

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS DE MORBIMORTALIDADE EM
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 INTERNADOS EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

HENRIQUE GOBBI TÓTOLA

VILA VELHA
ABRIL/2022

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS DE MORBIMORTALIDADE EM
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 INTERNADOS EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

HENRIQUE GOBBI TÓTOLA

**VILA VELHA
ABRIL/2022**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

T717a Tótola, Henrique Gobbi.
Análise de fatores preditivos de morbimortalidade em
pacientes acometidos pela covid-19 internados em uma unidade
de terapia intensiva / Henrique Gobbi Tótola. – 2022.
57 f. : il.

Orientador: Dominik Lenz.
Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas)
Universidade Vila Velha, 2022.
Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Doenças crônicas.
3. Terapia intensiva - Mortalidade. I. Lenz, Dominik.
II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

HENRIQUE GOBBI TÓTOLA

**ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS DE MORBIMORTALIDADE EM
PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 INTERNADOS EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Aprovada em 27 de Janeiro de 2022,

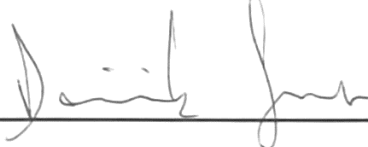
Banca Examinadora:



Profa. Dra. Mirian de Almeida Silva – (IFES)



Prof. Dr. Antônio Carlos Avanza Júnior – (UVV)



Prof. Dr. Dominik Lenz – (UVV)

Orientador

AGRADECIMENTOS

A minha família, em especial a minha esposa Débora pelo incentivo nos momentos que pensei em desistir e a minha mãe Angela pelo auxílio e motivação.

A diretoria do Hospital Meridional, pela disponibilidade em poder coletar os dados para a pesquisa.

A professora Denise pelo enorme auxílio nas questões burocráticas do projeto.

Aos membros da banca examinadora, professora Mirian, professor Avanza e em especial ao meu orientador Dominik pela paciência e pela compreensão com as dificuldades do trabalho, me guiando nos momentos mais difíceis.

Aos pacientes e seus familiares que permitiram o uso de seus dados para confecção deste trabalho, aos quais sou eternamente grato.

A Deus pela vida, saúde diária e pela vontade de perseverar.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Estudo viral – SARS-CoV-2.....	15
2.2. Patogênese	15
2.3. Fisiopatologia	18
2.4. Diagnóstico.....	20
2.5. Estudo dos fatores de risco clínicos e laboratoriais.....	23
OBJETIVOS	25
3.1. Objetivo Geral:	25
3.2. Objetivos Específicos:	25
MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1. Desenho do estudo	26
4.2. Critérios de inclusão e exclusão	26
4.3. Questões éticas.....	27
4.4. Seleção de pacientes e coleta de dados.....	27
4.5. Análise Estatística	29
DISCUSSÃO E RESULTADOS.....	31
5.1. Análise Bivariada.....	31
5.2. Análise Multivariada	36
5.2.1. Análise de sobrevivência conforme o tempo de internação hospitalar.....	36
5.2.2. Análise de sobrevivência conforme o tempo de internação em UTI	39
5.3. Discussão dos fatores de risco na admissão em UTI.....	41

5.3.1. Anemia	41
5.3.2. Ferritina	41
5.3.3. Proteína C Reativa	42
5.3.4. Coagulopatias e D-dímero	42
5.3.5. Linfopenia e Plaquetopenia (Trombocitopenia)	43
5.3.6 Desidrogenase láctica.....	44
5.3.7. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus	44
5.3.8. Idade e Sexo	44
5.3.9. Obesidade, Dislipidemia e Doenças Cardíacas	45
5.4. Discussão dos fatores de risco das complicações da internação na UTI	45
5.4.1. Ventilação mecânica	46
5.4.2. Trombose Venosa Profunda e Tromboembolismo Pulmonar	46
5.4.3. Pneumonia secundária	46
5.4.4. Insuficiência Renal Aguda com necessidade de diálise	47
5.4.5. Arritmias após diagnóstico de COVID-19.....	47
5.4.5. Limitações do estudo	47
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
APÊNDICES.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de inclusão na amostra do estudo	26
Quadro 2 - Critérios de exclusão na amostra do estudo	26
Quadro 3 - Fração Inspiratória de Oxigênio ofertada por Cateter Nasal e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente.....	29
Quadro 4 - Fração Inspiratória de Oxigênio ofertada por Máscara não reinalante com reservatório do oxigênio e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Patogênese do SARS-CoV-2.....	17
Figura 2 - Mecanismos de lesão associados aos receptores de ECA2.....	20
Figura 3 – Demonstração de imagens em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax.	22
Figura 4 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de Internação (dias) na presença de Anemia.....	38
Figura 5 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n=163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de Internação(dias) na presença de Ventilação Mecânica.	38
Figura 6 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de UTI (dias) conforme a presença de Anemia.....	40
Figura 7 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de UTI (dias) conforme a realização de Ventilação mecânica.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.....	32
Tabela 2 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.....	33
Tabela 3 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.....	34
Tabela 4 - Resumo do Risco de óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.....	35
Tabela 5 - Caracterização do Ponto de Corte das variáveis quantitativas, para risco de óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.	36
Tabela 6 - Resumo do modelo de risco proporcional (Cox Survival Hazard) conforme o Tempo de Internação hospitalar.....	37
Tabela 7 - Resumo do modelo de risco proporcional (Cox Survival Hazard) conforme o Tempo de Internação em UTI.....	39

RESUMO

Tótolá, Henrique Gobbi. M.Sc. Universidade Vila Velha – ES, abril de 2022. Análise de fatores preditivos de morbimortalidade em pacientes acometidos pela covid-19 internados em uma unidade de terapia intensiva. Orientador: Dominik Lenz.

Objetivo: O objetivo do trabalho é analisar os fatores associados a mortalidade em indivíduos internados acometidos por COVID-19 em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital do Espírito Santo, Brasil. **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, com coleta de dados de prontuário. Foram avaliados comorbidades prévias e complicações associadas à internação; hematimetria, avaliação de coagulação, dosagem de marcadores inflamatórios, função renal, indicadores de oximetria e comprometimento pulmonar em tomografia de tórax. Desfecho primário estudado foi mortalidade, categorizado por tempo de internação em UTI e tempo de internação hospitalar. A análise bivariada identificou em uma amostra de 163 pacientes (64 óbitos e 93 sobreviventes) os seguintes fatores associados a mortalidade: idade > 60 anos, ventilação mecânica, ventilação mecânica > 14 dias, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardíaca, doença cerebrovascular, uso de oxigênio suplementar na admissão, insuficiência renal aguda dialítica, pneumonia bacteriana secundária, arritmia aguda pós COVID-19, infecção de corrente sanguínea, lesão renal aguda, anemia, plaquetopenia, elevação de desidrogenase láctica e elevação de D-dímero. Na análise multifatorial com o modelo de risco proporcional Cox Survival Hazard, quando categorizados por tempo de internação hospitalar e por tempo de internação em UTI, somente as variáveis ventilação mecânica e anemia tiveram valor estatístico significativo. **Conclusão:** Este trabalho identificou que anemia na admissão e a necessidade de ventilação mecânica durante a internação em UTI são variáveis independentes para predição de mortalidade, na população estudada.

Palavras – chave: Coronavírus, SARS-CoV-2, marcadores inflamatórios, doença grave, comorbidades, tomografia de tórax

ABSTRACT

Totola, Henrique Gobbi. M.Sc. Universidade Vila Velha – ES, April 2022. Analysis of predictive factors of morbidity and mortality in patients affected by covid-19 hospitalized in an intensive care unit. Advisor: Dominik Lenz.

Objective: The objective of this study is to analyze the factors associated with mortality in individuals hospitalized with COVID-19 in an Intensive Care Unit (ICU) in a hospital in Espírito Santo, Brazil. **Materials and Methods:** This is a retrospective, cross-sectional study, with data collection from medical records. Previous comorbidities and complications associated with hospitalization were evaluated; hematology, assessment of coagulation, dosage of inflammatory markers, renal function, oximetry indicators and pulmonary impairment on chest tomography. The primary outcome studied was mortality, categorized by length of ICU stay and length of hospital stay. Bivariate analysis identified in a sample of 163 patients (64 deaths and 93 survivors) the following factors associated with mortality: age >60 years, mechanical ventilation, mechanical ventilation >14 days, arterial hypertension, diabetes mellitus, heart disease, cerebrovascular disease, use of supplemental oxygen on admission, dialysis acute renal failure, secondary bacterial pneumonia, post COVID-19 acute arrhythmia, bloodstream infection, acute kidney injury, anemia, thrombocytopenia, lactic dehydrogenase elevation, and D-dimer elevation. In the multifactorial analysis with the Cox Survival Hazard proportional hazard model, when categorized by length of hospital stay and by length of ICU stay, only the variables mechanical ventilation and anemia had a statistically significant value. **Conclusion:** This study identified that anemia on admission and the need for mechanical ventilation during ICU admission are independent variables for predicting mortality in the population studied.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, inflammatory markers, severe disease, comorbidities, chest tomography

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 alterou completamente a rotina da população mundial, atingindo a vivência e impactando os cuidados com a saúde. O vírus SARS-CoV-2 determina lesão em diversos órgãos do corpo humano, podendo levar a doença grave e debilitante impactando uma grande parcela da população, direta ou indiretamente. O coronavírus SARS-CoV-2 é o vírus responsável pela doença denominada COVID-19 (Coronavirus Disease-19).

Em dezembro de 2019 houveram relatos de pneumonia de origem desconhecida, com padrão incomum, evoluindo com Síndrome Respiratória Aguda Grave, na cidade de Wuhan, província de Hubei na China (HU et al., 2020; TADIC et al., 2020).

Os sintomas iniciais dos pacientes infectados incluíam tosse, febre, desconforto torácico e dispneia. Esses primeiros casos ocorreram em pessoas que estiveram presentes no mercado marinho de Wuhan, levando a hipótese de infecção ocasionada pelo consumo de carne animal, porém posteriormente novos casos surgiram sem nenhuma relação com o mercado, surgindo a hipótese de transmissão humana (HU et al., 2020). Muitos destes casos iniciais evoluíram para doença grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva devido insuficiência respiratória aguda.

Inicialmente o vírus se espalhou para outras províncias da China e nas próximas semanas houve propagação muito acelerada do vírus para outros países, mais notadamente na Europa e na América do Norte.

No final de fevereiro de 2020 foi detectado o primeiro caso de coronavírus no Brasil, na cidade de São Paulo, caso importado, sendo o paciente proveniente do norte da Itália. Houve no primeiro mês um crescimento expressivo da transmissão viral com difusão da doença para todos os estados brasileiros. Em março de 2020, a OMS declarou Pandemia de COVID-19 (OMS, 2020), no mesmo mês que ocorreu a morte do primeiro brasileiro vítima desta doença.

Em relação ao Espírito Santo, em abril de 2020 ocorreu o primeiro óbito relacionado ao SARS-CoV-2 (ESPIRITO SANTO, 2020a). Ao término de 2020, acumulou-se 4928 óbitos relacionados ao SARS-CoV-2 (ESPIRITO SANTO,2020b).

Durante todo o ano de 2021, ainda no Espírito Santo, houve elevação do acumulado de casos de COVID-19, totalizando 628.489 casos confirmados (o que equivale a aproximadamente 15% da população) e 13.308 óbitos, condicionando letalidade de 2,1% dos casos confirmados. (ESPIRITO SANTO,2020c). No Brasil, até 09 de dezembro de 2021 houveram 22.184.824 casos confirmados, desde o início da pandemia e 616.691 óbitos, com letalidade de 2,7% (BRASIL,2021).

Trata-se, portanto, de uma doença com alta taxa de transmissibilidade, mortalidade acumulada elevada, causada por um novo tipo agressivo de coronavírus. Considerando o envolvimento global e a chegada de novas variantes de cepas virais, há necessidade de entendimento adequado da doença bem como preparação do sistema de saúde para suportar esta e eventuais novas pandemias. Diante disso, esta pesquisa visa identificar os fatores associados a morbimortalidade dos pacientes internados com COVID-19 em um Hospital do Estado do Espírito Santo, visto que há poucos dados disponíveis na literatura médica sobre a amostra estudada.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Estudo viral – SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus*. (V'KOVSKI et al., 2020). Tem o nome “Corona” por ter uma forma arredondada com projeções pontiagudas em formato de coroa (CORREIA; OLIVEIRA,L.; OLIVEIRA,V., 2020).

Os coronavírus infectam diversos animais e o SARS-CoV-2 trata-se provavelmente de uma mutação dos coronavírus presentes em morcegos e pangolins da China, pois há grande semelhança genética encontrada entre coronavírus que infectam esses animais e o SARS-CoV-2. Porém ainda não há certeza se a transmissão inicial foi de forma direta ou se houve a presença de hospedeiro intermediário (HU et al., 2020).

Existem diversos outros coronavírus que infectam humanos causando doenças. Dois tipos com maior importância clínica são o MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, identificado durante epidemia em 2012 na Arábia Saudita e o SARS-CoV-1, também causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave, responsável por uma epidemia na China entre os anos 2002 e 2004. Ambos apresentam semelhanças genéticas com o vírus do SARS-CoV-2. (CORREIA; OLIVEIRA,L.; OLIVEIRA,V., 2020).

2.2. Patogênese

A transmissibilidade do coronavírus está correlacionada com a carga viral na orofaringe. Alguns estudos mostram que mesmo durante a primeira semana de sintomas pode haver elevada carga viral no trato superior, com alto potencial de transmissão. Mesmo pacientes assintomáticos tem potencial teórico de transmitir o vírus (KRONBICHLER et al.,2020).

O coronavírus SARS-CoV-2, ao penetrar no trato respiratório pela nasofaringe, tende a replicar-se e migrar para o trato respiratório inferior. A replicação viral e, principalmente a resposta inflamatória exacerbada, ocasionam uma tempestade de citocinas, levando a dano direto e indireto no tecido pulmonar, resultando nos sintomas dispneicos observados em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (BATTLE, et al., 2020), (HU et al., 2020).

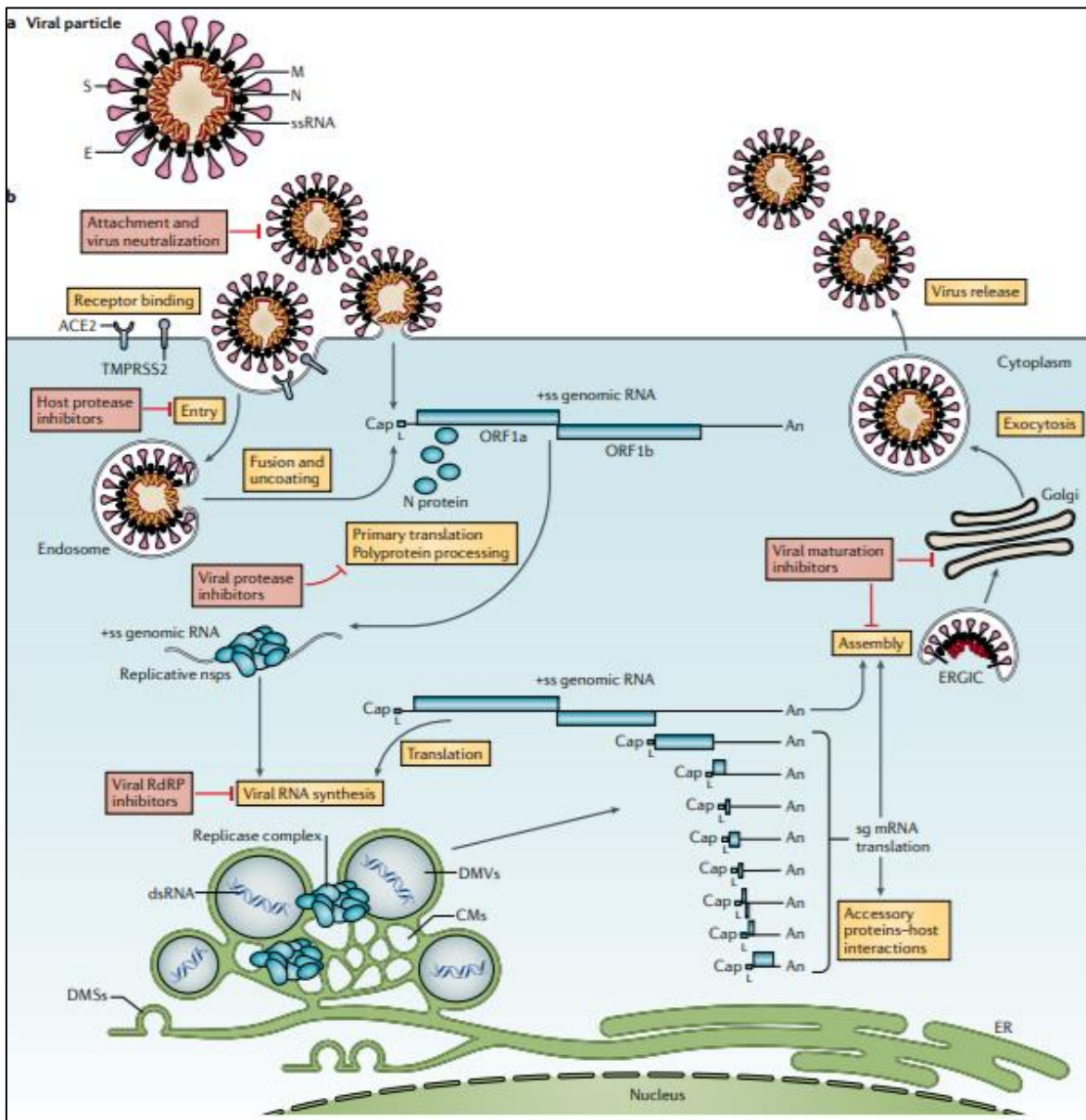
O vírus SARS-CoV-2 utiliza os receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2 – (ECA2) como mecanismo de entrada do vírus nas células do hospedeiro, com evidências demonstrando que o Receptor Binding Domain (RBM) do SARS-CoV-2 sofreu mutações em comparação ao SARS-CoV-1 para maior aderência a esses receptores da ECA2 (HU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 compartilha 79% da sequência genômica do SARS-CoV-1 e 50% com o MERS-CoV. Sua organização genômica é semelhante a outros betacoronavírus, apresentando seis Open Reading Frames – ORFs arranjadas de 5' a 3': replicase (ORF1a/ORF1b), spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N).

Após a ligação com a ECA2, a clivagem da proteína S pelas proteases do hospedeiro como a transmembrane protease serine protease 2 (TMPRSS2), catepsina L, catepsina B e a furina são fundamentais para a entrada do SARS-CoV-2 na membrana celular. A TMPRSS2 parece ser a de maior importância neste mecanismo (V'KOVSKI et al., 2020).

As partículas do coronavírus fundem-se aos receptores de fixação celular e interagem com os receptores celulares como o ECA2 além das proteases celulares e promovem a entrada celular com fusão da membrana celular ou endossomal. Após a entrada ocorre a liberação do RNA viral com ligação as ORF1a e ORF1b. As poliproteínas resultantes são processadas e formam o complexo de replicação e transcrição viral. Concomitante a este processo há biogênese de organelas de replicação viral, que possibilitam um microambiente propício para replicação viral, protegendo o vírus dos ataques do hospedeiro. As proteínas replicadas chegarão ao compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi onde ocorrerá a secreção das novas partículas virais no lúmen dos compartimentos vesiculares secretores. Os vírions formados serão finalmente secretados das células por meio de exocitose. Este mecanismo encontra-se resumido na Figura 1.

Figura 1 - Patogênese do SARS-CoV-2



Mecanismo de entrada e replicação viral do SARS-CoV-2. Adaptado de V'KOVSKI et al., 2020.

Outros mecanismos de proteção dos coronavírus contra as defesas do hospedeiro, são a alta glicosilação das proteínas S, localizadas na superfície externa da parede viral, que promovem evasão dos anticorpos neutralizantes pela formação de barreiras nos epítomos e a clivagem das proteínas S pela protease furina, contribuindo para o aumento do tropismo celular do SARS-CoV-2 (V'KOVSKI et al., 2020).

Sabe-se também que os coronavírus apresentam mecanismos de recombinação, realizando trocas de RNA entre si, podendo levar a diferentes

potenciais de virulência. Esse é um dos motivos da perpetuação da propagação deste vírus (CORREIA; OLIVEIRA,L.; OLIVEIRA,V., 2020).

2.3. Fisiopatologia

O COVID-19 é uma doença que acomete diversos órgãos, levando a lesões temporárias e definitivas, com vários graus de fibrose tecidual, a depender da evolução da doença. O órgão mais afetado é o pulmão seguido pelos rins, coração e cérebro, porém não limitados a estes. A coagulação vascular disseminada nos casos mais graves, associado a trombose de pequenos vasos corrobora para os sintomas do sistema respiratório, cardiovascular e urinário (BATLLE et al., 2020).

O envolvimento de vários sistemas ocorre tanto pelas alterações relacionadas à circulação quanto pela expressão das proteínas de ligação nas membranas celulares, especialmente o ECA2 e TMPRSS2, que estão presentes em maior quantidade nos órgãos dos sistemas citados acima, além de estar presente em grande quantidade nas células endoteliais (WOOL; MILLER, 2021).

Participando como proteína importante para o mecanismo de adesão à célula, a TMPRSS2 está presente em vários tecidos da árvore respiratória, estando associado a maior expressão de ECA2 no trato respiratório inferior, sendo essa uma possível explicação para o tropismo do vírus por esse sistema (HU et al., 2020), (STOPSACK et al.,2020).

No sistema cardiovascular a doença pode ocasionar miocardites, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, podendo as lesões serem ocasionadas por invasão viral na célula ou até mesmo por consequência dos fatores relacionados aos quadros mais graves com hipóxia sistêmica. (ABBOUD et al.,2020); (BANSAL, 2020); (BATLLE et al., 2020).

No sistema urinário pode ocasionar necrose tubular aguda por lesão viral direta e por rabdomiólise ou até mesmo necrose cortical, levando a insuficiência renal aguda e/ou crônica. (BATLLE et al., 2020).

A análise histopatológica de pulmões de pacientes infectados pelo coronavírus que evoluíram para quadro grave mostrou dano alveolar difuso, formação de membrana hialina com descamação de pneumócitos e depósitos de fibrina. Testes imunohistoquímicos mostraram antígeno para SARS-CoV-2 presentes tanto no trato

respiratório superior quanto inferior, bem como nos pneumócitos tipo I, pneumócitos tipo II e macrófagos alveolares (HU et al.,2020).

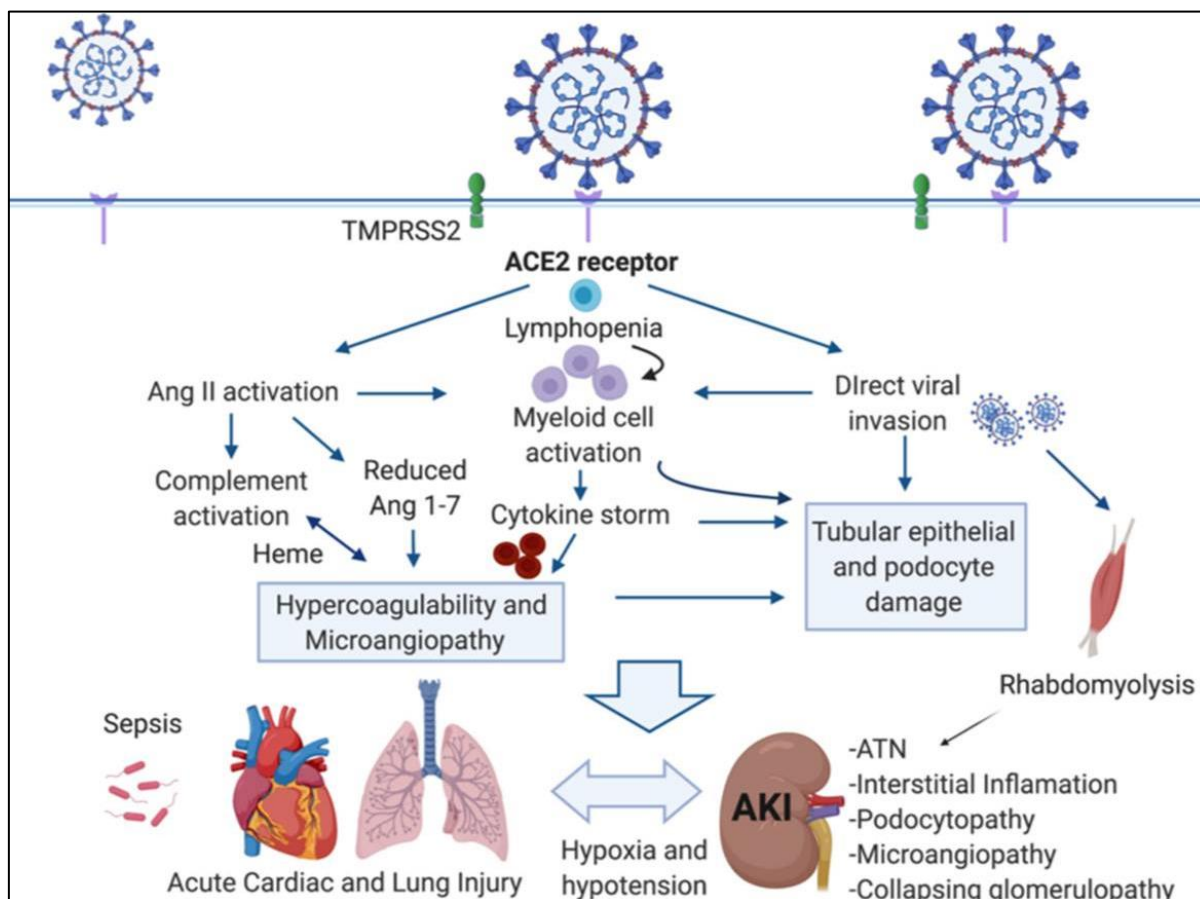
Estudo de autópsia com pacientes com COVID-19 demonstrou três tipos distintos de padrões de lesões pulmonares: a primeira com hemorragia induzida pelo COVID-19, caracterizada por mínima infiltração imune e grandes trombos, a segunda com excessiva infiltração de células imunológicas induzidas pelo COVID-19, mas sem eventos hemorrágicos e a terceira com a combinação das duas primeiras. Porém em todos os tipos foram identificados perda da integridade da parede alveolar, descolamento de pedaços de tecido pulmonar, proliferação de fibroblastos e fibrose extensa (VALDEBENITO, 2021).

Na fisiopatologia da SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) secundária a COVID-19 há uma participação de pró-citocinas apresentando um padrão de resposta inflamatória exacerbada denominado “tempestade de citocinas”, fazendo parte principalmente as interleucinas IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10, o fator de necrose tumoral (TNF- α) e o interferon (IFN- γ). Essa tempestade de citocinas ocasiona inflamação sistêmica podendo levar a falência de múltiplos órgãos (ZHANG et al., 2020).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave secundária a COVID-19 parece resultar de uma lesão celular por ação viral direta, pelo potencial do vírus de escapar da resposta imune inicial do hospedeiro, associado a uma resposta imune desregulada, tanto pela ativação atrasada de interferons tipo I e tipo II, quanto pela ausência de resposta imune inata pelas células brancas em vários pacientes. Consequentemente, o aumento da resposta aberrante pró-inflamatória e o infiltrado de células inflamatórias nos pulmões provocam dano tecidual e contribuem para as manifestações clínicas de SRAG. Esta resposta aberrante parece ser ainda mais exacerbada em casos severos, onde há maior recrutamento de macrófagos e infiltração de linfócitos T, incluindo células T citotóxicas (HU et al.,2020), (V'KOVSKI et al., 2020).

A Figura 2 apresenta um esquema resumido das alterações ocasionadas pelo SARS-CoV-2 em alguns órgãos-alvo e exemplifica mecanismos fisiopatológicos da doença

Figura 2 - Mecanismos de lesão associados aos receptores de ECA2



A penetração do SARS-CoV-2 pelo citoplasma celular por meio dos receptores de ECA2 resultam numa desregulação da angiotensina, ativação do sistema imune inato e adaptativo com liberação de citocinas pró-inflamatórias e estados de hipercoagulação. A lesão dos órgãos apresentados pode causar danos diretos uns aos outros. Legenda: TMPRSS2, transmembrane protease, serine 2, ATN = necrose tubular aguda, Ang = Angiotensina. Adaptado de Batlle et al., 2020.

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico de COVID-19 associa os sintomas clínicos de síndrome gripal no contexto da pandemia de coronavírus com os testes diretos para detecção do antígeno viral, por meio de coleta do material na nasofaringe ou avaliação de sangue periférico para detecção de anticorpos ou teste sorológico. Existem ainda outros testes menos utilizados, como a detecção em fezes e detecção em saliva (LAI; LAM, 2020).

A disseminação de testes em massa para diagnóstico precoce e isolamento dos casos positivos é uma ferramenta crucial para impedir a propagação do vírus SARS-CoV-2. O RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase) pelo teste de amplificação de ácido nucléico, com material

coletado por swab nasofaríngeo ou pela associação de swab orofaríngeo e nasofaríngeo possibilita confirmação diagnóstica (LAI; LAM, 2020). O RT-PCR permanece como teste mais utilizado por ser o exame mais confiável para avaliação de doença na fase ativa, pois os outros testes citados apresentam baixa sensibilidade na primeira semana da doença, com alta taxa de falso-negativo. (HONG et al.,2020), (LAI; LAM, 2020).

O swab nasofaríngeo tem um ponto negativo importante que é a taxa relativamente elevada de falso-negativos (ZAYED,R; ONRAN; ZAYED,A, 2021). Vários fatores podem interferir nesses resultados falso-negativos e devem ser avaliados: má qualidade da coleta, coleta realizada muito precoce ou muito tardia, transporte ou manuseio inadequado do material, presença de inibidores da reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction), mutação genética viral e uso de antivirais previamente à coleta (HONG et al.,2020). Muitas vezes a maior carga viral na nasofaringe ocorre antes mesmo do início da doença clinicamente ativa, dificultando a coleta adequada do material. Para estes casos específicos o uso de testes sorológicos com detecção de anticorpos tem maior valia pois podem vir positivos após alguns dias de doença instalada, confirmando o diagnóstico (HU et al.,2020).

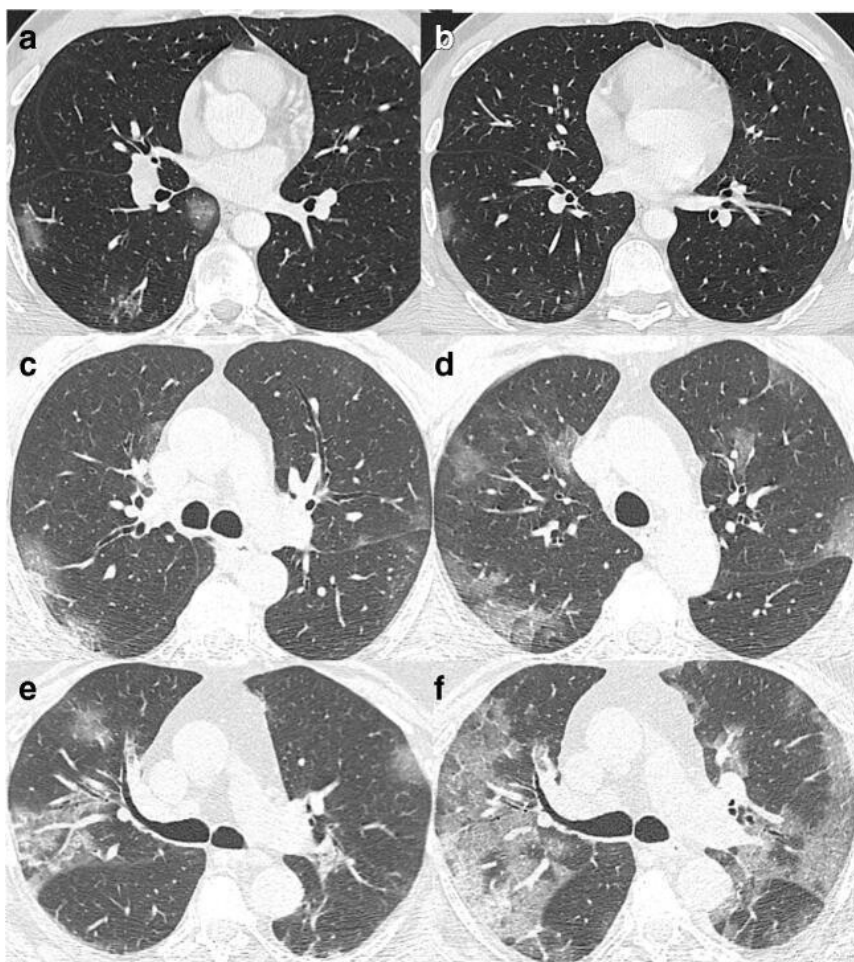
Alguns estudos avaliaram a possibilidade de utilizar o resultado da tomografia computadorizada de tórax (TC de tórax) como critério diagnóstico em pacientes com pneumonia viral, principalmente naqueles pacientes mais graves, durante a pandemia de COVID-19. (Al et al., 2020), (HERMANS et al., 2020), (KOVACS et al., 2020). Artigo de revisão de Waller et al. (2020) sobre o tema identificou sensibilidade elevada, desde que ocorra seleção adequada de pacientes (pacientes com maior probabilidade de pneumonia viral), porém com especificidade muito variável entre os estudos. Outro artigo de revisão mais recente de Kovács et al (2020) identificou alta sensibilidade (entre 67 e 100%) e relativa baixa especificidade (25-80%) para diagnóstico de COVID-19 ao utilizar a TC de tórax.

O uso da tomografia de tórax para diagnóstico foi estudado dado a baixa disponibilidade de testes diagnósticos laboratoriais principalmente no início da pandemia e posteriormente pela sobrecarga de testes no laboratório, atrasando o resultado dos exames e desse modo postergando o diagnóstico do paciente. Porém a tomografia não é isenta de riscos pois há exposição dos examinadores e possível

infecção dos mesmos, possibilidade de contaminação do ambiente (sala de tomografia) necessitando higienização frequente, necessidade de transporte do paciente e exposição a raios-x (KOVACS et al., 2020), (WALLER et al., 2020).

O acometimento pulmonar pode ser estimado pela porcentagem de imagem em vidro fosco presente na tomografia de tórax. Em revisão recente foi identificado que a imagem em vidro fosco periférico na tomografia de tórax é o achado radiológico mais comum (HU et al.,2020), sendo evidenciado em outro estudo que é extremamente comum em pacientes com maior gravidade do quadro (GUAN et al.,2020). A Figura 3 apresenta alguns achados comuns na tomografia de tórax de pacientes acometidos pela pneumonia viral por COVID-19.

Figura 3 – Demonstração de imagens em vidro fosco na tomografia computadorizada de tórax.



Imagens “a” e “b” mostram pequenos sinais de vidro fosco em um lóbulo em um paciente. Imagens “c” e “d” mostram acometimento bilateral com imagens em vidro fosco e imagem de consolidação em base direita em outro paciente. Imagens “e” e “f” mostram imagens em vidro fosco bilateralmente, espessamento de vasos e bronquiectasias de tração à direita em outro paciente. Adaptado de Kovács et al.,2020.

2.5. Estudo dos fatores de risco clínicos e laboratoriais

Desde o início da pandemia houve grande acúmulo de informações científicas sobre COVID-19 e, de importância para este estudo, dados sobre fatores de risco para internação em unidades de terapia intensiva. Apesar da relevância do tema, encontra-se atualmente poucas publicações a nível nacional que investiguem a correlação multivariada dos aspectos clínicos, envolvendo comorbidades, exames bioquímicos e de imagem nos pacientes internados em ambiente de terapia intensiva.

Os dados clínicos e de exames complementares têm grande potencial para avaliação de fatores de risco, podendo ser utilizados inclusive para classificação de pacientes com maior risco de desfecho desfavorável. Existem diversos escores de gravidade para pacientes internados em UTI, sendo um dos mais utilizados o SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score 3). Este é um escore composto de 20 variáveis que contemplam alterações agudas e comorbidades prévias, que visa estabelecer predição de mortalidade de pacientes internados em ambiente de terapia intensiva (SILVA JUNIOR, et al, 2010).

Foram realizadas algumas propostas de escore de gravidade específico para pacientes acometidos por COVID-19, porém nenhuma ainda com ampla aceitação. Uma destas classificações utiliza os valores de idade, albumina, creatinina, proteína C reativa (PCR) e desidrogenase láctica (DHL) para realização de uma fórmula para calcular a probabilidade de deterioração clínica. Neste estudo os endpoints primários utilizados para definição de deterioração clínica foram: mortalidade, insuficiência renal aguda dialítica e intubação (TSENG et al.,2021).

Estudo transversal realizado no Espírito Santo identificou maior risco de óbito em pacientes com idade superior a 60 anos, multimorbidades, doença renal e neoplasias (MASCARELLO et al, 2021). Outro estudo realizado, também transversal, identificou maior risco de óbito em pacientes com 02 ou mais comorbidades e idade >50 anos, (MACIEL et al, 2020).

O maior estudo brasileiro sobre o tema é um estudo de coorte multicêntrico realizada por um grupo de médicos de 25 hospitais onde foram coletadas informações de pacientes internados em enfermaria e UTI, de março a setembro de 2020, com um total de 2054 pacientes, sendo identificado que idade >= 65 anos, doença renal crônica, hipertensão arterial, proteína C reativa ≥ 100 mg/dL, contagem de plaquetas 100.000 mil/L, saturação de oxigênio <90%, necessidade de oxigênio suplementar e

ventilação mecânica invasiva na admissão foram independentemente associadas a um maior risco de mortalidade intra-hospitalar (MARCOLINO et al, 2021).

Diante do exposto, este estudo buscou analisar os fatores associados a mortalidade em indivíduos com COVID-19 internados na UTI com o objetivo de adicionar informações que possam corroborar na construção de uma base de dados para avaliação de fatores preditivos de doença grave por COVID-19 predominantes na população brasileira, mais especificamente de pacientes moradores da Grande Vitória, no Espírito Santo, que são os mais frequentemente atendidos pelo Hospital Meridional de Cariacica.

OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

Identificar fatores preditivos de morbimortalidade em pacientes com COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva, incluindo as comorbidades, complicações, alterações de exames laboratoriais e de exame de imagem.

3.2. Objetivos Específicos:

Determinar se Idade, Sexo, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Obesidade, Tabagismo, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Asma, Insuficiência Renal Crônica (IRC), Doença Cardíaca, Transplante de órgão sólido, Dislipidemia e Doença Cerebrovascular são fatores de risco para maior taxa de mortalidade e maior tempo de internação hospitalar e em UTI.

Estabelecer quais alterações em exames laboratoriais na admissão tem maior probabilidade de evoluir com desfecho desfavorável, incluindo elevação de creatinina, anemia, leucocitose, linfopenia, plaquetopenia, elevação de desidrogenase láctica, aumento de proteína C reativa, hipoxemia e hipercapnia em gasometria arterial, elevação de ferritina e aumento de D-dímero.

Determinar se o nível de comprometimento de parênquima na tomografia de tórax está correlacionado com a gravidade do quadro clínico nos pacientes internados na UTI.

MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo

Este é um estudo retrospectivo, realizado por meio da análise de dados de prontuários de pacientes que foram internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Hospital Meridional em Cariacica - ES. O Hospital é de caráter privado e faz parte de uma Rede agregada de 06 hospitais, sendo o maior hospital dentre esses, que atende pacientes de toda região metropolitana da capital do Estado do Espírito Santo, e é a referência para os casos mais complexos. Além disso atende a demanda espontânea do pronto socorro do serviço.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes selecionados na UTI foram aqueles internados de Maio a Dezembro de 2020. Os critérios de internação dos pacientes em UTI no serviço estudado incluem TC de tórax com comprometimento > 50% de vidro fosco, e/ou uso de oxigenoterapia com fluxo maior que 04 litros por minuto e/ou sinais claros de insuficiência respiratória aguda. O Quadro 1 mostra os critérios de inclusão, enquanto o Quadro 2 mostra os critérios de exclusão.

Quadro 1 - Critérios de inclusão na amostra do estudo

Critério de Inclusão	
1.	Internação em leito de coorte respiratória em unidade de terapia intensiva
2.	Teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2
3.	Teste rápido (imunocromatográfico) + TC de tórax com vidro fosco periférico

Fonte: Tótola, 2022

Quadro 2 - Critérios de exclusão na amostra do estudo

Critérios de Exclusão	
1.	Pacientes com testes negativos para SARS-CoV-2
2.	Doença terminal com proposta de cuidados paliativos previamente à internação
3.	Internação hospitalar primária por outras doenças
4.	Prontuário incompleto para análise devido transferência hospitalar
5.	Recusa em termo de consentimento
6.	Não foi possível contato telefônico ou não responderam o termo de consentimento

Fonte: Tótola, 2022

4.3. Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Vila Velha sob o número CAAE: 49128821.4.0000.5064 e pela Diretoria do Hospital Meridional Cariacica, local de coleta dos dados. Os consentimentos informados foram apresentados ao paciente ou seu representante legal, de forma online devido ao contexto da pandemia, participando do estudo somente aqueles em que houve concordância. Uma cópia do termo de consentimento está disponível nos Apêndices.

Os pesquisadores reduziram o teórico risco de exposição de dados pessoais por meio de transformação dos dados online em dados offline assim que possível, tendo acesso físico somente os pesquisadores participantes da pesquisa.

4.4. Seleção de pacientes e coleta de dados

Os pacientes foram selecionados por meio do Software Epimed®, sendo realizado busca pelo CID B34.2 e B97.2 de todos os pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva de internação exclusiva para COVID-19, de Maio de 2020 a Dezembro de 2020.

Foram selecionados inicialmente os prontuários de 287 pacientes na base de dados. Destes, foram excluídos 124 pacientes pelos critérios de exclusão: 13 apresentaram teste laboratorial negativo para SARS-CoV-2, 02 eram pacientes com doença terminal com proposta de tratamento paliativo previamente à internação, 41 estavam internados no hospital por outros motivos, previamente à infecção, 07 foram transferidos para outro serviço, 04 não aceitaram participar. Além disso foram excluídos 57 pacientes que não atenderam os contatos telefônicos ou não responderam ao termo de consentimento.

Os dados clínicos foram coletados por meio de revisão individual dos prontuários eletrônicos na Plataforma MVPep®, checando as evoluções diárias dos médicos plantonistas e dos médicos da rotina da UTI, evoluções médicas de enfermagem, prescrições médicas, bem como por meio de informações adicionais coletadas em evoluções de enfermagem e fisioterapia. Foram coletados tanto dados qualitativos quanto quantitativos. Todas as tomografias foram cheçadas inicialmente pela equipe de radiologia do serviço e revisadas pelos pesquisadores.

Os exames laboratoriais utilizados foram os coletados entre 12h antes da admissão até 24h após admissão em UTI, exceto D-dímero e Ferritina, que devido a

rotina laboratorial deste serviço tiveram valores aceitos até 48h após admissão. A TC de tórax utilizada no estudo foi a realizada entre 24h antes da admissão até 48h após admissão.

Os dados laboratoriais coletados foram organizados considerando os valores de referência do próprio laboratório do serviço. A lesão renal aguda foi categorizada como valor sérico de creatinina $> 1,3$ mg/dL, anemia foi definida como hemoglobina sérica < 12 g/dL, leucocitose como contagem total de leucócitos $>10.500/\mu\text{L}$, plaquetopenia se contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$, linfopenia $<1.500/\mu\text{L}$, hipercapnia quando Pressão Parcial de Gás Carbônico ($p\text{CO}_2$) >45 mmHg na gasometria arterial e hipoxemia quando Pressão Arterial de Oxigênio (PaO_2) < 80 mmHg na gasometria arterial e a coagulopatia foi definida como tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) > 42 segundos ou INR (international normalized ratio) $>1,3$ ou tempo de ativação de protrombina (TAP) $<70\%$.

Os resultados de exames D-dímero, ferritina, desidrogenase láctica e proteína C reativa foram coletados conforme seu valor numérico quantitativo.

O acometimento pulmonar na tomografia de tórax foi anotado conforme a quantidade de imagem em vidro fosco na área pulmonar e sua porcentagem total de comprometimento, conforme laudo do radiologista. Foi utilizada classificação de até 25%, $>25-50\%$, $>50-75\%$ e $>75\%$ de área pulmonar total afetada.

A relação P/F (Pressão Arterial de Oxigênio sobre a Fração inspirada de oxigênio) foi calculada para todos os pacientes, sendo anotado o seu valor numérico. A fração inspirada de oxigênio (FiO_2) foi determinada de acordo com o dispositivo de oferta de oxigênio (cateter nasal, máscara de alto fluxo ou intubação orotraqueal) e com o volume de oxigênio ofertado. Foi considerado para análise os Quadros 3 e 4 que demonstram a FiO_2 ofertada disponível por cada dispositivo (GUIMARÃES et al., 2021), contabilizando-se o maior valor para fins de registro nos dados do paciente nesta pesquisa.

Quadro 3 - Fração Inspiratória de Oxigênio (FiO₂) ofertada por Cateter Nasal e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente

1 l/min	21-24%
2 l/min	25-28%
3 l/min	29-32%
4 l/min	33-36%
5 l/min	37-40%
6 l/min	41-44%

Fonte: Guimarães et al., 2021

Quadro 4 - Fração Inspiratória de Oxigênio (FiO₂) ofertada por Máscara não reinalante com reservatório do oxigênio e fluxo de oxigênio por minuto, somada ao ar ambiente

6 l/min	60%
7 l/min	70%
8 l/min	80%
9 l/min	+ 80%
10-15 l/min	+ 80%

Fonte: Guimarães et al., 2021

4.5. Análise Estatística

Para avaliar uma amostra de n=163 pacientes (64 óbitos e 99 altas) visando identificar parâmetros clínicos e laboratoriais que estão associados a sobrevivência dos pacientes considerando-se dois fatores temporais (Tempo de internação hospitalar e Tempo de internação em UTI) foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais.

As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação e tiveram a normalidade avaliada pelo teste de D'Agostino-Pearson.

Na parte inferencial foram aplicados os seguintes métodos: (a) Para avaliar associação entre as variáveis qualitativas e o desfecho Óbito foi aplicado o teste do Qui-quadrado e quando ocorreu a restrição npq <5 foi aplicado o teste Exato de Fisher conforme recomenda Ayres et al (2007, p.127); (b) Para comparar as variáveis quantitativas, conforme os grupos Alta e Óbito, foi aplicado preferencialmente o teste t de Student e quando alguma variável não apresentou distribuição gaussiana foi aplicado o teste U de Mann-Whitney conforme recomenda Ayres et al (2007, p.156); (c) As variáveis que obtiveram p-valor < 0.05 (na análise bivariada) foram submetidas ao modelo multivariado de sobrevivência Cox Survival Hazard.

Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat versão 5.3 e SPSS Versão 27.

As variáveis clínicas estudadas foram sexo, idade, comorbidades pré-existentes à internação na UTI (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Obesidade, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Câncer, Transplante de órgão sólido, Doenças cerebrovasculares (Acidente Vascular Encefálico, encefalopatia), Tabagismo, Asma, Insuficiência Renal Crônica e Doenças Cardíacas (Arritmias, Insuficiência Cardíaca ou Cardiopatia Isquêmica), dias de início dos sintomas, admissão em uso de oxigênio, uso de ventilação mecânica, presença de complicações (Insuficiência Renal Aguda dialítica, Trombose Venosa Profunda e/ou Tromboembolismo Pulmonar, Pneumotórax, Pneumonia secundária, Arritmia cardíaca aguda e Isquemia Cerebral).

Em relação às variáveis laboratoriais foram analisadas Pressão Parcial de Gás Carbônico (pCO_2), Fração Inspirada de Oxigênio (FiO_2), Pressão Arterial de Oxigênio (PaO_2), bem como a Relação Pressão Arterial de Oxigênio/ Fração Inspirada de Oxigênio (Relação P/F), contagem de hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas, valor de INR (international normalized ratio), Tempo de Atividade de Protrombina (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), Proteína C Reativa, D-dímero, Ferritina, Desidrogenase Lática (DHL) e comprometimento inicial em Tomografia de Tórax (avaliada por porcentagem de vidro fosco periférico na área pulmonar total).

DISCUSSÃO E RESULTADOS

O presente estudo analisou dados de n=163 pacientes (64 Óbitos e 99 Altas) visando identificar parâmetros clínicos e laboratoriais que estão associados a sobrevivência dos pacientes considerando-se dois fatores temporais: Tempo de Internação (dias) e Tempo de UTI (dias).

5.1. Análise Bivariada

Inicialmente as Tabelas 1, 2 e 3 apresentam a análise bivariada para identificar os fatores qualitativos que estão significativamente associados (p -valor $< 0.05^*$) ao óbito dos pacientes.

A Tabela 1 lista as variáveis relacionadas ao perfil do paciente e comorbidades prévias. Nesta tabela tiveram p -valor < 0.05 (estatisticamente significativa) as seguintes variáveis qualitativas: Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Doença Cardíaca, Doença Cerebrovascular.

Tabela 1 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.

		Geral (n=163)		Óbito (n=64)		Alta (n=99)		p-valor
			%		%		%	
Sexo								0.1697
	Masculino	101	62,0	35	34,7	66	65,3	
	Feminino	62	38,0	29	46,8	33	53,2	
HAS								0.0060*
	Sim	97	59,5	47	48,5	50	51,5	
	Não	66	40,5	17	25,8	49	74,2	
DM								0.0071*
	Sim	48	29,4	27	56,3	21	43,8	
	Não	115	70,6	37	32,2	78	67,8	
Tabagismo								0.9723
	Sim	24	14,7	10	41,7	14	58,3	
	Não	139	85,3	54	38,8	85	61,2	
DPOC								0.0010*
	Sim	18	11,0	14	77,8	4	22,2	
	Não	145	89,0	50	34,5	95	65,5	
Asma								0.2929
	Sim	10	6,1	6	60,0	4	40,0	
	Não	153	93,9	58	37,9	95	62,1	
IRC								0.2929
	Sim	10	6,1	6	60,0	4	40,0	
	Não	153	93,9	58	37,9	95	62,1	
Doença Cardíaca								0.0225*
	Sim	22	13,5	14	63,6	8	36,4	
	Não	141	86,5	50	35,5	91	64,5	
Câncer								0.6666
	Sim	5	3,1	1	20,0	4	80,0	
	Não	158	96,9	63	39,9	95	60,1	
Transplante								0.7007
	Sim	3	1,8	2	66,7	1	33,3	
	Não	160	98,2	62	38,8	98	61,3	
Obesidade								0.4955
	Sim	39	23,9	13	33,3	26	66,7	
	Não	124	76,1	51	41,1	73	58,9	
Dislipidemia								0.6733
	Sim	16	9,8	5	31,3	11	68,8	
	Não	147	90,2	59	40,1	88	59,9	
D. Cerebrovascular								0.0022*
	Sim	10	6,1	9	90,0	1	10,0	
	Não	153	93,9	55	35,9	98	64,1	

*Teste Qui-Quadrado de Independência.

Na Tabela 2, que relaciona as alterações laboratoriais e de exame de imagem, tiveram p-valor < 0.05 (estatisticamente significativa) as seguintes variáveis qualitativas: lesão renal aguda, anemia e plaquetopenia.

Tabela 2 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.

	Geral (n=163)		Óbito (n=64)		Alta (n=99)		p-valor
		%		%		%	
% vidro fosco (TC tórax)							0.4984
	<25%	31	19,0		35,5	20	64,5
	>25 a 50%	46	28,2	13	28,3	33	71,7
	>50 a 75%	63	38,7	29	46,0	34	54,0
	>75%	23	14,1	11	47,8	12	52,2
Lesão renal aguda							0.0001*
	Sim	27	16,6	20	74,1	7	25,9
	Não	136	83,4	44	32,4	92	67,6
Anemia							<0.0001*
	Sim	55	33,7	36	65,5	19	34,5
	Não	108	66,3	28	25,9	80	74,1
Leucocitose							0.6098
	Sim	51	31,3	22	43,1	29	56,9
	Não	112	68,7	42	37,5	70	62,5
Linfopenia							0.9079
	Sim	152	93,3	59	38,8	93	61,2
	Não	11	6,7	5	45,5	6	54,5
Plaquetopenia							0.0029*
	Sim	27	16,6	18	66,7	9	33,3
	Não	136	83,4	46	33,8	90	66,2
Coagulopatia							0.0216
	Sim	20	12,3	8	40,0	12	60,0
	Não	143	87,7	56	39,2	87	60,8
Hipercapnia							0.3715
	Sim	15	9,2	8	53,3	7	46,7
	Não	148	90,8	56	37,8	92	62,2
Hipoxemia							0.8772
	Sim	84	51,5	32	38,1	52	61,9
	Não	79	48,5	32	40,5	47	59,5

*Teste Qui-Quadrado de Independência.

A Tabela 3 relaciona as complicações e necessidade de medidas de suporte com oxigenoterapia. Nesta tabela tiveram p-valor < 0.05 (estatisticamente significativa) as seguintes variáveis qualitativas: ventilação mecânica (VM), infecção de corrente sanguínea (ICS), insuficiência renal aguda (IRA), pneumonia secundária, arritmia cardíaca após diagnóstico de COVID-19 e uso de oxigênio suplementar na admissão.

Tabela 3 - Fatores associados ao óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.

		Geral		Óbito		Alta		p-valor
		(n=163)	%	(n=64)	%	(n=99)	%	
Vent. Mecânica								<0.0001*
	Sim	80	49,1	60	75,0	20	25,0	
	Não	83	50,9	4	4,8	79	95,2	
VM>14dias								<0.0001*
	Sim	45	27,6	34	75,6	11	24,4	
	Não	118	72,4	30	25,4	88	74,6	
ICS								0.0444*
	Sim	13	8,0	9	69,2	4	30,8	
	Não	150	92,0	55	36,7	95	63,3	
IRA dialítica								<0.0001*
	Sim	32	19,6	27	84,4	5	15,6	
	Não	131	80,4	37	28,2	94	71,8	
TVP/TEP								0.7757
	Sim	10	6,1	3	30,0	7	70,0	
	Não	153	93,9	61	39,9	92	60,1	
Pneumotórax								0.1658
	Sim	7	4,3	5	71,4	2	28,6	
	Não	156	95,7	59	37,8	97	62,2	
Pneumonia secundária								<0.0001*
	Sim	119	73,0	61	51,3	58	48,7	
	Não	44	27,0	3	6,8	41	93,2	
Arritmia aguda pós-COVID-19								0.0372*
	Sim	9	5,5	7	77,8	2	22,2	
	Não	154	94,5	57	37,0	97	63,0	
O2 suplementar								0.0044*
	Sim	145	89,0	63	43,4	82	56,6	
	Não	18	11,0	1	5,6	17	94,4	

*Teste Qui-Quadrado de Independência.

A Tabela 4 mostra o Odds Ratio(OR) e o Intervalo de Confiança (IC) levando em consideração o risco de óbito em relação às variáveis apresentadas nas tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 4 - Resumo do Risco de óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no Hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.

	Odds Ratio	IC95%		p-valor
Sexo (masculino)	0.6034	0.31	1.15	0.1697
Ventilação Mecânica	59.2500	19.2	182.4	<0.0001*
VM>14dias	9.0667	4.08	20.1	<0.0001*
Hipertensão Arterial	2.7094	1.37	5.35	0.0060*
Diabete Mellitus	2.7104	1.35	5.41	0.0071*
Tabagismo	1.1243	0.46	2.71	0.9723
DPOC	6.6500	2.07	21.2	0.0010*
Asma	2.4569	0.66	9.07	0.2929
Doença Renal Crônica	2.4569	0.66	9.07	0.2929
Doença Cardíaca	3.1850	1.25	8.11	0.0225*
Câncer	0.3770	0.04	3.45	0.6666
Transplante	3.1613	0.28	35.6	0.7007
Obesidade	0.8627	0.40	1.82	0.4955
Dislipidemia	0.6780	0.22	2,05	0.6733
D. Cerebrovascular	16.0364	1.97	129.9	0.0022*
Compromet. TC tórax	1.5047	0.62	3.65	0.4984
O2 suplementar	13.0610	1.69	100.7	0.0044*
IRA dialítica	13.7189	4.91	38.3	<0.0001*
TVP/TEP	0.6464	0.16	2.59	0.7757
Pneumotórax	4.1102	0.77	21.8	0.1658
Pneumonia secundária	14.3736	4.21	48.9	<0.0001*
Arritmia pós COVID-19	5.9561	1.19	29.6	0.0372*
ICS	3.8864	1.14	13.2	0.0444*
Lesão renal aguda	5.9740	2.35	15.1	0.0001*
Anemia	5.4135	2.68	10.9	<0.0001*
Leucocitose	1.2644	0.64	2.47	0.6098
Linfopenia	0.7613	0.22	2.60	0.9079
Plaquetopenia	3.9130	1.63	9.39	0.0029*
Coagulopatia	1.0357	0.39	2.69	0.0216
Hipercapnia	1.8776	0.64	5.45	0.3715
Hipoxemia	0.9038	0.48	1.69	0.8772

*Teste Qui-quadrado de independência.

Continuando a avaliação de fatores de risco, foi realizado análise com as variáveis quantitativas, de maneira a tentar estabelecer um ponto de corte para risco de óbito. A Tabela 5 mostra variáveis numéricas, para as quais foi realizado o cálculo do Ponto de Corte que melhor discrimina conforme o desfecho (Óbito ou Alta) com os respectivos valores de Sensibilidade e Especificidade. Nesta tabela tiveram p-valor <0.05 (estatisticamente significante) as seguintes variáveis: Idade, SAPS3, Fração inspirada de O₂ (FiO₂), Desidrogenase Láctica (DHL) e D-dímero.

Tabela 5 - Caracterização do Ponto de Corte das variáveis quantitativas, para risco de óbito de n=163 pacientes internados em UTI, com COVID-19, no hospital Meridional de Cariacica-ES, ano 2020.

		Mediana	Quartis (1Q - 3Q)	Ponto de Corte	Sensib (%)	Espec. (%)	p-valor
Idade							0.0027*
	Óbito	64.0	(49.5 - 77.5)	60.0	58.9	56.6	
	Sobrevida	56.0	(45 - 68)				
SAPS3							0.0041*
	Óbito	44.0	(39 - 52)	43.0	56.4	59.6	
	Sobrevida	42.0	(35.5 - 47.5)				
FiO2							0.0037*
	Óbito	0.4	(0.28 - 0.6)	0.4	55.9	58.6	
	Sobrevida	0.3	(0.28 - 0.4)				
Relação P/F (PaO2/FiO2)							0.0851
	Óbito	203.1	(130 - 292.9)	220.8	55.3	56.7	
	Sobrevida	232.5	(160 - 314.2)				
DHL							<0.0001*
	Óbito	364.5	(277.5 - 473)	277.0	75.6	61.6	
	Sobrevida	205.0	(181 - 340.5)				
PCR							0.1966
	Óbito	131.0	(66 - 212.5)	117.0	55.2	50.5	
	Sobrevida	113.0	(56 - 177.5)				
D-dímero							0.0187*
	Óbito	1361.5	(684.5 - 2829.5)	1,176.0	55.4	58.6	
	Sobrevida	917.0	(522.5 - 2214.5)				
Ferritina							0.7759
	Óbito	873.0	(392 - 1782)	879.0	51.9	52.5	
	Sobrevida	925.0	(428.5 - 1795)				

*Teste U de Mann-Whitney.

5.2. Análise Multivariada

As variáveis que obtiveram p-valor <0.05 (na análise bivariada) foram submetidas ao modelo multivariado de sobrevivência Cox Survival Hazard.

A análise de sobrevivência considerando o tempo de internação hospitalar (dias) está descrita na Tabela 6.

A análise de sobrevivência considerando o tempo de internação em UTI (dias) está descrita na Tabela 7.

5.2.1. Análise de sobrevivência conforme o tempo de internação hospitalar

O Modelo de Sobrevivência de Risco Proporcional (Cox Survival Hazard) foi realizado com n=163 pacientes, sendo 64 óbitos e 99 sobreviventes. O modelo

multivariado teve $\chi^2 = 75.6$ com GL = 21 (graus de liberdade), p-valor <0.0001* (altamente significativa) e -2 Log Likelihood = 503.9.

A Tabela 6 mostra que após aplicação de risco proporcional, as seguintes variáveis foram independentes na análise de sobrevivência dos pacientes: Ventilação mecânica (p < 0.0001) e Anemia (p=0.005).

Tabela 6 - Resumo do modelo de risco proporcional (Cox Survival Hazard) conforme o Tempo de Internação hospitalar.

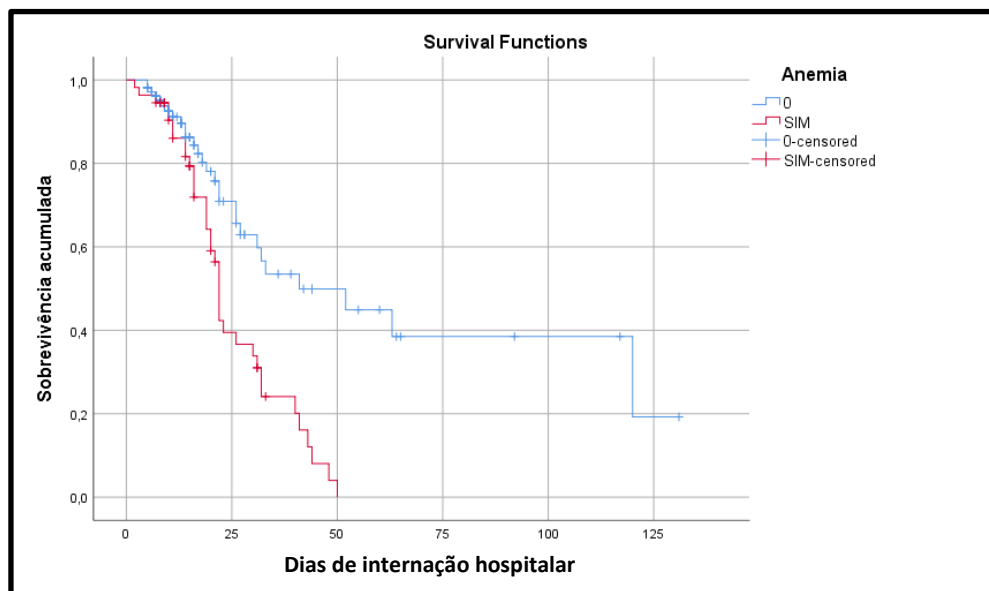
	Coef B	EP	Wald	p-valor	Exp(B)	IC95%	
Ventilação mecânica	2.799	0.697	16.148	<0.0001*	16.428	4.195	64.339
VM > 14 dias	-1.009	0.518	3.797	0.051	0.365	0.132	1.006
HAS	0.315	0.367	0.738	0.390	1.370	0.668	2.811
DM	0.079	0.303	0.069	0.793	1.083	0.598	1.959
DPOC	0.453	0.418	1.172	0.279	1.573	0.693	3.572
Doença Cardíaca	0.106	0.357	0.088	0.767	1.112	0.552	2.240
Doença Cerebrovascular	0.715	0.425	2.827	0.093	2.045	0.888	4.707
O2 Suplementar	-0.280	1.123	0.062	0.803	0.756	0.084	6.833
IRA dialítica	0.466	0.368	1.604	0.205	1.594	0.775	3.279
Pneumonia secundária	-0.857	0.801	1.147	0.284	0.424	0.088	2.038
Arritmia pós COVID-19	0.427	0.452	0.891	0.345	1.532	0.632	3.719
ICS	-0.111	0.404	0.076	0.783	0.895	0.406	1.974
Lesão renal aguda	-0.319	0.374	0.725	0.394	0.727	0.349	1.514
Anemia	0.864	0.308	7.885	0.005*	2.373	1.298	4.337
Plaquetopenia	0.579	0.320	3.268	0.071	1.784	0.952	3.341
Idade 60 ou mais	0.042	0.458	0.008	0.927	1.043	0.425	2.559
SAPS3	0.207	0.480	0.186	0.666	1.230	0.480	3.150
FiO2	-0.158	0.343	0.211	0.646	0.854	0.436	1.674
DHL	0.095	0.307	0.097	0.756	1.100	0.603	2.007
D-dímero	-0.059	0.318	0.034	0.853	0.943	0.506	1.757

Legenda: Coef B= Coeficiente B (coeficiente para a constante), EP=Erro Padrão, Wald= Teste de Wald, Exp(B)=Exponenciação do Coeficiente B – equivalente ao Odds Ratio, IC=Intervalo de confiança.

Para discriminação entre altas e óbitos foi realizado exposição gráfica através do diagrama de Kaplan Meyer. Neste gráfico, cada traço pequeno representa um evento. O Eixo X representa o tempo em dias e o Eixo Y a Sobrevivência acumulada no período.

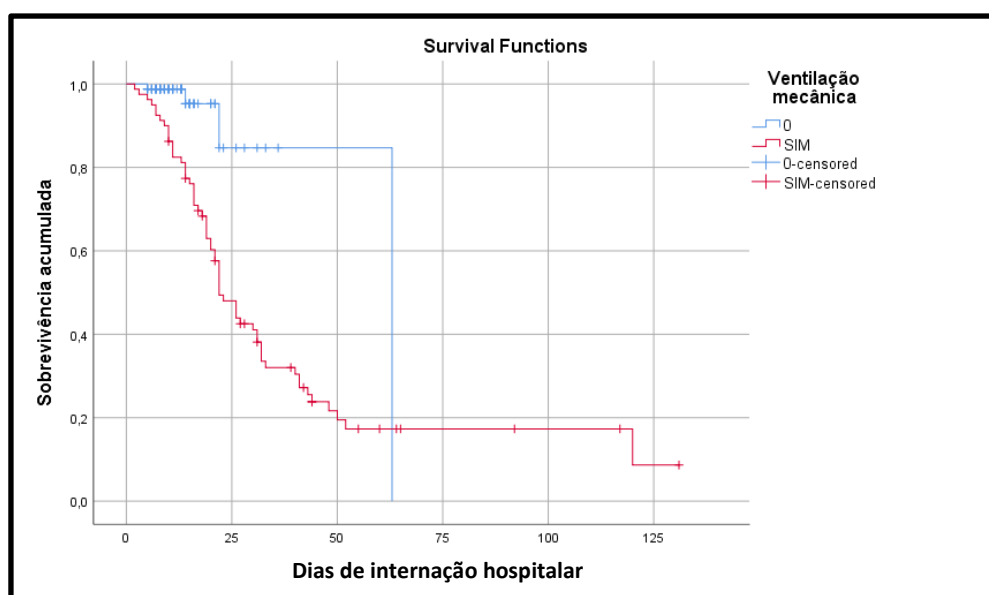
A Figura 4 apresenta a avaliação de acordo com o modelo de análise descrito acima, discriminando óbitos de altas em pacientes com Anemia por meio do diagrama citado.

Figura 4 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de Internação (dias) na presença de Anemia.



A Figura 5 apresenta a avaliação de acordo com o modelo de análise descrito acima, discriminando óbitos de altas em pacientes submetidos a ventilação mecânica por meio do diagrama de Kaplan-Meyer.

Figura 5 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n=163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de Internação(dias) na presença de Ventilação Mecânica.



5.2.2. Análise de sobrevivência conforme o tempo de internação em UTI

O Modelo de Sobrevivência de Risco Proporcional (Cox Survival Hazard) foi realizado com n=163 pacientes, sendo 64 óbitos e 99 sobreviventes. O modelo multivariado teve $\chi^2= 66.1$ com GL = 21 (graus de liberdade), p-valor <0.0001* (altamente significativa) e -2 Log Likelihood = 475.6.

A Tabela 7 abaixo mostra que as seguintes variáveis foram independentes na análise de sobrevivência dos pacientes: Ventilação mecânica (p < 0.0001), e Anemia (p=0.0126).

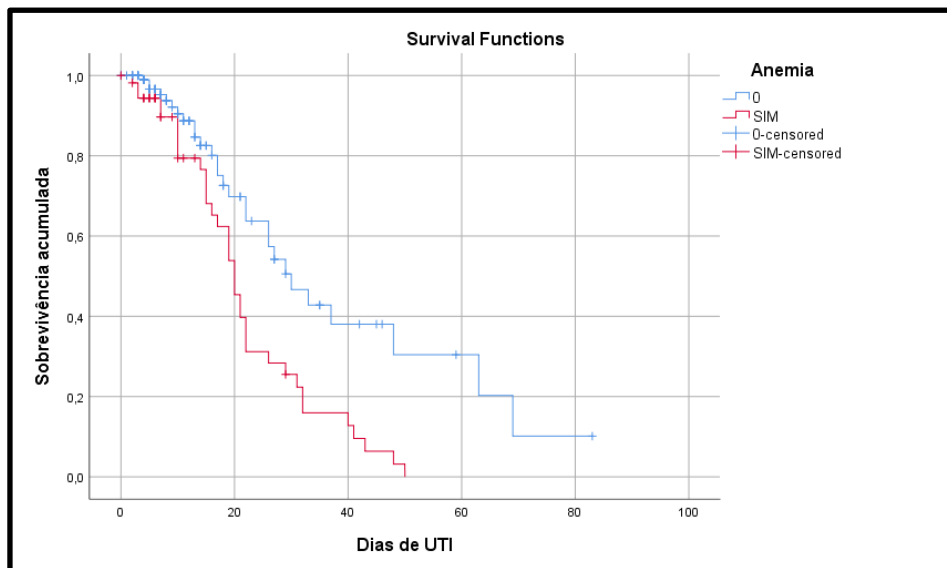
Tabela 7 - Resumo do modelo de risco proporcional (Cox Survival Hazard) conforme o Tempo de Internação em UTI.

	Coef B	EP	Wald	p-valor	Exp(B)	IC95%	
Ventilação mecânica	2.848	0.703	16.415	<0.0001*	17.254	4.350	68.430
VM>14 dias	-0.844	0.513	2.709	0.100	0.430	0.157	1.175
HAS	0.089	0.366	0.059	0.808	1.093	0.534	2.237
DM	0.071	0.310	0.052	0.820	1.073	0.585	1.969
DPOC	0.259	0.407	0.407	0.524	1.296	0.584	2.877
Doença Cardíaca	-0.123	0.378	0.107	0.744	0.884	0.421	1.855
Doença Cerebrovascular	0.690	0.446	2.399	0.121	1.995	0.833	4.779
O2 Suplementar	-0.392	1.148	0.117	0.732	0.675	0.071	6.406
IRA dialítica	0.109	0.373	0.086	0.770	1.115	0.537	2.317
Pneumonia secundária	-1.484	0.750	3.911	0.058	0.227	0.052	0.987
Arritmia pós COVID-19	0.702	0.464	2.290	0.130	2.017	0.813	5.007
ICS	-0.313	0.406	0.594	0.441	0.731	0.330	1.621
Lesão renal aguda	-0.032	0.379	0.007	0.932	0.968	0.461	2.034
Anemia	0.776	0.323	5.788	0.016*	2.173	1.155	4.090
Plaquetopenia	0.381	0.333	1.309	0.253	1.463	0.762	2.809
Idade 60 ou mais	-0.027	0.472	0.003	0.954	0.973	0.386	2.454
SAPS3	0.512	0.497	1.060	0.303	1.668	0.630	4.419
FiO2	-0.439	0.369	1.415	0.234	0.644	0.312	1.329
DHL	0.111	0.313	0.125	0.724	1.117	0.604	2.064
D-dímero	-0.144	0.324	0.198	0.656	0.866	0.459	1.634

Legenda: Coef B= Coeficiente B (coeficiente para a constante), EP=Erro Padrão, Wald= Teste de Wald, Exp(B)=Exponenciação do Coeficiente B – equivalente ao Odds Ratio, IC=Intervalo de confiança.

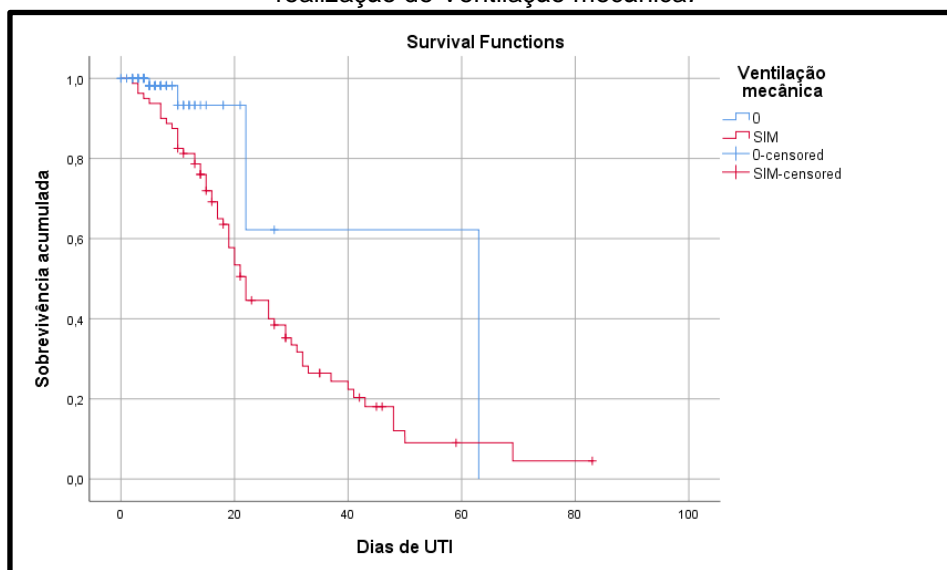
A Figura 6 apresenta a avaliação de acordo com o modelo de análise descrito acima, discriminando óbitos de altas em pacientes com Anemia internados na UTI, por meio do diagrama de Kaplan-Meyer.

Figura 6 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de UTI (dias) conforme a presença de Anemia.



A Figura 7 apresenta a avaliação de acordo com o modelo de análise descrito anteriormente, discriminando óbitos de altas em pacientes submetidos a ventilação mecânica internados em UTI, por meio do diagrama de Kaplan-Meyer.

Figura 7 - Diagrama Kaplan-Meyer da Função de sobrevivência de n= 163 pacientes, sendo Óbitos (n=64) e Sobreviventes (n=99), com base no Tempo de UTI (dias) conforme a realização de Ventilação mecânica.



5.3. Discussão dos fatores de risco na admissão em UTI

5.3.1. Anemia

Esta pesquisa identificou que a Anemia na admissão é fator de risco independente para mortalidade em pacientes internados com COVID-19 em ambiente de terapia intensiva. Na análise multivariada, considerando tanto o tempo de internação hospitalar quanto o tempo de internação somente em UTI, houve significância estatística com $p=0.005$ (OR=2.37, IC 1.28-4.33) e $p=0.016$ (OR=2.17, IC 95% 1.15-4.09), respectivamente. Em recente metanálise foi identificado que a análise conjunta de dados demonstrou associação significativa de doença grave com anemia (HARIYANTO,2020). Outro estudo comparando pacientes com e sem anemia evidenciou que a anemia na admissão é uma variável independente para maior gravidade do COVID-19, concordando com o resultado deste estudo (TAO et al.,2020).

A associação de anemia com a piora clínica destes pacientes pode ser explicada por diversos fatores, que interferem na produção de eritrócitos: (1) ação direta de citocinas pró-inflamatórias na eritropoiese, com consequente redução na produção de hemácias, (2) redução de absorção intestinal do ferro nos estados inflamatórios, (3) ferroptose com estresse oxidativo, (4) interação do vírus Sars-CoV-2 com a molécula de hemoglobina através dos receptores CD147 e outros receptores eritrocitários/ precursores de células vermelhas, (5) atividade mimética à hepcidina, pela proteína spike do coronavírus, induzindo ao bloqueio de ferroportina, (6) liberação de grupo heme tóxico circulante, (7) meia-vida reduzida das hemácias pelo processo inflamatório, (8) ativação excessiva da coagulação, (9) efeito hipoxêmico por alteração de capacidade de transporte de oxigênio. O conjunto destas alterações, levam a anemia por inflamação que parece ser ainda mais exacerbada em pacientes graves infectados pelo SARS-CoV-2. (BELLMANN-WEILER, et al., 2020), (CAVEZZI; TROIANI; CORRAO, 2020), (WEISS; GANS; GOODNOUGH, 2019).

5.3.2. Ferritina

A ferritina é um marcador inflamatório bem estabelecido na COVID-19, porém por se elevar por diversos outros fatores e comorbidades, não pode ser utilizada como específica para pacientes com COVID-19. Em recente meta-análise foi estudada a importância da ferritina na determinação de gravidade dos pacientes

internados, sendo identificado maiores taxas em pacientes com COVID-19 positivos quando comparados aos com teste negativo para COVID-19, há maiores taxas de ferritina nos pacientes mais graves em comparação aos que apresentam doenças leves a moderadas, há maiores taxas de ferritina nos pacientes que necessitaram de UTI e nos submetidos a intubação orotraqueal e houve também correlação positiva de maiores taxas de ferritina em pacientes que foram a óbito comparando aos que sobreviveram (KAUSHAL et al., 2021). Apesar de ser considerado marcador independente de gravidade para COVID-19 em alguns trabalhos, nesta pesquisa não houve significância estatística para consideração, com $p=0.7759$. Somente 28 pacientes (17%) dos estudados não tinham o dado de ferritina no sistema eletrônico de exames.

5.3.3. *Proteína C Reativa*

O aumento de proteína C reativa, semelhante à ferritina, pode ser causada por diversos fatores que levam a ativação de resposta inflamatória. A proteína C reativa é a proteína de fase aguda inflamatória mais predominante, sendo muito utilizada no diagnóstico das inflamações (BRASILEIRO, F., 2021). No COVID-19, costuma ser relevante o aumento desse marcador inflamatório, principalmente em casos mais graves (MARCOLINO, et al, 2021); (CATTELAN et al.,2020). Neste trabalho, semelhante à ferritina, não houve significância estatística nessa variável, com $p=0.1966$.

5.3.4. *Coagulopatias e D-dímero*

O estado pró-trombótico nos pacientes com inflamação sistêmica ocasionam maior possibilidade de desenvolvimento de coagulopatias. A coagulopatia do COVID-19 é caracterizada por leve trombocitopenia, prolongamento do tempo de protrombina e altos níveis de D-dímero (CHAN; WEITZ, 2020). O D-dímero é um produto da degradação da fibrina, que ocorre geralmente quando há um distúrbio de produção e degradação de coágulos sanguíneos. Pode ser medido por avaliação de sangue periférico, tendo alta sensibilidade e baixa especificidade (DA SILVA, 2015) para detecção de tromboembolia venosa. No COVID-19, esta relação laboratorial de sensibilidade elevada com relativa baixa especificidade se mantém, podendo ser utilizada para screening mas não para confirmação diagnóstica (ZHAN et. al, 2021).

Esta pesquisa identificou que o D-dímero elevado é um fator de risco para óbito, com $p=0.0187$ e ponto de corte estimado em 1176, considerando que para

valores acima deste número há sensibilidade de 55% e especificidade de 58% para identificação de pacientes que foram a óbito. Porém, não foi possível identificar pelos métodos estatísticos a relação entre coagulopatia (avaliado por métodos laboratoriais) e maior risco de mortalidade, pois apesar do valor de p ter sido 0.0215, portanto menor que 0.05, houve cruzamento do zero no intervalo de confiança. Somente 13 pacientes (8%) não tinham dado laboratorial de D-dímero e somente 10 (6%) não possuíam dados de fatores de coagulação.

A elevação de D-dímero foi associada a maior risco de desfecho desfavorável em pesquisas prévias (MALIK et al., 2020); (WOOL; MILLER, 2021), corroborada pelos achados de uma metanálise que identificou que a admissão hospitalar com valores mais elevados de D-dímero está correlacionada com maior gravidade da doença e maior mortalidade (NUGROHO, 2021).

5.3.5. Linfopenia e Plaquetopenia (Trombocitopenia)

A linfopenia acentuada é uma característica comum aos pacientes com infecção por COVID-19, semelhante à infecção por SARS-CoV-1 e Mers-CoV. A piroptose de linfócitos pode ser ocasionada pelo SARS-CoV-2 (LEMOS, 2020). Foi evidenciado em metanálise que a linfopenia é variável independente para risco de evolução desfavorável (MALIK et al., 2020). Nesta pesquisa não houve diferença estatística dos pacientes que receberam alta dos que foram a óbito, com $p=0.9079$.

Em relação à plaquetopenia, neste estudo identificou-se que é fator de risco para mortalidade, com $p=0.0029$, porém na análise multivariada não foi possível identificar como fator independente. Estudo de Fan et al., 2020 não identificou plaquetopenia como fator de risco, enquanto outro trabalho mais recente afirma que os pacientes com COVID-19 apresentam discreta trombocitopenia e parecem ter consumo aumentado de plaquetas (WOOL; MILLER, 2021).

A trombocitopenia pode ser explicada por diferentes mecanismos, como um desequilíbrio no microambiente hematopoiético causado pelas citocinas inflamatórias, infecção direta do vírus das células tronco hematopoiéticas, reação cruzada de anticorpos contra o vírus e contra as plaquetas e maior captação esplênica das plaquetas ativadas. Apesar da plaquetopenia, os pacientes com COVID-19 costumam apresentar um estado hipercoagulativo, que predomina clinicamente, sendo muito mais comum as trombozes do que sangramentos nestes pacientes (MEI; LUO; HU, 2020).

5.3.6 Desidrogenase láctica

A desidrogenase láctica é uma proteína que aumenta no sangue total à medida que ocorre inflamação levando a hemólise eritrocitária (DA SILVA, 2015). O aumento de desidrogenase láctica foi utilizado para classificação de gravidade em alguns estudos, com valores mais elevados indicando maior gravidade dos quadros clínicos, com maior probabilidade de internação em UTI (FAN et al.,2020); (CAI et al.,2021); (TSENG et al., 2021). Neste estudo, na análise bivariada, a dosagem de DHL também se mostrou como fator de risco para maior mortalidade por COVID-19, tendo como mediana 364.5 UI/L e ponto de corte para óbitos 277 UI/L. Porém vale ressaltar que este foi o exame em que mais houve falha de dados laboratoriais, onde somente 66% dos pacientes tinham esse exame em prontuário.

5.3.7. Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus

Há correlação positiva entre hipertensão e casos mais graves de COVID-19, talvez por alterações diretas relacionadas à afinidade viral com ECA2 (reduzindo sua disponibilidade plasmática) ou devido às alterações cardiovasculares ocasionadas pela hipertensão arterial (CAILLON et al., 2021), (SALAZAR et al.,2020). Artigo de revisão publicado no último ano mostra que a hipertensão arterial está correlacionada a casos mais graves com desfecho desfavorável para taxas de ventilação mecânica e óbito (TADIC et al.,2020). Outro estudo mostra que tanto hipertensão arterial quanto diabetes foram fatores de risco para internação em UTI (CATTELAN et al.,2020). Pesquisa realizada nos Estados Unidos identificou que o Diabetes Mellitus foi fator de risco independente para internação em UTI e para mortalidade (KIM et al., 2021). Este estudo identificou que a Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus são fatores de risco com $p=0.006$ e 0.0071 respectivamente, porém na análise multivariada não foi possível estabelecer como fatores de risco independentes.

5.3.8. Idade e Sexo

O Centro de Doenças Infecciosas (CDC) dos Estados Unidos considera elevação de idade como fator de risco para a doença, com correlação positiva entre a idade e a gravidade do quadro (CDC, 2020). Estudo realizado na China em 2020 identificou que homens idosos, acima de 68 anos, tinham maior falência respiratória, independente da presença de doenças cardiovasculares (CHEN et al., 2020). Este estudo identificou que a Idade é um fator de risco para mortalidade ($p=0.0027$), com

ponto de corte de 60 anos, sensibilidade de 58% e especificidade de 56% neste ponto de corte, coincidente com estudo realizado no Brasil (MASCARELLO et al., 2021).

Estudo recente indica que sexo masculino é fator de risco para internação em UTI, porém não foi associado a mortalidade. (KIM et al., 2021). Semelhantemente, este estudo não teve significância estatística para identificação da relação do sexo com mortalidade, com $p=0.1697$.

5.3.9. Obesidade, Dislipidemia e Doenças Cardíacas

Dentre os fatores de risco para doença grave, a obesidade se destaca por ter aumento de sua frequência nas últimas décadas, principalmente em pacientes mais jovens, expondo uma faixa etária mais precoce aos riscos da doença. A obesidade se caracteriza por ser uma doença que indica saúde metabólica desbalanceada (MALIK et al., 2020) e é relacionada à maior gravidade da doença viral em paciente com COVID-19 (CORREIA; OLIVEIRA,L.; OLIVEIRA,V., 2020).

A doença cardíaca, que neste estudo engloba insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica e arritmias, foi identificada como fator de risco, com OR: 3.18, IC95%: 1.25-8.11, $p=0.0225$. Estudo realizado na Itália identificou achados semelhantes, com maior mortalidade neste grupo de pacientes (INCIARDI et al.,2020).

Os pacientes com doenças cardiovasculares tendem a ter idade mais avançada, com a prevalência aumentando com o aumento de faixa etária. (TAJBAKSHI et al., 2021). O sistema imune destes pacientes é mais debilitado e, por conseguinte, torna-se uma população de risco aumentado para doenças em geral, incluindo doenças infectocontagiosas (KOVAIU; HERNDLER-BRANDSTETTER; GRUBECK-LOEBENSTEIN, 2007);

5.4. Discussão dos fatores de risco das complicações da internação na UTI

As complicações dos pacientes internados em UTI não são consideradas especificamente como fatores de risco por tratar-se da evolução da doença. Porém a análise das complicações pode identificar as que são mais graves, com maior associação com mortalidade e ajudar a gerar mecanismos de prevenção destas, possibilitando um melhor cuidado ao paciente.

5.4.1. Ventilação mecânica

A Ventilação mecânica é o fator mais relacionado à mortalidade. O uso da ventilação mecânica per se não é o motivo do óbito destes pacientes, no entanto observa-se que pacientes que necessitem de ventilação tem mortalidade muito mais elevada dos que não necessitam. Metanálise avaliando a taxa de mortalidade em pacientes em ventilação mecânica identificou que aproximadamente metade dos pacientes sob ventilação mecânica evoluíram a óbito, variando de 47.9% (IC 95% 46.4-49.4) em pacientes com idade ≤ 40 anos a 84.4% (IC95% 83.3-85.4%) em pacientes com idade >80 anos.

Neste estudo a ventilação mecânica foi considerada como fator de risco independente para óbito após análise multiparamétrica em pacientes internados na UTI (OR:17.25, IC95%: 4.35-68.4 e p-valor: <0.0001).

5.4.2. Trombose Venosa Profunda e Tromboembolismo Pulmonar

Sabe-se que a inflamação sistêmica, o status anormal de coagulação, a disfunção de múltiplos órgãos são todos fatores que contribuem para o tromboembolismo venoso (LONG et al.,2020). No entanto, este estudo não identificou maior risco de óbito relacionado à TVP e TEP, provavelmente pela baixa taxa de pacientes na amostra com diagnóstico radiológico de trombose (n=11). Alguns pacientes foram tratados com anticoagulação plena na suspeita clínica, devido a gravidade e urgência do quadro, não tendo condição clínica para transporte para realização de angiotomografia. Optou-se, portanto, não contabilizar na análise estatística estes pacientes sem comprovação radiológica de TVP e/ou TEP.

5.4.3. Pneumonia secundária

Neste estudo houve correlação entre pneumonia secundária e mortalidade (OR: 13.37, IC95%: 4.21-48.9, $p<0.0001$). A pneumonia bacteriana pode cursar com a fase inicial da pneumonia viral, porém mais comumente inicia após alguns dias, podendo ocorrer até na fase de recuperação. O reconhecimento da pneumonia secundária depende de uma alta taxa de suspeição, pois os sintomas da pneumonia viral e bacteriana podem ser muito parecidos e a limitação da coleta de exames mais invasivos em árvore respiratória, com objetivo de preservar a saúde dos profissionais de saúde, dificulta ainda mais o diagnóstico preciso de sobreposição de infecção. (WU; ADHI; HIGHLAND, 2020); (GINSBURG; KLUGMAN, 2020).

5.4.4. Insuficiência Renal Aguda com necessidade de diálise

A IRA dialítica é uma complicação frequente em pacientes internados em ambiente de terapia intensiva, principalmente naqueles que cursam com choque séptico. Porém o vírus pode ocasionar lesão renal direta, além dos problemas associados à baixa volemia. Este estudo identificou maior risco de óbito em pacientes que apresentaram IRA dialítica com OR 13.71, IC95% 4.91-38.3 e $p < 0.0001$.

Estudo realizado para identificação de sobrevivência e doença renal crônica pós COVID-19 (BATLLE,2020), identificou que nos pacientes internados com necessidade de diálise, houve aumento da razão de riscos em 11.3 (IC95%: 9.6-13).

5.4.5. Arritmias após diagnóstico de COVID-19

A arritmia pode ocorrer no contexto dos pacientes mais graves internados em UTI, porém parece ser ainda mais comum nos pacientes graves com COVID-19. As alterações de condução podem ocorrer devido a hipóxia, estresse inflamatório e metabolismo anormal (LONG et al.,2020);

Este estudo identificou que as arritmias iniciadas após diagnóstico de COVID-19 foi fator associado ao óbito, com OR: 5.95, IC95%: 1.19-29.6, $p=0.0372$. Esses dados são concordantes com achados em outras pesquisas, que identificaram maior mortalidade nos pacientes que desenvolveram essa complicação

As arritmias cardíacas podem ser consequência direta dos efeitos da COVID-19 mas também secundário aos efeitos deletérios sistêmicos e interação com as drogas utilizadas para o tratamento da doença (MANOLIS et al.,2020).

5.4.5. Limitações do estudo

O estudo retrospectivo é uma ferramenta aliada da ciência devido à possibilidade de associação retrospectivamente de diversas variáveis com seus desfechos, porém pela sua característica de coleta de dados somente após o fator já ter sido estabelecido, podem haver dados incorretos. Podem haver falhas tanto por falta de dados quanto pela anotação incorreta dos dados em prontuário. Além disso, o estudo retrospectivo tem probabilidade elevada de incorrer em viés de seleção, principalmente ao tentar correlacionar as causas ao desfecho, pois não é possível afirmar com absoluta certeza que outras comorbidades do paciente não foram responsáveis pelo óbito. Por exemplo, pacientes com DPOC e miocardiopatia

isquêmica que necessitam ventilação mecânica, independente de COVID-19 já tem alta mortalidade, não podendo afirmar que o desfecho estudado (óbito) é por causa da SRAG por COVID-19.

Neste estudo houve falha na coleta de alguns exames laboratoriais em alguns pacientes. Essas falhas foram identificadas e descritas anteriormente neste trabalho. Além disso, alguns ajustes foram realizados para melhor equiparação de resultados. Considerou-se tempo de internação em UTI a quantidade de dias total em que o paciente ficou efetivamente no ambiente de UTI. Ocorreram casos em que pacientes receberam alta da UTI, porém permaneceram por até 48h após a alta no setor intensivo, devido falta de vaga em enfermaria. A pandemia de COVID-19 desestruturou a rede de atendimento em saúde em todo o país, sendo necessário abertura de vagas de UTI para suprir a demanda necessária, principalmente no que se refere a ventilação mecânica. Esse aumento de demanda também foi percebido no serviço onde foi realizada pesquisa desse trabalho, fazendo com que houvesse alteração da relação habitual de vagas de enfermaria/vaga UTI, por transformação de ambientes de enfermaria em ambientes de UTI, após o necessário ajuste do espaço físico. Além disso, o aumento de fluxo de internação de pacientes com síndrome respiratória gerou demanda elevada também para internações em enfermaria, outro fator que prolongou o tempo de internação na UTI, por não haver disponível a vaga em quarto/enfermaria.

Outro fator importante de ser relatado é a variabilidade do tratamento medicamentoso e não-medicamentoso que ocorreu com a evolução do entendimento e dos cuidados com a doença, que pode ter afetado no quesito mortalidade. Exemplo disso é o início de uso rotineiro de corticoterapia em pacientes internados com SRAG por COVID-19. Houve a princípio um certo temor no uso de corticóides devido estudos iniciais que demonstraram efeitos deletérios no uso de corticoterapia, ou ao menos a falta de evidência de melhora nesses pacientes, não sendo indicado inicialmente para o uso rotineiro em pacientes com SRAG por COVID-19 (RUSSELL et al, 2020); (WANG et al, 2020). Além disso havia inicialmente uma preocupação que os corticosteróides poderiam atrasar a eliminação do vírus e aumentar o risco de infecções secundárias (ZHANG et al.,2020).

O resultado de novos estudos, principalmente a pesquisa do grupo RECOVERY de Horby et al. (2020) disponibilizado em julho de 2020 trouxe uma nova

visão levando a mudança dessa conduta, instituindo-se o uso disseminado de corticoterapia em pacientes com SRAG por COVID-19.

É importante citar também o uso “profilático” de antibioticoterapia. Nos primeiros meses da pandemia, houve indicação exagerada no uso de antibióticos em pacientes com SRAG por COVID-19 no ambiente de terapia intensiva, por desconhecimento inicial do comportamento inflamatório da doença e pela dificuldade em diferenciação clínica das alterações do próprio COVID-19 e de uma infecção bacteriana secundária. A evolução do conhecimento permitiu abandonar essa prática, reservando o uso somente àqueles que realmente apresentavam sinais de pneumonia secundária.

Outros fatores que foram sendo modificados ao longo do tempo são o melhor entendimento da fisiologia respiratória na SRAG por COVID-19, uso racional de ventilação mecânica, melhores parâmetros ventilatórios para estes pacientes, dentre outros, que modificaram o cuidado ao usuário com a maior experiência da equipe.

Por último, durante a pandemia houve maior carga de trabalho, com plantões de terapia intensiva com sobrecarga de atividades, necessitando do cuidado de vários pacientes gravíssimos ao mesmo tempo. Isso pode ter afetado no adequado preenchimento do prontuário, devido ao menor tempo disponível pela equipe multiprofissional para a confecção de prontuário.

CONCLUSÃO

A identificação de fatores preditivos de mortalidade em paciente com COVID-19 possibilita priorização de pacientes com maior risco de mortalidade pela doença, instituindo tratamento mais precoce visando evitar as complicações que geram óbito. Este trabalho identificou que anemia na admissão e a necessidade de ventilação mecânica durante a internação em UTI são variáveis independentes para predição de mortalidade. Os dados fornecidos por este trabalho podem ser processados de maneira a desenvolver um escore preditivo de mortalidade específico para pacientes com COVID-19 em unidade de terapia intensiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD, H. et al. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. **World Neurosurg.** N.140 p.49-53. Ago. 2020.
- AI, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. **Radiology.** V.296, n.2, p. E32-E40. Ago. 2020.
- AYRES, M. et al. **Bioestat 5.3: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas.** Belém: IDSM, 2007.
- BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes Metab Syndr.** v.14, n.3, p.247-250. Mai./Jun. 2020.
- BATLLE, D. et al. COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. **J Am Soc Nephrol,** v.31, n.7, p.1380-1383. Jul. 2020.
- BELLMANN-WEILER, R. et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. **J Clin Med,** v.9, n.8, p.2429. Jul. 2020.
- BRASIL, MINISTERIO DA SAUDE. **Painel Coronavírus.** Brasília – Distrito Federal. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 20 dez. 2021.
- CAI, YQ. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, D-dimer, and computed tomography score in patients with coronavirus disease 2019. **Aging,** v.13, n.17, p. 20896-20905. Set. 2021.
- CAILLON A. et al. High Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. **Am J Hypertens,** vol 34, n.3, p. 282-290. Abr. 2021.
- CAVEZZI, A; TROIANI, E; CORRAO, S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. **Clin Pract,** v.10, n.2, p.1271. Mai. 2020.
- CATTELAN, AM. et al. Clinical characteristics and laboratory biomarkers changes in COVID-19 patients requiring or not intensive or sub-intensive care: a comparative study. **BMC Infect Dis,** v. 20, n.1. p.934. Dez. 2020.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC updates, expands list of people at risk of severe COVID-19 illness. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020>. Acesso em: 20 dez. 2021.
- CHAN, NC; WEITZ, JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. **Blood,** v. 134, n.4, p.381-382. Jul. 2020.
- CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ,** v. 368, p.1091. Mar. 2020.
- CORREIA, VM; OLIVEIRA, LLH; OLIVEIRA,VZ. **Manual de condutas na COVID-19.** Santana de Parnaíba: Editora Manole, 2021.
- DA SILVA, PH; ALVES, HB; COMAR, SR; **Hematologia Laboratorial.** Porto Alegre: Grupo A, 2015.

ESPIRITO SANTO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informe epidemiológico coronavírus – Maio de 2020**. Vitória, Espírito Santo. Disponível em: https://saude.es.gov.br/Media/sesa/coronavirus/Boletins/Boletim%20Covid-19_01.pdf. Acesso em: 10 dez. 2021.

ESPIRITO SANTO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informe epidemiológico coronavírus – Dezembro de 2020**. Vitória, Espírito Santo. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/coronavirus/Boletins/Boletim%20Covid-19%2035-1.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2021.

ESPIRITO SANTO, SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informe epidemiológico coronavírus – Dezembro de 2021**. Vitória, Espírito Santo. Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Boletim%20Epidemiologico%20COVID-19/Boletim%20Covid-19%2087.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2022.

FAN, BE. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. **Am J Hematol**, v. 95, n.6, p.131-134. Jun. 2020.

GERALDO, BF. **Bogliolo - Patologia**. Barueri: Grupo GEN, 2021.

GINSBURG AS, KLUGMAN KP. COVID-19 PNEUMONIA AND THE APPROPRIATE USE OF ANTIBIOTICS. **Lancet Glob Health**, v. 8, n.12, p. 1453-1454. Dez. 2020.

GUAN, WJ. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, v.382, n.18, p. 1708-1720. Abr. 2020.

GUIMARAES, HP. et al. **Recomendações sobre Oxigenioterapia no Departamento de Emergência para Pacientes Suspeitos ou Confirmados de COVID-19 Versão 4**; Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). Disponível em: <https://abramede.com.br/wp-content/uploads/2021/03/RECOMENDACOES-OXIGENOTERA PIA - 06032021-02.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2021.

HARIYANTO, TI; KURNIAWAN, A. Anemia is associated with severe coronavirus disease 2019(COVID-19) infection. **Transfus Apher Sci**, v.59,n.6,p.102926. Dez. 2020.

HERMANS, JJR. et al. Chest CT for triage during COVID-19 on the emergency department: myth or truth? **Emerg Radiol**, v.27, n.6, p.641-651. Dez. 2020.

HONG, KH. et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. **Ann Lab Med**, v. 40, n.5, p.351-360. Set. 2020.

HORBY, P. et al. RECOVERY COLLABORATIVE GROUP: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v.384 n.8, p.693-704. Fev. 2021.

HU, B et al. Characteristics of Sars-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, v.19, n.3, p.141-154. Mar. 2021.

IBM CORP. **IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0**. Armonk, New York: IBM Corp, 2020.

- INCIARDI, RM. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. **Eur Heart J**, v. 41, n.19, p.1821-1829. Mai. 2020.
- KAUSHAL, K. et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. **J Crit Care**, v.67 p.172-181. Nov. 2021.
- KIM, L. et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). **Clin Infect Dis**, v.72 n.9, p.206-214. Mai. 2021.
- KOVAIOU, RD; HERNDLER-BRANDSTETTER, D; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. Age-related changes in immunity: implications for vaccination in the elderly. **Expert Rev Mol Med**, v.9, n.3 p.1-17. Fev. 2007.
- KRONBICHLER, A. et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis**, v.98, p.180-186. Set. 2020.
- LAI, CKC; LAM, W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 538, p.226-230. Jan. 2021.
- LEMOS, AS. **Covid-19: guia prático de infectologia**. Santana de Parnaíba: Editora Manole. 2020.
- LONG, B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. **AM J Emerg Med**, v.38, n.7, p.1504-1507. Jul. 2020.
- MACIEL, EL et al. Fatores associados ao óbito hospitalar por COVID-19 no Espírito Santo, 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4. Set. 2020.
- MALIK, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evid Based Med**, v. 26, n.3, p.107-108. Jun. 2021.
- MANOLIS, AS. et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. **Trends Cardiovasc Med**, v. 30, n.8, p.451-460. Nov. 2020.
- MARCOLINO, MS. et al. Brazilian COVID-19 Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **Int J Infect Dis**. v.107, p. 300-310. Jun. 2021.
- MASCARELLO, KC. et al. Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 3. Jul. 2021.
- MEI, H; LUO, L; HU, Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. **J Hematol Oncol**, v.13, n.1, p.161. Dez. 2020.
- NUGROHO, J. et al. Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients : A meta-analysis. **Int J Lab Hematol**, v.43, n.1, p.110-115. Fev. 2021.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Director-General's – Briefing on COVID-19 11 March, 2020**. Geneva: World Health Organization; Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening->

remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Acesso em: 05 dez. 2021.

RUSSELL, CD; MILLAR, JE; BAILLIE, JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. **Lancet**, v.395, p.10223. Fev. 2020.

SALAZAR, M. et al. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. **Hipertens Riesgo Vasc**, v.37, n.4, p.176-180. Out./Dez. 2020.

SILVA JUNIOR, JM. et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 1, p. 20-31. Fev. 2010.

STOPSACK, KH. et al. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? **Cancer Discov**, v.10, n.6, p.779-782. Jun. 2020.

TADIC, M. et al. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? **J Clin Hypertens**, v.22, n.7, p.1120-1126. Jul. 2020.

TAJBAKSHI, A et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up, **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v.19, n.3, p.345-357, Mar. 2021.

TAO, Z. et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. **J Med Virol**, v.93, n.3, p.1478-1488. Mar. 2021.

TSENG, L. et al. Predicting Poor Outcome of COVID-19 Patients on the Day of Admission with the COVID-19 Score. **Crit Care Res Pract**, v.5585291. Mai. 2021

VALDEBENITO, S. et al. COVID-19 Lung Pathogenesis in SARS-CoV-2 Autopsy Cases. **Front Immunol**, v.12, p.735922. Out. 2021.

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for Sars-CoV-2. **Nat Rev Microbiol**, v.19, n.3, p.155-170. Mar. 2021.

WALLER, JV. et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. **AJR Am J Roentgenol**, v.215, n.4, p.834-838. Out. 2020.

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. Mar. 2020.

WEISS, G; GANZ, T; GOODNOUGH, LT. Anemia of inflammation. **Blood**, v. 133, n.1, p.40-50. Jan. 2019.

WOOL, GD; MILLER, JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. **Pathobiology**, v.88, n.1, p. 15-27. Jan. 2021.

WU, CP; ADHI, F; HIGHLAND, K. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19. **Cleve Clin J Med**, v. 87, n.11, p. 659-663. Nov. 2020.

ZAYED, RA; OMRAN, D; ZAYED, AA. COVID-19 clinical and laboratory diagnosis overview. **J Egypt Public Health Assoc**, v. 96, n.1, p. 25. Ago. 2021.

ZHAN, H. et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19:A Meta-Analysis and Meta-Regression. **Clin Appl Thromb Hemost**, v.10760296211010976. Jan./Dez. 2021.

ZHANG, W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. **Clin Immunol**, v.214, p. 108393. Mai. 2020.

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa de Mestrado: ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS DE MORBIMORTALIDADE EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você ou seu familiar está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo digitalmente e receberá uma via digital do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem.

A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Essa pesquisa procura avaliar os fatores preditivos de gravidade em pacientes com a doença COVID 19. Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: permitir aos pesquisadores coleta de dados de prontuário médico. Os riscos envolvidos com sua participação são: exposição acidental de algum dado pessoal, que serão minimizados através das seguintes providências: uma vez concluída a coleta de dados, todos os arquivos de compilação de dados serão submetidos à download para um dispositivo eletrônico local, apagando todo e qualquer registro de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou "nuvem". Os arquivos serão criptografados e será inserida senha de dois fatores para acesso dos dados. Além disso, haverá a possibilidade de suprimir sua participação caso queira.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: contribuir para a melhora da assistência à saúde de pacientes internados na UTI, aumentar o conhecimento geral sobre a doença e sobre os fatores que estão relacionados à piora dos pacientes com essa nova doença;

Todas as informações obtidas serão sigilosas. As informações ficarão guardadas em local seguro sob a responsabilidade do pesquisador Henrique Gobbi Tótola, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, que serão utilizados exclusivamente com fins acadêmicos. A divulgação dos resultados da pesquisa será feita de forma a não identificar os voluntários. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas

científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo. Se você tiver algum gasto que seja devido à sua participação na pesquisa, você será ressarcido, caso solicite. Em qualquer momento, se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização, custeada pelo pesquisador Henrique Gobbi Tótola. Você ficará com uma via deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Henrique Gobbi Tótola pelo contato telefônico e e-mail disponibilizado.

Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao Comitê de Ética em Pesquisa da UVV localizado Prédio da Reitoria no subsolo: na Rua Comissário José Dantas de Melo, nº 21, Boa Vista, Vila Velha-ES, CEP: 29.102-770, Tel.: (27) 3421-2063, E-mail: CEP@uvv.br. Horário de funcionamento: 2ª a 5ª 07h às 12h e das 13h às 17h e 6ª feira - 07h às 12h e das 13h às 16h. Reclamações e/ou insatisfações relacionadas à participação do paciente na pesquisa poderão ser comunicadas por escrito à Secretaria do CEP/UVV, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.

Consentimento Livre e Esclarecido: Declaro que fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa ANÁLISE DE FATORES PREDITIVOS DE MORBIMORTALIDADE EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19 INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga prejuízo ou penalidade.

Concordo em participar da pesquisa e forneço acesso aos meus dados de prontuário

Não concordo em participar