

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

FERNANDA CRISTINA BARBOSA LANA

**VARIAÇÕES TEMPORAIS EM FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS E
HOSPITALARES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 UTILIZANDO
MÉTODO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Belo Horizonte

2025

Fernanda Cristina Barbosa Lana

**VARIAÇÕES TEMPORAIS EM FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS E
HOSPITALARES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 UTILIZANDO
MÉTODO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Co-orientadora: Profa. Dra. Carolina Coimbra Marinho

Belo Horizonte

2025

L243v Lana, Fernanda Cristina Barbosa.
Variações temporais em fatores de risco individuais e hospitalares em pacientes internados com COVID-19 utilizando métodos de aprendizado de máquina [recurso eletrônico]. / Fernanda Cristina Barbosa Lana. - - Belo Horizonte: 2025.
241f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.
Coorientador (a): Carolina Coimbra Marinho.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Fatores de Risco. 3. Fatores Socioeconômicos. 4. Aprendizado de Máquina. 5. Mortalidade. 6. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Marinho, Carolina Coimbra. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 508

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aos treze dias do mês de junho de dois mil e vinte e cinco (13/06/2025), às 14:00 (quatorze) horas, realizou-se a defesa híbrida, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, sessão pública para a 473ª defesa de dissertação de FERNANDA CRISTINA BARBOSA LANA, número de registro 2023689230, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube a professora MILENA SORIANO MARCOLINO, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - ORIENTADORA (UFMG), PROFA. CAROLINA COIMBRA MARINHO – COORIENTADORA (UFMG), PROFA. MAGDA CARVALHO PIRES (UFMG), PROF. LEONARDO CHAVES DUTRA DA ROCHA (UFSJ) - PARTICIPAÇÃO POR VIDEOCONFERÊNCIA. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua dissertação de Mestrado, intitulada: "*VARIAÇÕES TEMPORAIS EM FATORES DE RISCO INDIVIDUAIS E HOSPITALARES EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19 UTILIZANDO MÉTODO DE APRENDIZADO DE MÁQUINA*". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar a dissertação APROVADA. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata e ao público, pela presidente da Comissão. A aluna e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 13 de junho de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por Leonardo Chaves Dutra da Rocha, Usuário Externo, em 13/06/2025, às 16:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Carolina Coimbra Marinho, Professora do Magistério Superior, em 16/06/2025, às 13:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Magda Carvalho Pires, Professora do Magistério Superior, em 16/06/2025, às 14:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior, em 17/06/2025, às 11:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0

informando o código verificador 4237394 e o código CRC 98D202A3.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor Adjunto de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Soares Neves Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa: Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi

Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Fernando Antônio Botoni

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho
Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara – Representante discente

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os pacientes que confiaram em uma Medicina Baseada em Evidências e na ciência durante esse período de tantas dúvidas e sofrimento representado pela pandemia. À toda equipe envolvida na coleta de dados - coordenadores dos centros hospitalares, acadêmicos, médicos, equipe do Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG, que se dispuseram a coletar e analisar dados para que tantos estudos pudessem ser feitos.

Agradeço muito à minha orientadora, professora Milena Soriano Marcolino pelo estímulo para sempre fazer melhor e pela delicadeza para ensinar os caminhos do meio científico; você é uma médica e uma pesquisadora exemplar! À minha co-orientadora Carolina Coimbra Marinho, pelas sugestões e auxílio durante nesse processo. À equipe do Centro de Inovação em Inteligência Artificial para Saúde - CI-IA Saúde, que trabalhou comigo, especialmente ao Marcos André Gonçalves, Leonardo Chaves Dutra da Rocha, Guilherme Fonseca do Nascimento e Bruno Barbosa Miranda de Paiva, esse trabalho não seria possível sem vocês.

Ao Gabriel, meu companheiro de vida, obrigada por todo apoio e pelas palavras de aconchego sempre que precisei. À Florzinha, meu cãozinho, que ficou literalmente do meu lado durante toda a escrita deste trabalho. Vocês são muito importantes para mim.

RESUMO

Diversos estudos investigaram fatores associados a desfechos clínicos adversos em pacientes com covid-19; contudo, poucos avaliaram o impacto das mudanças temporais na força de associação entre diferentes preditores e desfechos clínicos. Este estudo teve como objetivo avaliar a variação da capacidade preditiva de fatores relacionados aos pacientes e aos hospitais para os desfechos morte intra-hospitalar, ventilação mecânica invasiva (VMI) e transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) ao longo das diferentes ondas da pandemia. Trata-se de uma coorte retrospectiva multicêntrica, envolvendo pacientes com covid-19 internados em 39 hospitais, entre março de 2020 e agosto de 2022. A pandemia foi dividida em três ondas: 10/03/2020–14/11/2020 (primeira), 15/11/2020–25/12/2021 (segunda), e 26/12/2021–03/08/2022 (terceira). Foram analisados fatores de risco relacionados aos pacientes, que incluíram dados clínicos, demográficos e laboratoriais no momento da admissão hospitalar e fatores hospitalares, que abrangeram fonte de renda hospitalar, acreditação, natureza acadêmica e características socioeconômicas da cidade onde o hospital se localizava. Utilizaram-se valores *Shapley Additive Explanations* (SHAP) derivados de um modelo *Light Gradient Boosting Machine* (LightGBM) para avaliação dos fatores de risco para óbito, VMI e admissão em UTI. No total, foram incluídos 16.958 pacientes adultos (idade mediana de 59 anos, 54,7% do sexo masculino). O modelo LightGBM apresentou métricas de desempenho competitivas em todos os períodos. Foram observados *drifts* temporais, com queda em diversas métricas, como o *recall* para a classe positiva [UTI: 0,4211 (onda 1) para 0,1951 (onda 3); VMI: 0,2089 (onda 1) para 0,0438 (onda 3); óbito: 0,2711 (onda 1) para 0,1175 (onda 3)]. A relação entre a saturação periférica de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ($\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$), ao momento da admissão, apresentou alta capacidade preditiva para todos os desfechos, com ponto de corte ótimo para predição de óbito de 227,78. Linfopenia teve sua força de associação aumentada ao longo do tempo para todos os desfechos, com ponto de corte ótimo para óbito de $643 \times 10^9/\text{L}$. Trombocitopenia foi o fator de maior relevância na segunda onda para admissão em UTI; de forma geral, valores inferiores a $143.000 \times 10^9/\text{L}$ estiveram mais associados ao desfecho óbito. Foram identificados *drifts* em todos os cenários analisados, o que afetou as capacidades preditivas do modelo de aprendizado de máquina. Na admissão hospitalar, valores de $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$, contagem de plaquetas e linfócitos mostraram-se preditores importantes de desfechos adversos em pacientes com covid-19. De forma geral, marcadores de resposta inflamatória foram mais relevantes do que características clínicas. As limitações incluem representatividade da amostra e fatores de confusão. A incorporação do conhecimento sobre os

drifts aos modelos preditivos representa um desafio, exigindo atualizações contínuas e monitoramento de desempenho em modelos do mundo real.

Palavras-chave: covid-19; fatores de risco; fatores socioeconômicos; aprendizado de máquina; resultados de cuidados críticos; mortalidade.

ABSTRACT

Several studies explored factors related to adverse clinical outcomes among COVID-19 patients but lacked analysis of the impact of the temporal data shifts on the strength of association between different predictors and adverse outcomes. This study aims to evaluate the impact of factors related to patients and hospitals in the prediction of in-hospital mortality, invasive mechanical ventilation (IMV), and intensive care unit (ICU) transfer throughout the pandemic waves. This multicenter retrospective cohort included COVID-19 patients from 39 hospitals, from March/2020 to August/2022. The pandemic was divided into waves: 10/03/2020-14/11/2020 (first), 15/11/2020-25/12/2021 (second), 26/12/2021-03/08/2022 (third). Patient-related factors included clinical, demographic, and laboratory data at hospital admission, while hospital-related factors covered funding sources, accreditation, academic status, and socioeconomic characteristics. Shapley Additive Explanation (SHAP) values derived from the predictions of a Light Gradient-Boosting Machine (LightGBM) model were used to assess potential risk factors for death, IMV and ICU. Overall, 16,958 adult patients were included (median age 59 years, 54.7% men). LightGBM achieved competitive effectiveness metrics across all periods. Temporal drifts were observed due to a decrease in various metrics, such as the recall for the positive class [ICU: 0.4211 (wave 1) to 0.1951 (wave 3); IMV: 0.2089 (wave 1) to 0.0438 (wave 3); death: 0.2711 (wave 1) to 0.1175 (wave 3)]. Peripheral arterial oxygen saturation to the fraction of inspired oxygen ratio ($\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$) at admission had great predictive capacity for all outcomes, with an optimal cut-off value for death prediction of 227.78. Lymphopenia had its association strength increased over time for all outcomes, optimal threshold for death prediction of $643 \times 10^9/\text{L}$. Thrombocytopenia was the most important feature in wave 2 (ICU); overall, values below $143,000 \times 10^9/\text{L}$ were more related to death. Data drifts were observed in all scenarios, affecting potential predictive capabilities of explainable machine learning methods. Upon admission, $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ values, platelet and lymphocyte count were significant predictors of adverse outcomes in COVID-19 patients. Overall, inflammatory response markers were more important than clinical characteristics. Limitations included sample representativeness and confounding factors. Integrating the drift's knowledge into models to improve effectiveness is a challenge, requiring continuous updates and monitoring of performance in real-world applications.

Keywords: COVID-19; risk factors; socioeconomic factors; machine learning; critical care outcomes; mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Circulação de variantes genômicas da covid-19 no Brasil durante a pandemia.....	30
Figura 2. Incidência de casos e óbitos por covid-19 por semana epidemiológica no Brasil.....	32
Figura 3. Fluxograma da coleta de dados.....	38
Figura 4: Exemplificação da representação gráfica do impacto das principais variáveis para determinado desfecho usando o método <i>SHapley additive exPlanations</i>	43
Figure 1. Flowchart of the patients included in this study.....	53
Figure 2. Impact of variables on the prediction of death during the waves.....	58
Figure 3. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves.....	60
Figure 4. Impact of variables on the prediction of IMV support during the waves.....	62
Additional file 3. Figure S1. Diagram of the 10-fold cross-validation procedure per fold.....	92
Additional file 9. Figure S2. ROC curves.....	105
Additional file 10 Figure S3. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves using media imputation.....	106
Additional file 11 Figure S4. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves using missForest imputation.....	107
Additional file 12 Figure S5. Impact of variables on the prediction of IMV support during the waves using media imputation.....	108
Additional file 13 Figure S6. Impact of variables on the prediction of IMV support transfer during the waves using missForest imputation.....	109
Additional file 14 Figure S7. Impact of variables on the prediction of deaths during the waves using media imputation.....	110
Additional file 15 Figure S8. Impact of variables on the prediction of deaths during the waves using missForest imputation.....	111

Additional file 16. Figure S9. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome Intensive Care Unit admission.....	112
Additional file 17. Figure S10. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome Invasive Mechanical Ventilation support.....	113
Additional file 18. Figure S11. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome death.....	114
Additional file 19. Figure S12. Macro-F1 score for mortality prediction across the range of peripheral arterial oxygen saturation to the fraction of inspired oxygen ratio (SatO2/FiO2) thresholds.....	115
Additional file 20. Figure S13. Macro-F1 score for mortality prediction across the platelets thresholds.....	116
Additional file 21. Figure S14. Macro-F1 score for mortality prediction across lymphocytes thresholds.....	117

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1. Frequência dos principais sintomas relatados em pacientes sintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2.....	25
Quadro 1. Denominação e identificação das variantes de preocupação reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e suas principais características.....	29
Table 1. Demographic, clinical and hometown characteristics of a cohort of Brazilian patients admitted to the hospital with COVID-19 (n=16,957).....	53
Table 2. Frequency of the outcomes throughout the COVID-19 pandemic waves in a Brazilian cohort of hospitalized patients (n=16,957).....	55
Additional file 1. Table S1. STROBE Statement—checklist.....	84
Additional file 2. Table S2. Variables included in the study and the scientific evidence that supported their use.....	87
Additional file 4. Table S3. Variable non-missing cases: total and per wave.....	93
Additional file 5. Table S4. Complementary distribution of clinical and laboratory characteristics.....	98
Additional file 6. Table S5. Drugs used during COVID-19 hospitalization.....	101
Additional file 7. Table S6. Hospital characteristics.....	103
Additional file 8. Table S7. Micro F1, macro F1, recall, and precision for each outcome during each pandemic wave.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

AM - Aprendizado de máquina

ANS - Agência nacional de saúde

AST - Aspartato aminotransferase

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECA-2 - Enzima conversora de angiotensina 2

ECG - Escala de coma de Glasgow

ESPII - Emergência de saúde pública de importância internacional

HCO_3^- - Bicarbonato

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IA - Inteligência artificial

IBGE - Instituto brasileiro de geografia e estatística

IC - Intervalo de confiança

IDH - Índice de Desenvolvimento Humano

IQR - Intervalos interquartílicos

LDH - Lactato desidrogenase

LightGBM - *Light gradient boosting machine*

LSR - Limite superior de referência

OR - Odds ratio

OMS - Organização mundial de saúde

ONA - Organização nacional de acreditação

pCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue

PCR - Proteína C-reativa

PIB - Produto interno bruto

pO_2/FiO_2 - Pressão parcial de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio

RR - Risco relativo

RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa

$SatO_2/FiO_2$ - Saturação periférica de oxigênio sobre fração inspirada de oxigênio

SHAP - *SHapley additive exPlanations*

STROBE - *Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*

UTI - Unidade de terapia intensiva

VMI - Ventilação mecânica invasiva

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	17
2. INTRODUÇÃO.....	18
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1 Epidemiologia da covid-19.....	20
3.2 Virologia e patogênese.....	20
3.3 Formas de transmissão do SARS-CoV-2.....	21
3.4 Manifestações clínicas.....	23
3.5 Fatores de risco para gravidade.....	26
3.5.1 Características do paciente.....	26
3.5.2 Características laboratoriais.....	27
3.5.3 Características do patógeno.....	28
3.5.4 Fatores socioeconômicos e relacionados ao sistema de saúde.....	30
3.6 Evolução temporal.....	31
3.7 Métricas Estatísticas.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
4.1 Objetivo geral.....	34
4.2 Objetivos específicos.....	34
5. MÉTODOS.....	34
5.1 Delineamento do estudo.....	34
5.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	35
5.2.1 Critérios de inclusão.....	35
5.2.2 Critérios de exclusão.....	35
5.3 Coleta de dados de pacientes.....	35
5.4 Coleta de dados hospitalares.....	38

5.5 Revisão e qualidade dos dados.....	39
5.6 Desfechos.....	39
5.7 Escolha das variáveis analisadas.....	39
5.8 Análise estatística.....	40
6. RESULTADOS.....	43
6.1 Artigo científico.....	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	118
8. REFERÊNCIAS.....	120
9. ANEXOS.....	131
ANEXO A - Parecer de aprovação Comissão Nacional de Ética em Pesquisa....	131
ANEXO B – Protocolo registro hospitalar multicêntrico de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19) - 1ª fase.....	136
ANEXO C - Protocolo registro hospitalar multicêntrico de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19) - 2ª fase.....	150
ANEXO D - Manual de orientações para coleta de dados - 1ª fase	165
ANEXO E - Manual de orientações para coleta de dados - 2ª fase.....	204
ANEXO F - Formulário das características hospitalares – Recursos Humanos...	236
ANEXO G - Variáveis analisadas e evidência científica que embasa o estudo.....	237

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A pandemia de covid-19 representou um momento crítico para os sistemas de saúde em todo o mundo (DE FOO *et al.*, 2023). Ao longo de aproximadamente três anos de pandemia, observamos hipóteses relacionadas a formas de tratamento serem formuladas e, depois, refutadas; enquanto outras foram comprovadas e amplamente difundidas. Vivenciamos a preocupação com o desconhecido seguida da preocupação com a desinformação. O conhecimento foi construído enquanto muitos pacientes eram internados, intercorriam e faleciam. Eu, como médica especialista em Clínica Médica, presenciei e vivenciei todos os cenários anteriores. Trabalhei em unidades de terapia intensiva, enfermarias e em sala vermelha, tanto na rede pública quanto na privada, em momentos em que praticamente a totalidade dos casos se relacionavam à covid-19.

Mesmo após decretado o fim da pandemia em 05 de maio de 2023 (PAHO, 2023b), inúmeras dúvidas sobre o assunto persistem na prática clínica atual. Entre elas, se ressaltou a necessidade de compreender se determinados fatores de risco para complicações da covid-19 permaneceram estáticos ou tiveram um impacto variável ao longo dos anos de pandemia, considerando a variação de características intrínsecas e extrínsecas do vírus ao longo do tempo.

Em um contexto de estudo e ampliação de métodos de análise associados a inteligência artificial, e sua especial capacidade em lidar com multivariáveis e realizar previsões complexas (KE *et al.*, 2017), esse trabalho foi realizado em conjunto com uma equipe de Ciências da Computação utilizando uma base de dados brasileira robusta e com orientação de pesquisadores experientes no assunto. Essas características possibilitaram que o artigo resultante dessa pesquisa, intitulado “*Unraveling relevant cross-waves pattern drifts in patient-hospital risk factors among hospitalized COVID-19 patients using explainable machine learning methods*”, fosse publicado na revista *BMC Infectious Diseases*, artigo que será apresentado nesta dissertação de mestrado.

A estruturação deste documento segue as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 02/2013, de 18 de setembro de 2013, que regulamenta o formato dos trabalhos finais de qualificação no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

2. INTRODUÇÃO

A pandemia relacionada à covid-19 teve início e término oficiais declarados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 e 05 de maio de 2023, quando foi declarado fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (PAHO, 2023a). Desde o primeiro caso registrado, mais de 770 milhões de casos confirmados da doença e mais de sete milhões de mortes foram reportados, embora se estime que o número real seja ainda maior, dadas as taxas de subnotificação (WHO, 2025).

Entre 2020 e 2023, inúmeros artigos relacionados à pandemia foram publicados, dada a urgência em gerar conhecimento que pudesse auxiliar no cuidado de pacientes infectados e na prevenção da doença. Nesse contexto, o limiar para publicação de trabalhos reduziu e muitos artigos com pouco rigor metodológico ou com amostragens populacionais pequenas foram base para o conhecimento que temos hoje.

Passado o período da pandemia, a demanda por estudos metodologicamente bem estruturados e com amostra populacional robusta continua presente, visto que ainda existem lacunas importantes na literatura sobre o assunto, principalmente quando analisamos os aspectos temporais da pandemia. Diversos fatores, incluindo o surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, variações nas medidas de saúde pública e mudanças no comportamento populacional, impactaram nas taxas de infectividade, morbidade e mortalidade, contribuindo para sucessivas ondas de óbitos (EL-SHABASY *et al.*, 2022; MOURA *et al.*, 2022; YAO *et al.*, 2022).

Embora estudos anteriores tenham investigado fatores de risco associados a desfechos adversos em pacientes hospitalizados com covid-19, a maioria carece de uma análise do impacto de diferentes categorias de variáveis sobre desfechos clínicos importantes utilizando uma base de dados robusta. Além disso, a maioria dos estudos publicados até então não analisou como esses fatores de risco influenciam em modelos preditivos e como a força dessa relação evoluiu ao longo do tempo (EL-SHABASY *et al.*, 2022; SOUZA-SILVA *et al.*, 2022; SURI; SINGH; PERUMAL, 2022; DE PAIVA *et al.*, 2022).

Não obstante, a maioria das pesquisas no âmbito da infectologia utiliza regressão logística para analisar e compreender os potenciais fatores de risco em doenças infecciosas. Embora seja um método amplamente utilizado devido à sua simplicidade e interpretabilidade, ela apresenta limitações que podem afetar sua aplicabilidade e eficácia (RANGANATHAN; PRAMESH; AGGARWAL, 2017). No contexto de possíveis relações não lineares e interações

complexas entre variáveis, os métodos de aprendizado de máquina destacam-se por permitir a identificação de interações que uma análise estatística tradicional pode não capturar integralmente (KE *et al.*, 2017). Estudos que empregaram métodos de aprendizado de máquina em pacientes com covid-19 foram, em sua maioria, conduzidos em países desenvolvidos, com tamanhos amostrais inferiores a 5.000 pacientes (SHAKIBFAR *et al.*, 2023).

Este estudo teve como objetivo avaliar os *drifts* temporais entre determinados fatores de risco (características clínicas, laboratoriais e socioeconômicas) no momento da admissão hospitalar, e sua relação com os desfechos: mortalidade intra-hospitalar, ventilação mecânica invasiva (VMI) e transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) em uma coorte brasileira de pacientes internados com covid-19, utilizando métodos avançados não lineares de aprendizado de máquina.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Epidemiologia da covid-19

A covid-19 é uma doença viral infecciosa causada pelo SARS-CoV-2. Esta doença foi inicialmente observada após registros de casos atípicos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, China em janeiro de 2020 (WHO, 2020c). Todavia, investigações retrospectivas foram capazes de identificar casos semelhantes já registrados em dezembro de 2019 (WHO, 2020c). Logo após identificado, o agente causal da covid-19 foi rapidamente isolado e sequenciado, com resultados confirmando um padrão de RNA viral pertencente à família *coronaviridae* (gênero *betacoronavirus*), até então desconhecido no acometimento humano. Essa análise da sequência genômica revelou alta similaridade com o coronavírus SARS-CoV agente causador da síndrome respiratória aguda grave (*severe acute respiratory syndrome – SARS*) entre 2002-2004, motivo pelo qual o vírus em questão foi nomeado SARS-CoV-2 (GUAN *et al.*, 2020).

Apesar da suspeita de que casos iniciais pudessem estar relacionados a hospedeiros animais, rapidamente a transmissão humano-humano foi estabelecida e confirmada, com um grau de infectividade muito maior do que observado em outros coronavírus (ZAPATERO GAVIRIA; BARBA MARTIN, 2023). Cerca de três meses após a sua identificação, em 11 de março de 2020, a doença foi declarada uma pandemia pela OMS, momento no qual existiam 118.000 casos acumulados e 4.291 mortes confirmadas em 114 países (WHO, 2020d). A pandemia teve fim após mais de três anos quando, em 05 de maio de 2023, a OMS declarou fim à Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à covid-19 (PAHO, 2023a).

No contexto brasileiro, o primeiro caso da doença foi confirmado na cidade de São Paulo no dia 26 de fevereiro de 2020. Um homem de 61 anos que havia retornado recentemente da região de Lombardia, Itália, onde um surto da doença de grandes proporções estava em curso (MELO *et al.*, 2020). Cerca de um mês após a confirmação do primeiro caso, o governo brasileiro declarou transmissão comunitária do vírus em todo país. Neste dia, o Brasil contava com 2.915 casos da doença e 77 mortes (GOVERNO FEDERAL, 2020). O Brasil esteve entre os países mais afetados pela pandemia, com estimativas de abril de 2024 apontando o país como o sexto com maior número de casos reportados de contágio por covid-19 (CHUNG *et al.*, 2024).

3.2 Virologia e patogênese

O vírus SARS-CoV-2 é constituído por quatro proteínas estruturais: *spike*, envelope viral, proteínas de membrana e nucleocapsídeo. O envelope viral é revestido pela glicoproteína *spike* cuja função é mediar a entrada viral por meio da subunidade S1, que se liga diretamente ao domínio peptidase da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) presente na célula humana. Como a ECA-2 é um receptor encontrado em células de diversos tecidos humanos, isto ajuda a explicar a ampla gama de sintomas que a infecção por covid-19 pode gerar. Após a fusão com o receptor, o material genético viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira, permitindo os estágios da replicação, maturação e liberação viral (CHUNG *et al.*, 2024).

A resposta imune inata ao SARS-CoV-2 é caracterizada pela inflamação. Quando o vírus infecta as células, ele ativa os receptores de reconhecimento padrão, que detectam padrões moleculares associados ao patógeno, estimulando uma resposta antiviral. Células do hospedeiro produzem citocinas pró-inflamatórias que, quando liberadas em excesso, podem levar à tempestade de citocinas, que é associada a desfechos desfavoráveis para o paciente. A interação da proteína *spike* viral com o receptor ECA-2 em macrófagos contribui para essa tempestade, resultando em danos teciduais e falência orgânica (CHUNG *et al.*, 2024; WHO, 2021). Devido ao seu amplo tropismo tecidual, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 se relaciona a estados de hipercoagulabilidade e resposta inflamatória sistêmica que, além de seus efeitos agudos, podem estar associados a sequelas de longo prazo, o que ficou conhecido como covid longa (WHO, 2021).

Com relação à resposta imune adaptativa, linfócitos CD8⁺ eliminam células infectadas, enquanto linfócitos CD4⁺ coordenam a produção de anticorpos IgM, IgG e IgA contra o SARS-CoV-2. Anticorpos neutralizantes ligam-se à proteína *spike* ou ao domínio de ligação ao receptor, bloqueando a infecção. Entretanto, esses anticorpos também podem mediar efeitos citotóxicos dependentes de anticorpos e fagocitose celular (CHUNG *et al.*, 2024).

3.3 Formas de transmissão do SARS-CoV-2

As três principais formas de transmissão do SARS-CoV-2 são via contato direto ou indireto (através de fômites), transmissão por gotículas respiratórias e transmissão por aerossóis (gotículas respiratórias menores) (CHUNG *et al.*, 2024). Embora acredite-se que os primeiros casos da doença em humanos foram transmitidos por animais infectados, dada grande similaridade genômica com o betacoronavírus RaTG13 encontrado em morcegos, o mecanismo desse contágio permanece indeterminado (CHUNG *et al.*, 2024; WHO, 2021).

A transmissão de SARS-CoV-2 entre humanos pode ocorrer a partir de indivíduos sintomáticos, assintomáticos ou pré-sintomáticos (infectados, mas ainda sem sintomas). Retrospectivamente percebeu-se que, no decorrer da pandemia, a transmissão aérea do vírus da covid-19 não foi devidamente valorizada, haja vista que as estratégias mais difundidas para prevenção do contágio foram a lavagem de mãos e de superfícies (GREENHALGH *et al.*, 2024). Visando corrigir essa falha e facilitar a comunicação, recentemente a OMS sugeriu uma nova forma de nomenclatura para formas de transmissão aéreas, que envolvem gotículas e aerossóis, sugerindo o uso da terminologia “transmissão pelo ar” que engloba duas subcategorias: “transmissão aérea” e “deposição direta” (WHO, 2024b).

A transmissão aérea acontece por inalação de partículas suspensas no ar a distâncias variáveis a depender da velocidade de expulsão, modo de expulsão, condições ambientais, dentre outros. Já a transmissão por deposição direta envolve curtas distâncias e se relaciona à deposição de partículas virais por contato direto com mucosa, nariz ou olhos (WHO, 2024b).

Apesar dessa mudança de terminologia sugerida, aerossóis e gotículas respiratórias ainda permanecem como termos clássicos na saúde. Com relação à covid-19, a principal forma de transmissão ocorre por gotículas respiratórias, que são liberadas ao falar, tossir e espirrar. Por serem gotículas maiores que a dos aerossóis, elas percorrem distâncias mais curtas e infectam os que as inalam ou ingerem. Já a transmissão por aerossóis envolve suspensões de pequenas partículas no ar contaminadas com o patógeno. Nessa forma de disseminação, o SARS-CoV-2 pode permanecer viável por pelo menos 3 horas (CHUNG *et al.*, 2024).

Com relação às recomendações de distanciamento social difundidas na pandemia, a distância que gotículas e aerossóis são capazes de percorrer no ar ainda é tema de grande debate e pesquisa (RANDALL *et al.*, 2021). Uma revisão sistemática e metanálise de 8 estudos que avaliou o impacto de medidas de saúde públicas adotadas durante a pandemia encontrou que as principais medidas com impacto na redução de incidência da covid-19 foram: lavagem de mãos (risco relativo [RR] 0,47, 95% do intervalo de confiança [IC] 0,19 - 1,12, $I^2=12\%$), uso de máscara (0,47, 0,29 - 0,75, $I^2=84\%$) e distanciamento físico (0,75, 0,59 - 0,95, $I^2=87\%$). Neste estudo, não foi possível analisar o impacto de tipos diferentes de máscara facial; o efeito de diferentes recomendações de distanciamento social não foi avaliado (TALIC *et al.*, 2021). Por outro lado, uma atualização que também avaliou o impacto de intervenções físicas na transmissão de doenças respiratórias virais em geral envolvendo 78 ensaios clínicos randomizados não encontrou dados suficientes de que o uso de máscaras tivesse impacto na redução da transmissão viral, independente do tipo de máscara, enquanto higienização das mãos

parece ter benefício discreto, com uma redução relativa de cerca de 11% do risco de contágio, apesar de baixa certeza da evidência (JEFFERSON *et al.*, 2023). Tais dados reforçam a demanda por estudos controlados e com menor risco de viés sobre o assunto.

Outras formas de transmissão raras e de menor relevância clínica envolvem contato direto com mucosas de pacientes infectados e contato indireto por meio da transmissão de fômites com partículas virais que podem se depositar em superfícies (CHUNG *et al.*, 2024).

3.4 Manifestações clínicas

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios. O primeiro é o período de incubação, durante o qual o indivíduo é infectado e o vírus começa a se replicar, geralmente sem o desenvolvimento de sintomas. O período de incubação apresentou variações conforme foram detectados o surgimento de novas variantes virais. Uma revisão sistemática de 142 estudos e 8.112 pacientes identificou que o período de incubação médio foi de 6,57 dias (95% IC; 6,26-6,88). Quando estratificado pelas variantes Alfa, Beta, Delta e Ômicron, os períodos de incubação foram, respectivamente, 5,00 (95% IC; 4,94-5,06); 4,50 (95% IC; 1,83-7,17); 4,41(95% IC; 3,76-5,05) e 3,42 dias (95% IC; 2,88-3,96). Ou seja, conforme houve evolução das variantes mutadas, o período de incubação reduziu gradualmente (WU *et al.*, 2022).

O segundo estágio é o de disseminação, caracterizado pelo aparecimento de pneumonia aguda e diversos outros sintomas. Em um estudo que analisou 102 revisões sistemáticas foram identificados 74 sintomas relacionados à infecção por covid-19, sendo 17 sintomas relacionados ao trato respiratório, 21 relacionados ao sistema nervoso, 10 relacionados ao trato gastrointestinal, 16 sintomas cutâneos e 10 oculares. Os sintomas mais comumente reportados foram febre (64,6%), tosse (53,6%), sonolência (42,6%) e fadiga (29,4%) (LUO *et al.*, 2022). Outros sintomas bem como a frequência registrada foram listados na Tabela 1, traduzida e sumarizada tendo como base a revisão sistemática relatada anteriormente.

Neonatos, crianças, adolescentes e mulheres grávidas tendem a apresentar sintomas mais brandos que os demais grupos (LUO *et al.*, 2022)(DA ROSA MESQUITA *et al.*, 2021). Relatos sobre o percentual de pacientes assintomáticos é variável. No início da pandemia, acreditava-se que pacientes verdadeiramente assintomáticos fossem incomuns (WIERSINGA *et al.*, 2020), já relatos após a implementação da vacinação apontaram a transmissão da doença por pacientes assintomáticos como um dos principais fatores de preocupação (MOHAMED *et al.*, 2022). Uma revisão da literatura realizada após a implementação da vacinação não

encontrou evidências robustas de que a vacinação contra a covid-19 fosse capaz de reduzir significativamente a transmissão do vírus (KAMPF, 2024). De forma semelhante, um estudo de coorte prospectivo realizado no Reino Unido durante o predomínio da variante Delta identificou que a vacinação apresentou efeito mínimo na redução da transmissão viral, apesar de que a população vacinada apresentou uma depuração viral mais acelerada que a não vacinada (KAMPF, 2024; SINGANAYAGAM *et al.*, 2022).

Caso não haja recuperação no segundo estágio, o paciente pode progredir para o terceiro estágio, o de maior gravidade, marcado por hiperinflamação sistêmica e dessaturação (CHUNG *Cet al.*, 2024). A definição de covid-19 grave é variada, podendo envolver no mínimo uma das seguintes características: frequência respiratória maior ou igual a 30 incursões respiratórias por minuto; saturação de oxigênio no repouso menor ou igual a 93%; índice de oxigenação menor que 300 mmHg; evidência de choque; internação UTI; necessidade de oxigênio suplementar/ventilação mecânica; disfunção orgânica ou morte (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020; LAW *et al.*, 2023; CDC-U.S., 2025).

Segundo estimativas realizadas antes das campanhas de vacinação, cerca de 5% dos pacientes com covid-19 e 20% dos pacientes internados com a doença evoluíram para as formas mais graves com necessidade de cuidados em terapia intensiva e mais de 75% dos pacientes hospitalizados necessitaram de oxigenoterapia suplementar (WIERSINGA *et al.*, 2020). Atualmente, devido ao elevado nível de imunidade adquirida através da vacinação ou infecção, o percentual de casos graves reduziu consideravelmente (WHO, 2024a).

Segundo o boletim epidemiológico brasileiro, em 2020 foram 7.675.973 casos notificados de covid-19, com 700.571 (9,12%) internações e 194.949 (2,5%) óbitos. Ao longo dos anos houve redução progressiva em todas essas métricas; em 2023, foram 1.879.583 casos notificados, 46.673 (2,5%) hospitalizações e 14.785 (0,8%) óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024b).

Tabela 1 – Frequência dos principais sintomas relatados em pacientes sintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2*.

Manifestação clínica	Frequência em pacientes sintomáticos (%)	Manifestação clínica	Frequência em pacientes sintomáticos (%)
<i>Sistema respiratório</i>			
Tosse	53,60	Eritema faríngeo	12,10
Expectoração	23,40	Rinorreia	7,00
Taquipneia	21,20	Dor torácica	5,80
Dispneia	19,80	Congestão nasal	5,10
Sibilos	16,90	Hipóxia	4,00
Disfonia	12,40	Taquicardia	2,10
Odinofagia	12,40	Hemoptise	1,80
<i>Sistema neurológico e manifestações sistêmicas</i>			
Febre	64,60	Mal-estar	12,10
Sonolência	42,60	Cefaleia	11,10
Fadiga	29,40	Calafrios	10,60
Hipotermia	24,80	Artralgia	7,50
Disfunção olfatória	18,70	Confusão	6,40
Mialgia	18,70	Síncope	5,60
Delírio	17,50	Otalgia	4,00
Ageusia/Disgeusia	17,40	Insônia	1,80
<i>Sistema gastrointestinal</i>			
Anorexia	12,90	Vômito	5,50
Hematêmese	9,10	Constipação	5,50
Diarreia	8,10	Melena	5,30
Náusea	6,70	Dor abdominal	3,70

*Adaptado de: LUO *et al.*, 2022

3.5 Fatores de risco para gravidade

A evolução do paciente infectado pelo SARS-CoV-2 é resultado de uma complexa interação entre características próprias do paciente, características clínicas, características socioeconômicas e hospitalares e características virológicas. A força de associação entre esses fatores de risco e evoluções desfavoráveis oscilou ao longo da pandemia devido ao desenvolvimento de novas variantes virais, surgimento e ampliação da cobertura vacinal e implementação de protocolos hospitalares para manejo de pacientes com covid-19.

3.5.1 Características do paciente

Idade é a característica intrínseca do paciente mais comumente relatada como fator de risco para evoluções graves. Uma metanálise de 542 estudos analisou fatores de risco para evolução da covid-19 para formas graves incluindo óbito. Dos artigos incluídos, 241 estudaram o impacto da variável idade que se mostrou, apesar de grande heterogeneidade, um fator de risco para morte, doença grave e admissão em UTI principalmente ao se considerar o ponto de corte de 60 anos (DEGAREGE *et al.*, 2022).

Segundo dados americanos do início da pandemia, a mortalidade a cada 1000 casos passa de 0,3 mortes entre indivíduos de 5 a 17 anos para 304,9 mortes em pacientes com idade acima de 85 anos (WIERSINGA *et al.*, 2020). Apesar de sua relevância incontestável, no Brasil, essa variável parece ter tido sua capacidade preditiva para mortalidade reduzida ao longo da pandemia, segundo apontado por um subestudo do projeto “Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19)” que envolveu parte da coorte utilizada nesta dissertação e que também analisou *drifts* temporais na pandemia (DE PAIVA *et al.*, 2022).

Entre pacientes com evolução para formas graves, há predomínio de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, doenças pulmonares, cardiovasculares e neoplasias (LI *et al.*, 2021; FERNÁNDEZ VILLALOBOS *et al.*, 2021). Uma análise interessante do impacto da idade na relação entre comorbidades e evoluções adversas identificou que, conforme houve aumento da idade média da população estudada, houve redução da força de associação entre hospitalização e as seguintes variáveis: doenças cardiovasculares (coeficiente -0,05; 95% IC -0,09-0,003, p-valor<0,05) e diabetes (coeficiente -0,07; 95% IC -0,1- -0,03, p-valor<0,05). Com relação ao desfecho admissão em UTI, a idade avançada também modificou a relação entre diabetes e o desfecho, reduzindo a força de associação dessa variável (coeficiente -0,1; 95% IC -0,2- -0,004, p-valor<0,05). Já com

relação ao desfecho morte, a variável que teve seu impacto reduzido com o avançar da idade foi hipertensão (coeficiente -0,14; 95% IC -0,27- -0,022, p-valor<0,05) (FERNÁNDEZ VILLALOBOS *et al.*, 2021). Tais achados reforçam as complexas relações entre diferentes variáveis.

Disparidade entre os sexos é frequentemente observada, sendo o sexo masculino relacionado a maior chance de morte e hospitalização (ZHENG *et al.*, 2020)(NASIRI *et al.*, 2020). Resultados combinados de uma metanálise de 74 estudos envolvendo diferentes fatores de risco para desfechos adversos sugerem que pacientes do sexo masculino apresentam uma probabilidade 30% maior de necessitarem de hospitalização em comparação a pacientes do sexo feminino e uma probabilidade 40% maior de evoluírem a óbito (RR 1,3; 95%IC 1,2–1,5) e (RR 1,4; 95%IC 1,3–1,6), respectivamente (FERNÁNDEZ VILLALOBOS *et al.*, 2021).

A correlação entre tabagismo e evoluções desfavoráveis na covid-19 ainda parece ser incerta e o papel da nicotina como fator protetor contra inflamação aguda pulmonar chegou a ser investigada, sem relação comprovada (WOLFF *et al.*, 2021). Estudos que avaliaram o impacto do tabagismo na covid-19 encontraram dados heterogêneos; a maioria mostrou uma ausência de associação entre tabagismo e morte, doença grave e admissão na UTI. Porém, uma metanálise desses achados mostrou aumento nas chances de morte (odds ratio [OR] 1,22, IC 95% 1,01–1,43). Não houve diferença com relação ao risco de doença grave e admissão em UTI (DEGAREGE *et al.*, 2022).

3.5.2 Características laboratoriais

As características laboratoriais que se associam a evoluções desfavoráveis, estão, em sua maioria, relacionadas ao estado inflamatório gerado pela doença. A maioria dos estudos que analisa o impacto de características laboratoriais em desfechos graves envolve apenas pacientes hospitalizados uma vez que, para casos leves, a solicitação rotineira de exames é desencorajada (WHO, 2020a).

Linfopenia, plaquetopenia, elevação de proteína C-reativa (PCR), de lactato desidrogenase (LDH), e de D-dímero são alterações laboratoriais que estão relacionados a formas mais graves da covid-19 (MALIK *et al.*, 2021). Outros marcadores de dano tecidual, como a razão entre aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), conhecida como razão de De Ritis, é utilizada como marcador indireto de disfunção hepática. De acordo com uma revisão sistemática envolvendo 4.606 pacientes com covid-19, valores elevados de AST/ALT foram significativamente associados à maior gravidade da doença e à

mortalidade em pacientes com covid-19 (OR 3,28; 95% IC 2,39-4,52, p-valor <0,001) (PRANATA *et al.*, 2021).

Hipoxemia, objetivamente identificada pela redução da relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (pO_2/FiO_2) ou pela redução da relação entre saturação periférica de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ($SatO_2/FiO_2$), associa-se a formas mais graves da covid-19 e à necessidade de suporte respiratório avançado (HU; WANG, 2021; KIM, Jin Hyoungh *et al.*, 2022)

3.5.3 Características do patógeno

Por ser um vírus de RNA, o SARS-CoV-2 está altamente sujeito a mutações durante sua replicação. Durante a pandemia, as variantes identificadas eram divididas nas categorias: variantes de interesse e variantes de preocupação. Variantes de interesse são aquelas que possuem mutações capazes de alterar o seu fenótipo. As variantes de preocupação são aquelas que possuem evidências de aumento da transmissibilidade, aumento da virulência ou escape imune a vacinas ou terapias disponíveis (ZEYAULLAH *et al.*, 2021).

Cinco variantes de preocupação foram identificadas durante a pandemia: Alfa, Beta, Gamma, Delta e Ômicron. A variante Alfa (B.1.1.7) foi a primeira a ser identificada, em setembro de 2020, com alta virulência; pouco tempo depois, as variantes Beta (B.1.351) e Gamma (P.1) foram detectadas na África do Sul e no Brasil, respectivamente. Essas duas últimas são marcadas por alta transmissibilidade. Já a variante Delta (B.1.617.2) identificada pela primeira vez na Índia, é a variante a de maior virulência, enquanto a variante Ômicron (B.1.1.529), a última a ser identificada, apresenta alta patogenicidade porém baixa virulência, tendo sido responsável por um aumento expressivo no número absoluto de casos, sem tanta repercussão em mortalidade (ZEYAULLAH *et al.*, 2021; MICHELON, 2021; CHATTERJEE *et al.*, 2023). As principais características de preocupação bem como a identificação destas variantes no Brasil estão representadas no quadro 1.

Quadro 1. Denominação e identificação das variantes de preocupação reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde e suas principais características

Variantes (denominação OMS)	Variantes (denominação científica)	Primeira identificação no mundo	Primeira identificação no Brasil	Características principais
Alfa	B.1.1.7	Reino Unido setembro 2020	Dezembro 2020	Alta transmissibilidade
Beta	B.1.351	África do Sul maio 2020	Abril 2021	Alta transmissibilidade
Gama	P.1	Brasil novembro 2020	Novembro 2020	Alta virulência
Delta	B.1.617.2	Índia outubro 2020	Maior 2021	Alta virulência
Ômicron	B.1.1.529	África do Sul novembro 2021	Novembro 2021	Alta patogenicidade Baixa virulência

A Figura 1, adaptada do boletim epidemiológico brasileiro do último mês da pandemia (maio de 2023) representa a circulação das variantes genômicas no país desde que os dados começaram a ser computados, em janeiro de 2021.

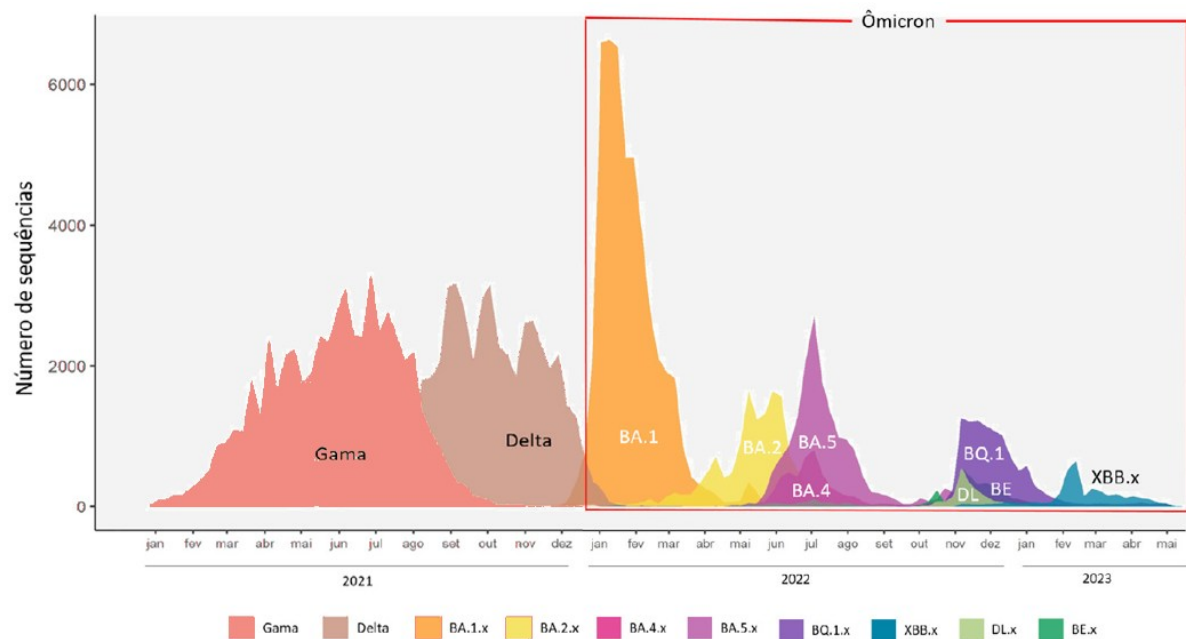


Figura 1. Circulação de variantes genômicas da covid-19 no Brasil durante a pandemia. Adaptado de: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023

3.5.4 Fatores socioeconômicos e relacionados ao sistema de saúde

O acesso aos serviços de saúde, especialmente aos leitos de terapia intensiva, pode ter influência de fatores socioeconômicos, como a renda do paciente e o tipo de instituição hospitalar (pública ou privada). Essas disparidades refletem desigualdades persistentes no acesso à saúde, conforme já documentado em estudos prévios que demonstram como diferenças no nível socioeconômico podem impactar o nível de cuidado recebido pelos pacientes (MCHENRY *et al.*, 2023; NORDBERG *et al.*, 2022).

Um estudo abrangendo 119 países e regiões analisou o impacto do nível de renda na mortalidade durante a pandemia e observou que as taxas de mortalidade em países em subdesenvolvidos pioraram à medida que a pandemia se disseminava, enquanto em países desenvolvidos essas taxas apresentaram redução. Em comparação à primeira onda de mortalidade da pandemia, nos países desenvolvidos, a mortalidade nas ondas 2 e 3 reduziu 71% e 72%, respectivamente; já em países subdesenvolvidos, a taxa de mortalidade aumentou em 35% nas ondas 2 e 3 em comparação à observada na onda 1 (YAO *et al.*, 2022).

Uma metanálise envolvendo 4,3 milhões de pacientes de 68 estudos e dois grandes estudos multicêntricos de coorte demonstraram que fatores socioeconômicos, como renda e PIB

(Produto Interno Bruto) regional, contribuem para disparidades nos desfechos em saúde (CARVANTES-BARRERA *et al.*, 2023)(NORDBERG *et al.*, 2022)(MAGESH *et al.*, 2021; RAHMAN *et al.*, 2022). Em regiões com maior PIB, a disponibilidade de recursos médicos, como ventiladores e leitos de UTI, foi mais ampla, o que potencialmente influencia o manejo dos pacientes e os desfechos clínicos. Por outro lado, em regiões com menor PIB, a limitação de recursos pode levar a intervenções tardias ou menos agressivas, contribuindo para piores prognósticos (BECK DA SILVA ETGES *et al.*, 2021). Além disso, comorbidades como hipertensão arterial e obesidade apresentam maior prevalência entre populações com menos recursos, o que pode contribuir no agravamento de desfechos clínicos nesses grupos (SEIFU; FAHEY; ATLANTIS, 2021)(SARKI *et al.*, 2015).

3.6 Evolução temporal

A pandemia por covid-19 teve duração de pouco mais de 3 anos. Durante esse período, regionalmente e mundialmente foram observadas mudanças temporais nas taxas de infectividade, morbidade e mortalidade. Vários fatores tiveram papel crucial nessa variação temporal, como surgimento de novas variantes, flutuações nas medidas de saúde pública instituídas, comportamento populacional e vacinação.

Com base em levantamentos epidemiológicos brasileiros, obtidos a partir da notificação de casos e óbitos, a pandemia por covid-19 apresentou três ondas de mortalidade (Figura 2) (MOURA *et al.*, 2022). A primeira onda apresentou taxas de mortalidade semelhantes durante as semanas epidemiológicas com uma tendência de platô e cerca de 7.677 mortes por semana. A segunda onda registrou maior número de óbitos em todo o Brasil, com registros em torno de 15 mil óbitos por semana. Já a onda 3, apresentou duração reduzida em comparação às demais, registrando um grande número de casos com baixa taxa de mortalidade, quadro muito influenciado pelas características da variante Ômicron (MOURA *et al.*, 2022).

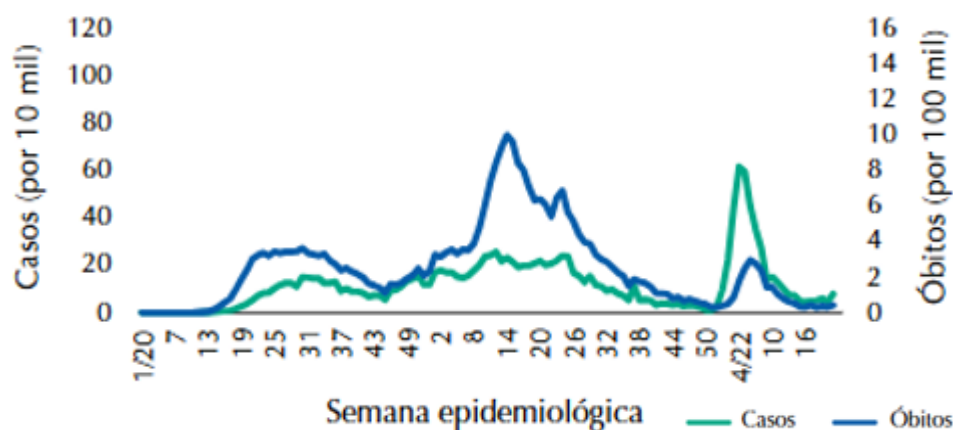


Figura 2. Incidência de casos e óbitos por covid-19 por semana epidemiológica no Brasil. Adaptado de: MOURA *et al.*, 2022

A campanha de vacinação contra a covid-19 no Brasil teve início em 17 de janeiro de 2021, no começo da segunda onda. Inicialmente, a prioridade foi dada a grupos de maior risco, como profissionais de saúde, idosos, indivíduos com comorbidades e oriundos de comunidades indígenas. Com o aumento da disponibilidade de vacinas, a campanha foi ampliada para incluir trabalhadores da área da saúde e, posteriormente, a população geral, com redução progressiva da idade mínima para vacinação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a). Até o final de 2021, 90% da população-alvo (mais de 177 milhões de pessoas) havia recebido pelo menos uma dose da vacina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021a, b). Doses de reforço foram introduzidas no final de 2021, com foco principal nos grupos vulneráveis, e os esforços de vacinação continuaram ao longo de 2022.

Variantes emergentes podem ter influenciado os desfechos clínicos devido a diferenças na transmissibilidade, escape imunológico e gravidade da doença (CHATTERJEE *et al.*, 2023; KUMAR, Suresh *et al.*, 2022). Inicialmente, durante a primeira onda, os testes específicos para cepas eram praticamente inexistentes. Durante a segunda onda, a variante predominante foi a Delta, enquanto a variante Ômicron, associada à alta transmissibilidade, mas menor virulência, impulsionou um aumento expressivo no número de casos de covid-19, porém resultando em menor mortalidade na terceira onda (MOURA *et al.*, 2022).

Com relação às medidas de saúde pública, medidas restritivas, como *lockdowns* e distanciamento social, foram amplamente adotadas no país por um curto período, embora sua implementação tenha variado entre os municípios. No decorrer da pandemia houve progressiva

flexibilização dessas medidas, o que pode ter impactado nas taxas de hospitalização e mortalidade (SILVA *et al.*, 2020).

3.7 Métricas estatísticas

Aprendizado de máquina (AM) é um subcampo da inteligência artificial (IA) que se dedica ao desenvolvimento de algoritmos capazes de aprender a partir de dados, reconhecendo padrões complexos sem necessidade de programação explícita para cada tarefa. Em vez de seguir instruções rigidamente codificadas, os modelos de AM ajustam seus parâmetros com base na exposição a exemplos anteriores, tornando-se capazes de realizar previsões ou classificações em dados não vistos previamente (SHINDE; SHAH, 2018).

No contexto da saúde, o AM tem sido cada vez mais aplicado para apoiar a tomada de decisão clínica, identificar fatores de risco e prever desfechos a partir de bases de dados estruturadas, muitas vezes complexas e de alta dimensionalidade (LEE *et al.*, 2018; SINGAL *et al.*, 2013). Entre as diversas abordagens de AM, destacam-se os algoritmos de *gradient boosting* e as ferramentas de interpretação de modelos, como o *SHapley Additive exPlanations* (SHAP), que foram empregados na presente dissertação (CHEN *et al.*, 2020).

O *Light Gradient Boosting Machine* (LightGBM) é um algoritmo de aprendizado de máquina baseado na técnica de *gradient boosting*. O *gradient boosting* constrói modelos preditivos fortes a partir da combinação sequencial de múltiplos modelos fracos, geralmente árvores de decisão, de maneira que cada novo modelo corrige os erros cometidos pelos anteriores (KE *et al.*, 2017).

O LightGBM diferencia-se de outros métodos de *boosting* pela sua eficiência computacional e velocidade de análise. Isso permite que ele alcance melhores desempenhos preditivos com menor tempo de treinamento (especialmente em conjuntos de dados volumosos e de alta complexidade), além de incorporar casos faltantes sem necessidade de imputação de dados (KE *et al.*, 2017; HASTIE; TIBSHIRANI; FRIEDMAN, 2003). Estudos em diferentes campos da medicina reforçaram modelos de AM como mais acurados para tarefas de predição quando comparados a regressão logística (LEE *et al.*, 2018; SINGAL *et al.*, 2013; XUE *et al.*, 2022).

Para facilitar a interpretação dos dados obtidos a partir desse modelo preditivo, uma possibilidade é associar técnicas de interpretação como o método SHAP. O SHAP é uma técnica de interpretação baseada na teoria dos valores de Shapley. Ele atribui a cada variável de entrada

uma importância quantitativa para a predição realizada pelo modelo, levando em consideração todas as combinações possíveis de variáveis. Essa abordagem garante uma interpretação consistente e localmente fiel do comportamento do modelo. O SHAP é capaz de identificar a força de associação e a direção dessa relação, além de identificar a contribuição relativa da variável em um determinado ponto do tempo (CHEN *et al.*, 2020).

Já a regressão logística é um modelo linear que oferece maior transparência e facilidade interpretativa, ótima para avaliar interações lineares. Todavia, ela possui dificuldade em identificar interações complexas não-lineares, o que torna essa métrica menos efetiva para bases de dados com grande volume de variáveis (CHEN *et al.*, 2020; KE *et al.*, 2017; RANGANATHAN; PRAMESH; AGGARWAL, 2017). Além disso, regressão logística demanda bases de dados completas ou manipuladas com imputação de dados para os dados faltantes, o que pode impactar na análise dos resultados obtidos (RANGANATHAN; PRAMESH; AGGARWAL, 2017).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar as variáveis envolvidas na predição de mortalidade intra hospitalar por covid-19 ao longo das três ondas da pandemia no Brasil, bem como a mudança na força de associação entre essas variáveis e os desfechos morte, VMI e transferência para UTI ao longo das três ondas da pandemia.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar o perfil de características individuais (socioeconômicas, clínicas e laboratoriais) e hospitalares ao longo das diferentes ondas de covid-19 no Brasil;
- Avaliar a variação da força de associação entre as características citadas no item anterior e a predição de mortalidade, VMI e transferência para UTI ao longo das diferentes ondas de covid-19 no Brasil.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de subestudo do estudo "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19)". É um estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, a partir de uma coorte de registros de pacientes com covid-19

internados em 39 instituições hospitalares sediadas em 16 cidades brasileiras e 5 estados da federação. Foram incluídos pacientes internados entre março de 2020 a agosto de 2022 (MARCOLINO *et al.*, 2021).

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CAAE 30350820.5.1001.0008) (Anexo 9.1). Houve dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido dado a pandemia e o uso de dados baseados apenas na revisão de prontuários médicos.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram elegíveis registros de pacientes admitidos nas instituições hospitalares participantes do estudo (por demanda espontânea, transferidos de outra instituição ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar) entre março de 2020 a agosto de 2022 que tiveram diagnóstico confirmado para covid-19 a partir do reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR) detectável, IgM positiva em teste sorológico (sorologia convencional ou teste rápido) ou teste rápido com antígeno - critérios diagnósticos definidos pela OMS (WHO, 2020b).

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade menor que 18 anos, gestantes, pacientes em cuidados paliativos, pacientes que desenvolveram covid-19 durante internação hospitalar por outro motivo e pacientes transferidos de um hospital para outro não participante da coorte. Para análise do desfecho VMI, foram excluídos pacientes já admitidos em ventilação mecânica. Para análise do desfecho internação em UTI, foram excluídos também pacientes admitidos em ventilação mecânica e pacientes admitidos diretamente na UTI.

5.3 Coleta de dados de pacientes

Os dados foram coletados a partir da revisão de prontuários hospitalares e inseridos por profissionais de saúde ou acadêmicos de Medicina ou Enfermagem treinados, conforme protocolo de coleta padronizado em plataforma eletrônica online (REDCap®) (HARRIS *et al.*, 2019), hospedada pelo Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG (BICALHO *et al.*, 2024).

Os pesquisadores que coletaram os dados em campo foram devidamente orientados sobre a inserção dos dados por meio de treinamento por videoconferência, além do fornecimento do manual de coleta e do protocolo para cada uma das duas fases do projeto (Anexos 9.2-9.5). Além disso, para cada instituição hospitalar participante foi designado um supervisor que estava disponível para contato por telefone e e-mail para esclarecer eventuais dúvidas.

Os dados coletados incluíram três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito) (Figura 3) e eram constituídos por dados clínicos e laboratoriais.

1. Dados clínicos: sexo, idade, comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença renal crônica, tabagismo, doença reumatológica, infecção pelo HIV, neoplasia, obesidade), história prévia de eventos trombóticos (tromboembolismo venoso, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico), medicações em uso domiciliar, anticoagulantes orais, história de procedimento cirúrgico dentro de 90 dias da admissão por covid-19, medicamentos recebidos durante a internação (corticoterapia, trombopprofilaxia, antivirais, imunossupressores).

2. Dados laboratoriais: exames com valor prognóstico reconhecido na covid-19, incluindo marcadores inflamatórios e de coagulação, coletados à admissão e durante a internação: hemograma, proteína-C reativa, ferritina, lactato-desidrogenase, relação normatizada internacional, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, enzimas hepáticas, bilirrubina, função renal, troponina.

Os desfechos primários incluíram:

- 1- Doença grave: necessidade de ventilação mecânica invasiva, choque com necessidade de manejo com droga vasoativa e/ou disfunção orgânica [alteração da relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (pO_2/FiO_2), plaquetopenia, disfunção renal, disfunção hepática com hiperbilirrubinemia e/ou alargamento do RNI/PTT superior a duas vezes o valor de referência, alteração do nível de consciência].

- 2- Mortalidade: morte por todas as causas.

Os desfechos secundários incluíram:

1- Síndrome de angústia respiratória do adulto registrada em prontuário ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional (gasometria arterial com relação $pO_2/FiO_2 < 200$); ou manobras de recrutamento alveolar.

2- Complicações cardiovasculares: miocardite; insuficiência cardíaca aguda (nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada); infarto agudo do miocárdio; alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas novas, não presentes nos exames de admissão.

3- Complicações hemorrágicas: hemorragia grave (sangramento associado a óbito; envolvendo sítio anatômico crítico; queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias); hemorragia não grave clinicamente relevante (sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que demande intervenção médica).

4- Evento tromboembólico: diagnóstico de trombose arterial; trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar; alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom a beira leito se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação diagnóstica prévia.

5- Choque séptico.

6- Coagulação intravascular disseminada.

7- Infecção nosocomial.

8- Necessidade de ventilação mecânica.

9- Necessidade de terapia intensiva.

10- Necessidade de terapia renal substitutiva iniciada durante a internação.

11- Complicações gestacionais: aborto; gravidez ectópica; hemorragia no parto ou puerpério; histerectomia; pré-eclâmpsia; eclâmpsia; síndrome HELLP; infecção puerperal.

Para avaliação de características socioeconômicas relacionadas ao paciente, foram coletados o PIB e Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da cidade de origem do paciente. Esses valores foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2021)(IBGE, 2010). No momento da pesquisa, os valores mais recentes disponíveis de PIB e IDH para cada região do Brasil eram de 2020 e 2010, respectivamente.

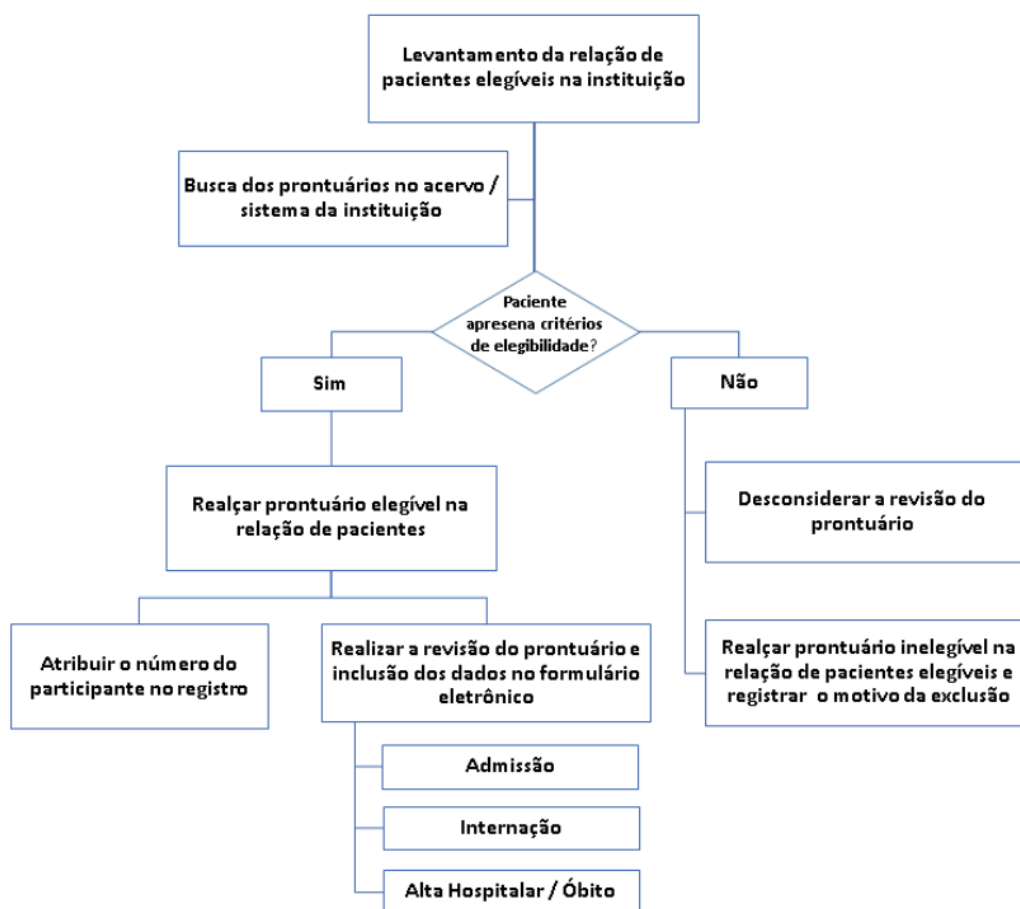


Figura 3. Fluxograma da coleta de dados.

Fonte: protocolo do estudo

5.4 Coleta de dados hospitalares

Para levantamento de dados referentes às características hospitalares, foi realizado um questionário simplificado baseado em fatores hospitalares relevantes encontrados em estudo prévio desenvolvido na primeira fase da covid-19. Cada centro hospitalar possuía um coordenador responsável pela gestão da coleta de dados de seu hospital. O coordenador de cada centro foi contactado via *e-mail* e via *Whatsapp* com o intuito de fomentar a resposta ao questionário, que foi aplicado por meio de formulário eletrônico. O questionário envolvia perguntas sobre o número de médicos e enfermeiros atuantes em UTI covid-19, bem como o nível de formação de cada um deles e verificação da realização de treinamento institucional para atendimento de pacientes em UTI covid-19 (Anexo 9.6).

Dados hospitalares referentes a fonte de renda (pública, privada ou mista) e presença de residência médica credenciada pelo Ministério da Educação foram coletados diretamente em

cada site institucional com checagem dos dados pela consulta do cadastro nacional de estabelecimentos da saúde – CNES (DATASUS, 2024).

Acreditação hospitalar foi avaliada pela consulta a *websites* institucionais e conferidos pela checagem na lista de hospitais acreditados registrados na organização nacional de acreditação (ONA) (DATASUS, 2024; ONA, 2024) e agência nacional de saúde (ANS) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a).

Para avaliação de características socioeconômicas foram também consultados PIB e IDH da cidade onde o hospital se localizava. Esses valores foram obtidos por consulta aos dados do IBGE e cruzados com os dados da localidade hospitalar (IBGE, 2010, 2021). No momento da pesquisa, os valores mais recentes disponíveis de PIB e IDH para cada região do Brasil eram de 2020 e 2010, respectivamente.

5.5 Revisão e qualidade dos dados

A verificação da qualidade dos dados foi realizada por meio do desenvolvimento de um código que detectava automaticamente valores discrepantes ou não-conformes, a partir de limites pré-determinados. Além disso, quando dados possivelmente equivocados eram identificados pela plataforma de dados, a informação era repassada aos supervisores do centro para checagem e ajuste do dado, caso necessário.

5.6 Desfechos

No presente estudo, foram analisados os seguintes desfechos clínicos: óbito intra-hospitalar; transferência para UTI e VMI.

5.7 Escolha das variáveis analisadas

As variáveis analisadas foram selecionadas com base em evidências de estudos prévios e disponibilidade no banco de dados; elas estão resumidas no Anexo 9.7. Entre as variáveis relacionadas ao paciente, foram incluídos dados clínicos e laboratoriais do momento da admissão hospitalar. Variáveis com mais de 50% de dados faltantes e variáveis que foram coletadas apenas na segunda fase do estudo (março 2021 – agosto 2022) foram excluídas.

Com relação ao questionário sobre dados hospitalares, apenas nove dos 39 hospitais responderam ao questionário enviado. Devido ao baixo volume de dados, optou-se por não seguir com esses dados na análise e manter apenas as características hospitalares publicamente

acessíveis: PIB e IDH da cidade de origem, acreditação hospitalar, residência médica credenciada e fonte de renda hospitalar.

5.8 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o software IBM SPSS (versão 21.0) e o software R (versão 4.0.0). Análises descritivas foram utilizadas para resumir as variáveis. Todas as variáveis contínuas apresentaram uma distribuição não normal, sendo assim, foram resumidas usando medianas e intervalos interquartílicos (IQR). Variáveis categóricas foram representadas por contagens e percentuais. Para esta análise, a pandemia de covid-19 no Brasil foi dividida em três ondas de acordo com dados da literatura sobre mortalidade: a primeira de 10/03/2020 a 14/11/2020, a segunda de 15/11/2020 a 25/12/2021 e a terceira de 26/12/2021 a 03/08/2022 (MOURA *et al.*, 2022).

O impacto das variáveis em cada um dos desfechos durante cada onda da pandemia foi avaliado por meio da combinação de duas métricas: valores de SHAP, obtidos a partir de um modelo LightGBM. O LightGBM é um método não linear baseado em árvores de decisão, que se destaca pela capacidade de identificar e analisar interações complexas e relações não lineares (KE *et al.*, 2017; MOURA *et al.*, 2022). O método SHAP foi empregado para interpretar predições obtidas pelo modelo LightGBM. Trata-se de uma abordagem amplamente utilizada para explicabilidade de modelos, pois atribui a cada variável um valor de importância em uma determinada predição, permitindo compreender a contribuição individual de cada variável para as predições não lineares do modelo (CHEN *et al.*, 2020).

Esse método de aprendizado de máquina não é afetado por colinearidade e não requer imputação de dados ausentes. Modelos como o LightGBM, lidam de maneira intrínseca com valores ausentes, sem necessidade de imputação. Em vez de simplesmente ignorá-los, esses modelos podem aprender padrões associados à ausência de dados, aproveitando o fato de que a falta de informação por si só pode ter um significado informativo. Consequentemente, casos com valores ausentes foram mantidos dentro do algoritmo (HICKS *et al.*, 2022). No entanto, para investigar o impacto da ausência de dados, foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando duas estratégias de imputação: (1) imputação pela média e (2) imputação por missForest.

Além disso, para demonstrar a eficácia do LightGBM, foram calculadas métricas-chave de avaliação para mensurar o desempenho do modelo de classificação para cada desfecho: *recall* (classe positiva), precisão (classe positiva), micro F1 e macro F1. *Recall* e precisão são

métricas utilizadas para avaliar a eficácia do classificador em uma base por classe: *recall* (também chamado de sensibilidade) representa a proporção de instâncias positivas reais corretamente identificadas como positivas, sendo calculado como $recall = \text{verdadeiros positivos} / (\text{verdadeiros positivos} + \text{falsos negativos})$. Já a precisão (também chamada de valor preditivo positivo) mede a proporção de instâncias classificadas como positivas que realmente pertencem à classe positiva, sendo calculada como $precisão = \text{verdadeiros positivos} / (\text{verdadeiros positivos} + \text{falsos positivos})$. Os escores F1 avaliam a média entre precisão e *recall* e são frequentemente utilizados para classes desbalanceadas, ou seja, quando a distribuição da população é discrepante entre os grupos estudados. As métricas micro F1 e macro F1 são formas de agregar os escores F1 em múltiplas classes: enquanto o micro F1 calcula o escore F1 globalmente, considerando os valores verdadeiros positivos, falsos negativos e falsos positivos em todas as classes, o macro F1 calcula o escore F1 para cada classe individualmente e então obtém sua média não ponderada, atribuindo o mesmo peso a todas as classes, independentemente do seu tamanho (HICKS *et al.*, 2022). Neste estudo, essas métricas foram especificamente analisadas para a classe positiva.

O risco de *overfitting* também foi avaliado considerando o grande número de variáveis. Esse fenômeno acontece quando o modelo de aprendizado começa a “decorar” os detalhes e ruídos específicos do conjunto de dados, deixando de aprender padrões gerais que se aplicariam a novos dados. Ou seja, é quando o modelo tem uma ótima performance no treino, porém performa mal no teste (BISHOP, 2006). Com esse objetivo, analisou-se o comportamento dos modelos preditivos durante as fases de treinamento e validação. Durante o treinamento do modelo, o conjunto de dados foi dividido, sendo 80% alocados para treinamento e 20% para validação. A interação das perdas nos conjuntos de treinamento e validação foi monitorada, considerando os três desfechos em todas as três ondas. No contexto de aprendizado de máquina, “perda” refere-se a uma medida numérica da discrepância entre as predições do modelo e os valores reais. Gráficos foram gerados para analisar essas interações.

Utilizando estratégias de explicabilidade do SHAP, foi possível obter a importância das variáveis e o sentido do impacto dessas variáveis nas predições ao longo das ondas. Algoritmos foram treinados utilizando um procedimento de validação cruzada em dez subconjuntos (*10-fold cross-validation*), armazenando os valores SHAP para cada amostra no conjunto de teste de cada iteração, de modo a obter valores SHAP para todas as instâncias individuais. Esse procedimento experimental de validação cruzada foi realizado separadamente para cada onda.

Para o cálculo desses valores, o método SHAP considera todas as possíveis combinações de variáveis e avalia a mudança na predição do modelo quando cada variável é adicionada. Esse processo é análogo à distribuição de um "pagamento" (predição do modelo) entre os "jogadores" (variáveis) com base em suas contribuições marginais em todas as possíveis coalizões (combinações de variáveis). Ao calcular a média dessas contribuições, o método SHAP garante que as atribuições de importância das variáveis sejam distribuídas de forma justa, capturando tanto os efeitos de interação quanto a relevância individual de cada variável. Dessa forma, é possível avaliar como cada valor de cada variável influenciou o desfecho predito pelo modelo (CHEN *et al.*, 2020) .

No gráfico do SHAP, o eixo Y representa as variáveis do modelo em ordem decrescente de importância, enquanto o eixo X representa os valores SHAP. Valores positivos indicam suporte para a categoria de referência (contribuem para o desfecho), enquanto valores negativos indicam suporte para a categoria oposta. Cada ponto no gráfico representa uma amostra. Por fim, as cores representam o aumento ou a redução no valor da variável, sendo tons de vermelho indicativos de valores elevados e tons de azul, indicativos de valores reduzidos (CHEN *et al.*, 2020). A Figura 4 exemplifica a distribuição gráfica de variáveis obtidas pelo método SHAP. No gráfico observa-se que a variável “A” foi a de maior impacto para o desfecho analisado (primeira variável representada no eixo Y), sendo que valores elevados desta variável (pontos em vermelho) contribuem para redução do desfecho, visto que eles estão predominantemente do lado negativo do eixo X, enquanto valores baixos da variável (pontos em azul) contribuem para a ocorrência do desfecho, visto que se situam do lado positivo do eixo X).

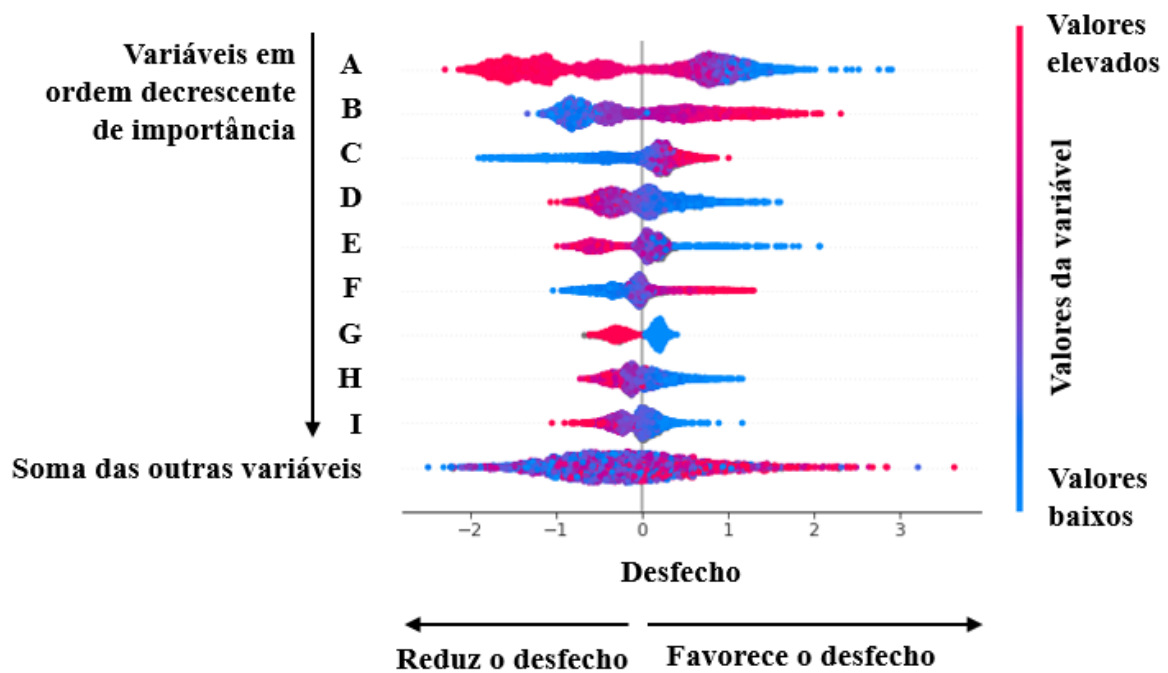


Figura 4: Exemplificação da representação gráfica do impacto das principais variáveis para determinado desfecho usando o método *SHapley additive exPlanations*

Para aumentar a aplicabilidade clínica dos achados, foi conduzido um experimento para estabelecer pontos de corte para três variáveis contínuas identificadas como importantes para o modelo na predição da mortalidade. O valor de macro-F1 foi obtido para cada ponto de corte dessas variáveis e representado graficamente em uma escala linear para identificar o limiar que proporcionasse o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade entre as classes de mortalidade. Foi usado o valor de macro-F1 por se tratar de dados desbalanceados e pela capacidade de atribuir pesos iguais para todas as classes. Além disso, foram gerados gráficos ilustrando os resultados do escore macro-F1 ao longo do intervalo de valores dessas variáveis, permitindo obter insights sobre a relação entre o ponto de corte e o desempenho preditivo.

6. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em formato de artigo científico, que foi publicado na revista *BMC Infectious Diseases* (Qualis CAPES A3, fator de impacto 3,4).

6.1 Artigo científico

UNRAVELING RELEVANT CROSS-WAVES PATTERN DRIFTS IN PATIENT-HOSPITAL RISK FACTORS AMONG HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS USING EXPLAINABLE MACHINE LEARNING METHODS

Authors: Fernanda Cristina Barbosa Lana¹; Carolina Coimbra Marinho²; Bruno Barbosa Miranda de Paiva³; Lucas Rocha Valle ¹; Guilherme Fonseca do Nascimento⁴; Leonardo Chaves Dutra da Rocha⁴; Marcelo Carneiro⁵; Joanna d'Arc Lyra Batista ⁶; Fernando Anschau⁷; Pedro Gibson Paraíso⁸; Frederico Bartolazzi⁹; Christiane Corrêa Rodrigues Cimini¹⁰; Alexandre Vargas Schwarzbald¹¹; Danyelle Romana Alves Rios¹²; Marcos André Gonçalves³; Milena Soriano Marcolino².

Affiliations:

¹Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, Brazil

²Department of Internal Medicine, Medical School & Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

³Computer Science Department, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, Brazil.

⁴Universidade Federal de São João del-Rei. Praça Dom Helvécio, 74. São João del-Rei, Brazil.

⁵Hospital Santa Cruz. R. Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil.

⁶Hospital Regional do Oeste. R. Florianópolis, 1448 E, Chapecó, Brazil.

⁷Hospital Nossa Senhora da Conceição. Av. Francisco Trein, 326, Porto Alegre, Brazil.

⁸Instituto Orizonti. Praça Engenheiro Flávio Gutierrez, Belo Horizonte, Brazil

⁹Hospital Santo Antônio. Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501, Curvelo, Brazil.

¹⁰Hospital Santa Rosália. R. Dr. Onofre, 575, Centro, Teófilo Otoni, Brazil.

¹¹Department of Internal Medicine, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

¹²Universidade Federal de São João del-Rei/ Campus Centro Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Brazil.

¹³Institute for Health and Technology Assessment. R. Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

BACKGROUND: Several studies explored factors related to adverse clinical outcomes among COVID-19 patients but lacked analysis of the impact of the temporal data shifts on the strength of association between different predictors and adverse outcomes. This study aims to evaluate factors related to patients and hospitals in the prediction of in-hospital mortality, need for invasive mechanical ventilation (IMV), and intensive care unit (ICU) transfer throughout the pandemic waves.

METHODS: This multicenter retrospective cohort included COVID-19 patients from 39 hospitals, from March/2020 to August/2022. The pandemic was divided into waves: 10/03/2020-14/11/2020 (first), 15/11/2020-25/12/2021 (second), 26/12/2021-03/08/2022 (third). Patient-related factors included clinical, demographic, and laboratory data, while hospital-related factors covered funding sources, accreditation, academic status, and socioeconomic characteristics. Shapley additive explanation (SHAP) values derived from the predictions of a light gradient-boosting machine (LightGBM) model were used to assess potential risk factors for death, IMV and ICU.

RESULTS: Overall, 16,958 adult patients were included (median age 59 years, 54.7% men). LightGBM achieved competitive effectiveness metrics across all periods. Temporal drifts were observed due to a decrease in various metrics, such as the recall for the positive class [ICU: 0.4211 (wave 1) to 0.1951 (wave 3); IMV: 0.2089 (wave 1) to 0.0438 (wave 3); death: 0.2711 (wave 1) to 0.1175 (wave 3)]. Peripheral arterial oxygen saturation to the fraction of inspired oxygen ratio (SatO₂/FiO₂) at admission had great predictive capacity for all outcomes, with an optimal cut-off value for death prediction of 227.78. Lymphopenia had its association strength increased over time for all outcomes, optimal threshold for death prediction of 643x10⁹/L. Thrombocytopenia was the most important feature in wave 2 (ICU); overall, values below 143,000x10⁹/L were more related to death.

CONCLUSION: Data drifts were observed in all scenarios, affecting potential predictive capabilities of explainable machine learning methods. Upon admission, SatO₂/FiO₂ values, platelet and lymphocyte count were significant predictors of adverse outcomes in COVID-19 patients. Overall, inflammatory response markers were more important than clinical characteristics. Limitations included sample representativeness and confounding factors.

Integrating the drift's knowledge into models to improve effectiveness is a challenge, requiring continuous updates and monitoring of performance in real-world applications.

KEYWORDS: COVID-19; risk factors; socioeconomic factors; machine learning; critical care outcomes; mortality.

BACKGROUND

The COVID-19 pandemic has presented a significant challenge to healthcare systems worldwide [1,2]. Throughout the pandemic years, different countries have experienced distinct waves of infections and deaths [3]. Since the first case, more than 770 million confirmed cases of the disease and over seven million deaths have been reported, although the actual number is thought to be higher [4]. Various factors, including the emergence of new SARS-CoV-2 variants, fluctuations in public health measures and changes in population behavior, have played a crucial role in the rates of infectivity, mortality and morbidity, thus, contributing to successive waves of deaths [3,5,6].

Although previous studies have investigated risk factors that might be associated with a higher risk of adverse events in hospitalized COVID-19 patients, most of them lack analysis of the impact of different categories of features on adverse outcomes using a robust dataset. Also, they lack analysis of the impact of these features on model output and how this impact evolved over time [3,7–9].

Additionally, most of the studies use logistic regression to analyze and understand potential risk factors in infectious diseases. Although a popular method, widely used due to its simplicity and interpretability, it has limitations that can affect its applicability and effectiveness [10]. In the context of potential non-linear relationships and complex interactions among variables, machine learning methods differentiate themselves since they allow the identification of interactions that a traditional statistical analysis might fail to fully capture [11]. Studies that employed machine learning methods in COVID-19 patients were mostly conducted in developed countries, primarily with cohort sample sizes of less than 5,000 patients [12].

This study aimed to assess the temporal drifts of clinical, laboratory and socioeconomic characteristics at the time of hospital admission, on in-hospital mortality, need for invasive mechanical ventilation (IMV), and intensive care unit (ICU) transfer in a Brazilian cohort of COVID-19 patients, using advanced non-linear machine learning methods.

METHODS

Study design and participants

This study is a substudy of the Brazilian COVID-19 Registry, a multicenter retrospective cohort of consecutive adult (≥ 18 years-old) COVID-19 patients from 39 different Brazilian hospitals,

across 5 states, admitted from March 2020 to August 2022 [13]. The hospitals were not randomly chosen, they were invited to join the cohort. Confirmatory COVID-19 diagnosis followed the World Health Organization guidance [14]. The exclusion criteria were patients who were transferred to a non-participant institution, patients in palliative care, pregnant women, and patients who developed COVID-19 symptoms while admitted for other conditions.

The study was approved by the Brazilian National Research Ethics Committee (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP), Certificate of Presentation for Ethical Assessment 30350820.5.1001.0008, as well as internal approval of ethics boards from each hospital. Individual informed consent was waived by Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - National Research Ethics Committee due to the pandemic situation and the use of deidentified data, based on medical chart review only. The study adhered to the Declaration of Helsinki.

This reporting followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for observational cohort studies [15] (table S1).

Patient-level data

Demographic information, clinical characteristics, laboratory and outcome data were collected from hospital medical records. The data collection instrument was designed with reference to COVID-19 guidelines from the World Health Organization and the Brazilian Ministry of Health, as previously described [13].

Trained hospital staff or interns collected the patients' information using the Research Electronic Data Capture (REDCap®) online tool [16,17], hosted at the Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Variables were described in detail previously [18].

The team involved in data collection underwent online training to ensure process quality. They were also provided with a coding manual, developed for this research, guiding data collection for each variable [13]. In case of any doubts about the accuracy and reliability of the data, the investigators contacted the centers' representatives and asked them to check the information.

Socioeconomic characteristics were analyzed using the gross domestic product (GDP) per capita and average human development index (HDI) of each patients' municipality of origin. Values were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE) [19].

Hospital-level data

Data regarding hospitals' characteristics included source of income (public, mixed - partly public and partly private - or private), hospitals' accreditation, academic status (accredited medical residency program) and socioeconomic characteristics of each municipality where the hospital was located.

Source of income and academic status were obtained directly through each hospital website and through the open national database from National Registry of Health Facilities (Cadastro Nacional de Estabelecimentos da Saúde – CNES) [20]. Hospitals with mixed sources of income were allocated in the private group.

Hospital's accreditation was assessed through hospital's website and double checked by consulting the National Accreditation Organization (Organização Nacional de Acreditação – ONA) and the National Health Agency (Agência Nacional de Saúde -ANS) [21,22].

In order to assess the socioeconomic characteristics of the population that attended these hospitals, we analyzed the GDP per capita, and HDI of each hospital municipality, also using data obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE) [19].

Outcomes

The primary outcomes were in-hospital mortality, transfer to ICU and IMV support. For the analysis of the outcome transfer to ICU, patients who were admitted directly to the ICU and those who required mechanical ventilation at the time of hospital admission were excluded. Regarding the outcome IMV, patients who required mechanical ventilation at the time of hospital admission were also excluded.

Data analysis

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS software (version 21.0) and R software (version 4.0.0). Descriptive analyses were used to summarize the variables. All the continuous variables exhibited a non-normal distribution. Therefore, they were summarized using medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables were represented through counts and percentages.

The study period was divided in three waves based on literature data of the number of deaths during each epidemiological week in Brazil. The first pandemic wave comprised the period from March 10th, 2020, to November 14th, 2020; the second wave was from November 15th, 2020, to December 25th, 2021, and the third wave was from December 26th, 2021, to March 8th, 2022 [5].

Variables potentially associated with the outcomes were selected based on previous studies as described in a supplementary material (Table S2). Those with more than 50% of missing data were excluded from the analyses.

Potential risk factors were evaluated for each outcome during each pandemic wave using Shapley Additive Explanation (SHAP) values obtained from a Light Gradient-Boosting Machine (LightGBM) model. LightGBM is a non-linear method, based on decision trees, that excels in handling structured data, supporting high-speed computation, and effectively modeling complex interactions and non-linear relationships [11]. SHAP was used in order to interpret the output obtained from the LightGBM model. It is a widely used method for model explainability. Since it assigns each feature an importance value for a particular prediction, it is possible to understand the contribution of individual features to the model's non-linear predictions [23].

This machine learning method is not affected by collinearity, and no imputation is required for the missing data. Boosting models, such as LightGBM, inherently handle missing values without explicit imputation. Rather than simply ignoring missing values, these models can learn patterns associated with missingness, leveraging the fact that data may be missing for informative reasons. Consequently, missing cases were retained within the algorithm. [24].

However, to further investigate the impact of missingness, a sensitivity analysis was conducted, using two imputation strategies: (1) mean imputation and (2) missForest imputation.

Additionally, to demonstrate the effectiveness of LightGBM, key evaluation measures were calculated to assess its classification performance for each outcome: micro F1, macro F1, recall (positive class), and precision (positive class). Micro F1 and macro F1 are two ways to aggregate F1 scores across multiple classes: micro F1 calculates the F1 score globally by considering the total true positives, false negatives, and false positives across all classes, while macro F1 computes the F1 score for each class individually and then takes their unweighted average, giving equal weight to each class regardless of its size. Recall and precision are metrics

also used to evaluate the classifier effectiveness in a per-class basis: recall (also known as sensitivity or true positive rate) is the proportion of actual positive instances correctly identified as positive, calculated as $\text{Recall} = \text{True Positives} / (\text{True Positives} + \text{False Negatives})$. Precision measures the proportion of predicted positive instances that are correct, calculated as $\text{Precision} = \text{True Positives} / (\text{True Positives} + \text{False Positives})$ [25]. In this study, these metrics were specifically analyzed for the positive class.

To assess the risk of overfitting, given the large feature set, the behavior of the predictive models during training and validation was analyzed. During the model training phase, the dataset was divided so that 80% of the data was allocated for training and 20% for validation. Loss interactions for both training and validation sets were monitored, considering the three outcomes for all three waves. In a machine learning context, “loss” is a numerical measure of how far the model’s predictions deviate from the true values. Graphs were generated to analyze these interactions.

Leveraging SHAP explainability strategies, we obtained the feature importance and the impact of variables on predictions over the waves. We trained gradient boosting algorithms in a 10-fold cross-validation procedure, saving SHAP-values for each sample in the test set of each fold (so as to have SHAP-values for all individual instances). The 10-fold cross-validation experimental procedure was obtained separately for each wave. A diagram depicting this procedure is detailed in Figure S1.

To compute these values, SHAP considers all possible combinations of features and evaluates the change in the model's prediction when each feature is added. This process is akin to distributing the "payout" (model prediction) among the "players" (features) based on their marginal contributions across all possible coalitions (feature combinations). By averaging these contributions, SHAP ensures that the feature attributions are fairly distributed, capturing both interaction effects and the importance of individual features. We can assess how each value of each variable influenced the outcome achieved by the predictive model [23].

In the SHAP graphic, the Y-axis represents the variables of our model in order of importance. The X-axis represents the SHAP values. Positive values indicate support for the reference category (contributes to the outcome), while negative values indicate support for the opposite category. Each point on the graph represents a sample. Finally, the colors represent the

increase/decrease in the value of the variable. Shades of red indicate high values and shades of blue indicate lower values [23].

To enhance the clinical applicability of the findings, an experiment was conducted to establish cutoff points for three variables identified as important to the model in predicting mortality. Using a systematic greedy optimization approach, all values observed for the referred variables were evaluated on a linear scale to identify the threshold that offered the best balance between sensitivity and specificity across mortality classes. Additionally, plots illustrating the macro-F1 score results across these variables range were generated, which provided insights into the relationship between the cut-off value and prediction performance.

RESULTS

Overall, 16,957 patients were included (Figure 1). Of those, 6,246 (36.8%) were from the first wave, 9,385 (55.4%) from the second and 1,326 (7.8%) from the third one. The overall median age was 59 (IQR 47-71) years old and 54.7% of the participants were men. The most common comorbidities were hypertension (53.2%), diabetes mellitus (27.0%) and obesity (18.8%). Table S3 shows the non-missing cases for each variable.

Table 1 and Table S4 summarize clinical and demographic characteristics, as well as patient comorbidities in each wave.

There was a low proportion of patients who received specific treatment against SARS-CoV-2: tocilizumab (163 patients, 1.0%); convalescent plasma (86 patients, 0.5%); immunoglobulin (16 patients, (0.1%); sarilumab (6 patients, 0.0%); remdesivir (5 patients, 0.0%). The proportion of other medications used for treatment is available in Table S5. Anticoagulants and systemic glucocorticoids were used by 15,398 (90.8%) and 14,110 patients (83.2%), respectively.

Table S6 shows hospitals' characteristics. The majority of included hospitals (32 - 82.1%) housed accredited medical residency programs, and 19 (48.7%) received funding exclusively from public sources. A minority of the hospitals possessed quality accreditation (n=12; 30.2%).

Table 2 summarizes the outcomes throughout the pandemic waves.

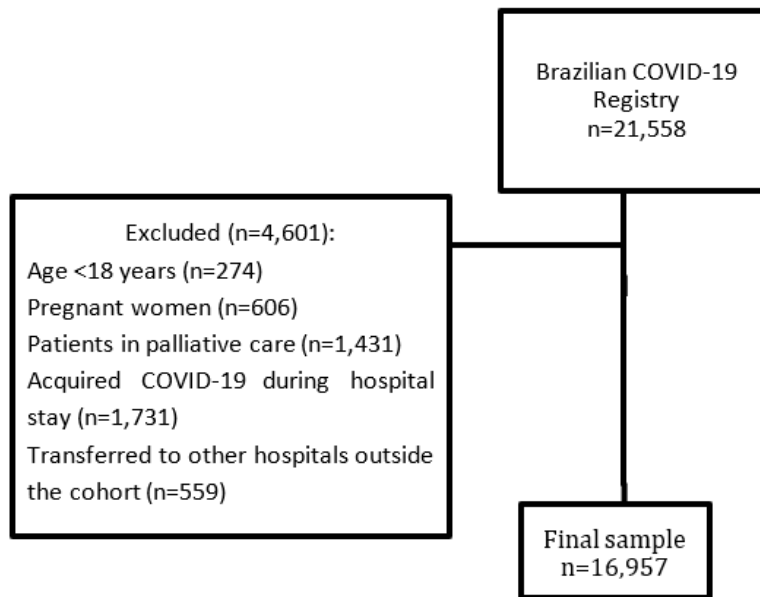


Figure 1. Flowchart of the patients included in this study.

Table 1. Demographic, clinical and hometown characteristics of a cohort of Brazilian patients admitted to the hospital with COVID-19 (n=16,957) *

Variables [§]	All waves	Wave 1**	Wave 2**	Wave 3**
	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)
Age (years)	59 (47-71)	60 (47-71)	58 (47-69)	69 (57-80)
Men	9,271 (54.7%)	3,471 (55.6%)	5,123 (54.6%)	677 (51.1%)
<i>Comorbidities</i>				
Hypertension	9,026 (53.2%)	3,383 (54.2%)	4,889 (52.1%)	754 (56.9%)
Coronary artery disease	792 (4.7%)	329 (5.3%)	354 (3.8%)	109 (8.2%)
Heart failure	896 (5.3%)	372 (6.0%)	367 (3.9%)	157 (11.8%)
COPD	917 (5.4%)	376 (6.0%)	361 (3.8%)	180 (13.6%)
Diabetes mellitus	4,586 (27%)	1,805 (28.9%)	2,370 (25.3%)	411 (31.0%)
Obesity	3,191 (18.8%)	1,176 (18.8%)	1,872 (19.9%)	143 (10.8%)

Cirrhosis	63 (0.4%)	32 (0.5%)	19 (0.2%)	12 (0.9%)
Chronic kidney disease	748 (4.4%)	311 (5.0%)	319 (3.4%)	118 (8.9%)
Cancer	629 (3.7%)	280 (4.5%)	227 (2.4%)	122 (9.2%)

Clinical characteristics at hospital presentation

Vaccine	1,539 (16.1%)	0	919 (9.8%)	620 (46.8%)
GCS <15	1,340 (8.6%)	734 (11.8%)	430 (4.6%)	176 (13.3%)
Heart rate	86 (76-97)	88 (78-100)	85 (76-95)	82 (72-92)
Respiratory rate	20 (18-24)	20 (18-24)	21 (19-25)	20 (18-22)
Temperature (°C)	36.5 (36.0-37.0)	36.5 (36.0-37.2)	36.4 (36.0-36.8)	36.3 (36.0-36.7)
IMV at hospital presentation	1,056 (6.2%)	413 (6.6%)	587 (6.3%)	56 (4.2%)
SatO ₂ /FiO ₂	400.0 (296.9-442.9)	428.6 (328.6-452.4)	346.4 (272.2-433.3)	428.6 (339.3-457.1)

Systolic Blood Pressure (mmHg)

≥90 mmHg without amine	14,317 (96.1%)	5,573 (93.6%)	7,647 (97.9%)	1,097 (97.4%)
<90mmHg without amine	182 (1.2%)	78 (1.3%)	79 (1.0%)	25 (2.2%)
Any value, but with amine	394 (2.6%)	304 (5.1%)	86 (1.1%)	4 (0.3%)

Diastolic blood pressure (mmHg)

>60mmHg without amine	12,668 (85.5%)	4,869 (82.4%)	6,851 (88.1%)	948 (87.7%)
-----------------------	----------------	---------------	---------------	-------------

≤60mmHg without amine	1,748 (11.8%)	736 (12.4%)	842 (10.8%)	170 (15.1%)
-----------------------	---------------	-------------	-------------	-------------

Any value, but with amine	394 (2.7%)	304 (5.1%)	86 (1.1%)	4 (0.3%)
---------------------------	------------	------------	-----------	----------

Hometown characteristics

GDP (BRL)	24,993.0 (24,923.0 – 30,302.7)	28,525.8 (24,922.9 – 38,670.4)	24,922.9 (24,922.9 – 24,922.9)	24,922.9 (24,922.9 – 24,922.9)
-----------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

HDI	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.8-0.8)
-----	---------------	---------------	---------------	---------------

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GCS: glasgow coma scale; GDP: gross domestic product; (BRL): Brazilian reais; HDI: human development index; IMV: invasive mechanical ventilation.

* Final cohort sample

** Wave 1: 10/03/2020-14/11/2020; wave 2: 15/11/2020-25/12/2021; wave 3: 26/12/2021-03/08/2022.

§Each variable missing cases are available in Table S3

Table 2. Frequency of the outcomes throughout the COVID-19 pandemic waves in a Brazilian cohort of hospitalized patients (n=16,957)

Outcome	Wave 1* Frequency n (%)	Wave 2* Frequency n (%)	Wave 3* Frequency n (%)
Death	1,034 (16.6%)	1,906 (20.3%)	187 (14.2%)
ICU	2,332 (37.4%)	3,376 (36.0%)	328 (24.7%)
IMV	1,701 (27.2%)	2,576 (27.4%)	185 (14%)

IMV: invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit

*Wave 1: 10/03/2020-14/11/2020; wave 2: 15/11/2020-25/12/2021; wave 3: 26/12/2021-03/08/2022.

LightGBM achieved competitive effectiveness metrics across the three outcomes and time periods (waves 1, 2 and 3). Key results for micro F1, macro F1, recall (positive class), and precision (positive class) are summarized in Table S7. The metrics demonstrate a clear temporal drift in the dataset across the three COVID-19 waves. For instance, the consistently decreasing recall for ICU admissions (from 0.4211 in wave 1 down to 0.1951 in wave 3) and IMV (from 0.2669 in wave 2 to 0.0438 in wave 3) points to changes in how patients were classified or how the disease manifested over time, which in turn impacted model effectiveness. Additionally, although the micro F1 scores for IMV and death sometimes increased between waves, the substantially lower recalls in Wave 3 (e.g., 0.1175 for death and 0.0438 for IMV) suggest a skew toward correctly identifying negative cases while missing many positives. These shifts in model underscore the presence of temporal drift in this COVID-19 dataset.

ROC curves for each outcome in each wave, available in the supplementary material (Figure S2). In sensitivity analysis, SHAP values obtained from models trained on imputed data were highly similar to those obtained from our original approach without imputation (Figures S10-15).

The risk of overfitting was monitored and represented in Figures S16, S17, S18. The figure demonstrates that loss decreases consistently for both sets at each iteration, with no signs of divergence in any of the waves analyzed or outcomes evaluated. This behavior is in line with what is expected for models with good generalization capacity on unseen data, which indicates that the predictive models used do not show signs of overfitting, even considering a large number of variables.

Impact of variables on the outcome death

Across all waves, SatO2/FiO2 consistently demonstrated the highest predictive capacity, with higher values being strongly associated with lower mortality rates. Among the most significant predictors, only two represented clinical characteristics: age and heart rate. Age was the second most important variable in waves 1 and 2 and the fourth in wave 3 (Figure 2). Heart rate emerged as a relevant predictor in wave 2, with higher values correlating with an increased risk of death.

Regarding inflammatory markers, low platelet counts were predictive of mortality in waves 1 and 2. However, a shift in the pattern was observed in wave 3, where extreme platelet values (both high and low) were associated with increased mortality. Lymphopenia consistently ranked

among the top predictors of death across all waves. Its importance grew in wave 3, where it became the second most relevant variable.

Arterial pH, while the fifth most important variable in wave 1, showed a decline in predictive capacity over subsequent waves.

Hospital accreditation appeared as a significant predictor in wave 1, suggesting that accredited hospitals experienced lower mortality rates. However, no hospital-related variables were identified among the top predictors in waves 2 and 3.

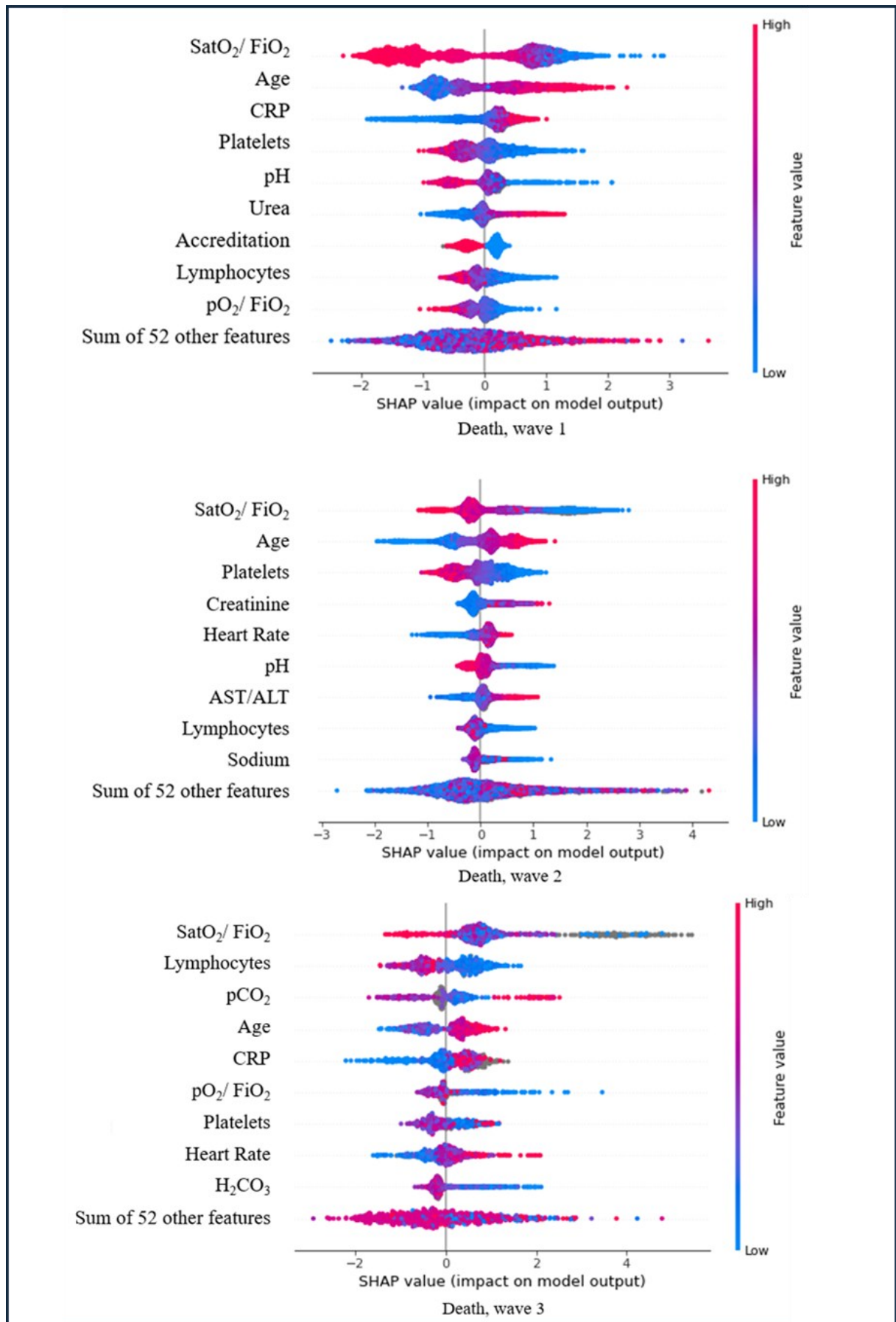


Figure 2. Impact of variables on the prediction of death during the waves.

SatO2/FiO2 was the first death predictor across all waves, with lower values being predictive of lethality. Higher ages were the second-best predictor for waves 1 and 2 but dropped to fourth place in the ranking during wave 3. Hospital accreditation was a relevant predictor only during the first wave of the pandemic, losing its position in the ranking as the waves progressed.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CRP: C-reactive protein; FiO2: fraction of inspired oxygen; HCO3: bicarbonate; pCO2: partial pressure of carbon dioxide; pO2: partial pressure of oxygen; pH: potential of hydrogen; SatO2: oxygen saturation; SHAP: Shapley Additive ExPlanation

Impact of variables on the outcome ICU

SatO2/FiO2 was consistently inversely associated with ICU transfer and stood out as one of the most influential variables across all three waves. It ranked as the most important predictor in waves 1 and 3, while occupying the second position in wave 2 (Figure 3).

Age demonstrated a distinct pattern when predicting ICU transfer compared to its role in mortality. Its impact increased progressively over the waves, revealing a complex relationship. In wave 1 and 2, older patients exhibited a higher likelihood of ICU transfer, while in wave 3, advanced age was no longer associated with greater risk of ICU admission. Lymphopenia consistently showed an inverse relationship with ICU transfer across all waves, rising to become the second most important variable in wave 3. Conversely, neutrophilia, which was directly associated with ICU transfer in wave 1, lost its predictive relevance in subsequent waves.

AST/ALT ratio consistently ranked among the top 9 predictors throughout the three waves, indicating a direct association with ICU transfer. In contrast, platelet count and respiratory rate were significant predictors only in waves 1 and 2, with their importance diminishing in wave 3.

Interestingly, source of income emerged as the third most impactful variable in wave 2, with private hospitals being a significant positive predictor of ICU transfer. However, no other hospital characteristics ranked among the top predictors of ICU transfer across the waves.

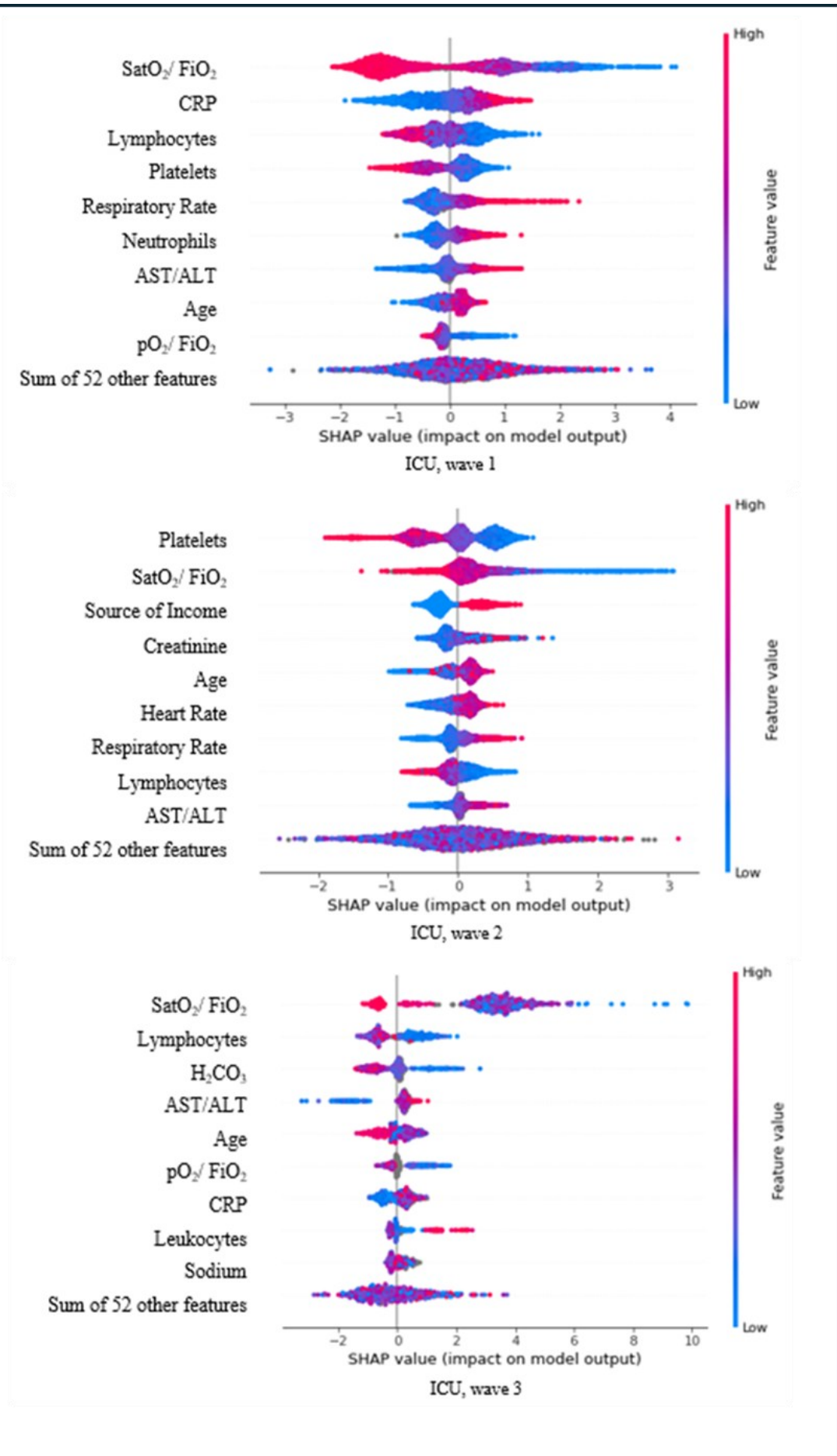


Figure 3. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves.

SatO₂/FiO₂ was the best predictor for ICU transfer during the first and third waves, though its predictive power was less prominent in the second wave. In this prediction task, inflammatory and respiratory parameters, along with age, remained consistent predictors throughout the pandemic.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CRP: C-reactive protein; FiO₂: fraction of inspired oxygen; HCO₃ - bicarbonate; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; pH: potential of hydrogen; SatO₂: oxygen saturation; SHAP: Shapley Additive ExPlanation

Impact of variables on the outcome IMV

Similar to findings for other outcomes, higher SatO₂/FiO₂ values at admission were consistently associated with a lower likelihood of requiring invasive mechanical ventilation (IMV) across all waves. The temporal trend for respiratory rate revealed an opposite pattern, as its predictive importance decreased consistently from wave 1 to wave 3.

Age at hospital admission was a key predictor of IMV during waves 1 and 2, with older patients showing a higher likelihood of requiring invasive ventilation. However, in wave 3, this trend shifted and advanced age was associated with reduced IMV support.

Lymphopenia remained a significant predictor of IMV support across all waves and emerged as the second most important variable in wave 3. Similarly, neutrophilia was strongly associated with IMV support in wave 1 but lost its predictive relevance in subsequent waves.

Among other laboratory markers, a low platelet count was a notable predictor of IMV support, particularly during wave 2, when it was the most important feature in the model. It also ranked third and fourth in importance in waves 1 and 3, respectively.

Being vaccinated appeared as the ninth most impactful predictor in wave 3. During this period, patients with missing vaccination data (represented in gray in Figure 4) and those who had been vaccinated exhibited a lower likelihood of IMV support.

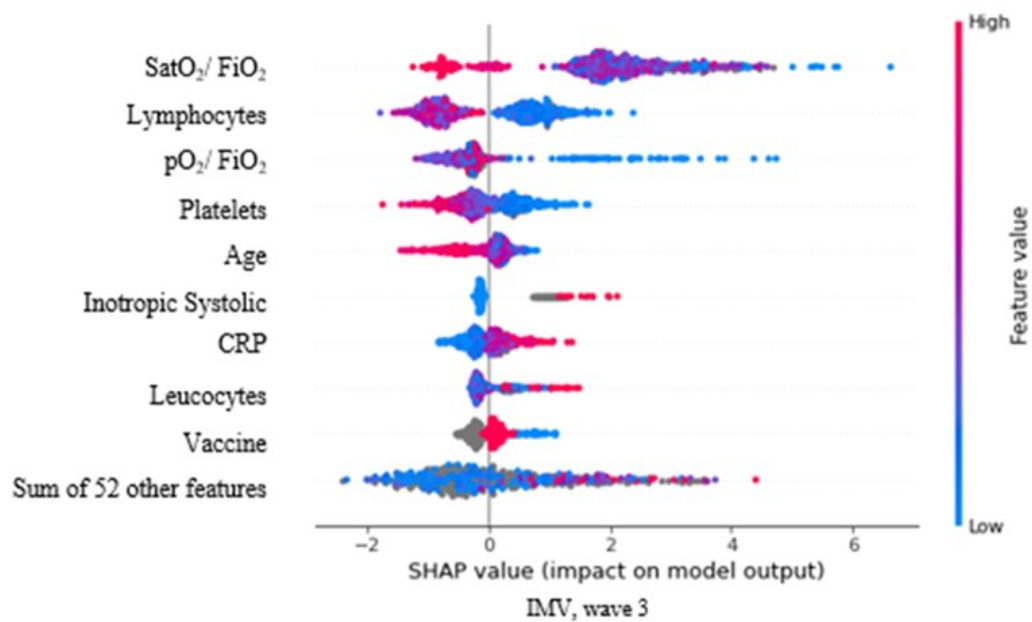
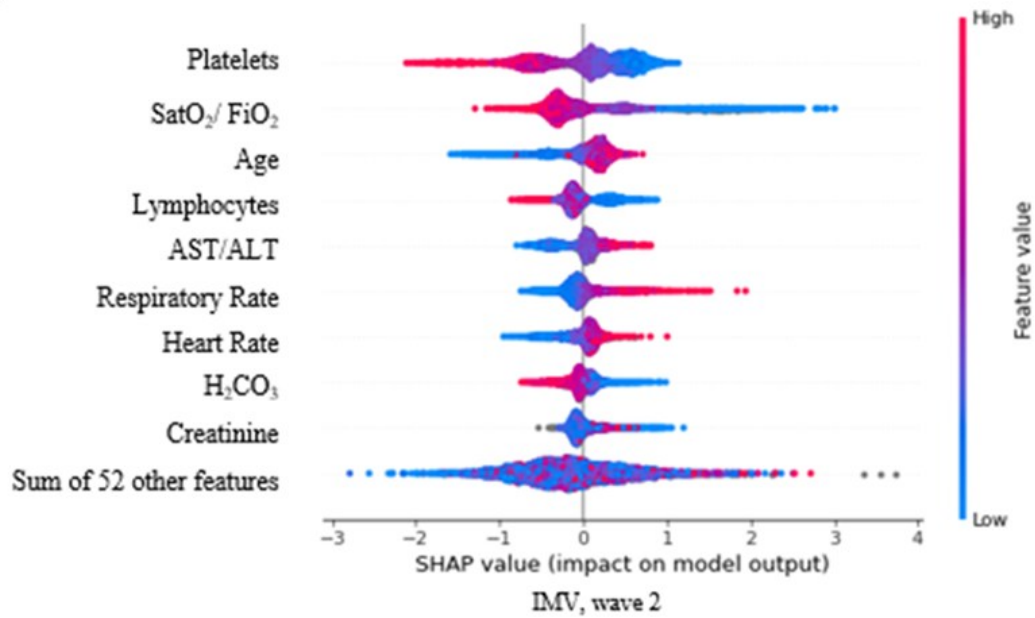
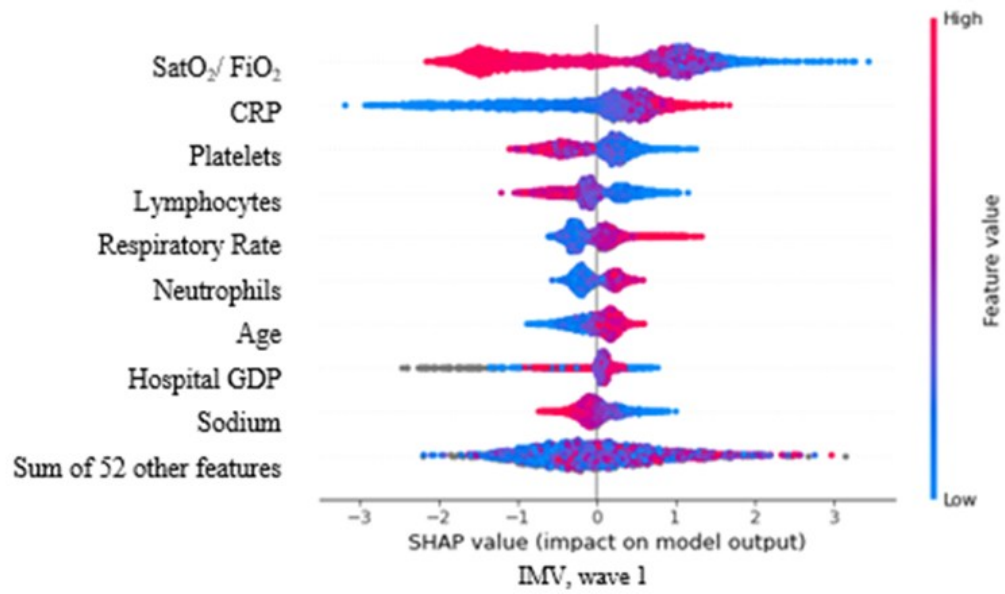


Figure 4. Impact of variables on the prediction of IMV support during the waves.

Higher SatO₂/FiO₂ values were associated with a lower likelihood of requiring IMV support. Lymphopenia was a significant predictor of the outcome across all waves and was the second most important variable in wave 3. Advanced age was a top predictor for IMV support in waves 1 and 2; however, this pattern reversed in the third wave.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CRP: C-reactive protein; FiO₂: fraction of inspired oxygen; GDP: gross domestic product; HCO₃ - bicarbonate; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; pH: potential of hydrogen; SatO₂: oxygen saturation; SHAP: Shapley Additive ExPlanation

Clinical applicability: features thresholds for death prediction

SHAP graphs revealed SatO₂/FiO₂, platelets and lymphocytes count as impactful features for death prediction during the pandemic waves. An additional analysis of the macro-F1 score for mortality prediction across these variables range pointed to cut-off values with best prediction performance. The results revealed that SatO₂/FiO₂ below 227.78, thrombocytopenia under 143,000x10⁹/L and less than 643x10⁹/L lymphocytes are the thresholds with best death prediction capacity for each variable. Plots illustrating the results are available in supplementary material (Figures S19, S20, S21).

DISCUSSION

Main findings

This study leveraged advanced machine learning methods, specifically LightGBM combined with SHAP analysis, to identify key predictors of adverse outcomes in hospitalized COVID-19 patients across distinct waves of the pandemic. By examining mortality, ICU transfer, and IMV support as outcomes, this study provided insights into the temporal evolution of key predictors and highlighted the utility of explainable machine learning methods in identifying critical features in patient outcomes. The study also found that SatO₂/FiO₂ and age had a great impact on all the outcomes analyzed. Inflammatory response markers, especially platelets and lymphocytes, were more important than most clinical characteristics to predict the outcomes. There were no consistent patterns regarding hospital characteristics, as they only appeared in a few SHAP waves.

Our approach demonstrated the capability of machine learning models to uncover complex and dynamic patterns in healthcare data emphasizing the need to address temporal drift in COVID-19 datasets and highlighting their potential to enhance predictive modeling in infectious

diseases. LightGBM combined with SHAP analysis provided critical advantages over traditional statistical approaches, such as logistic regression analysis [11]. SHAP values not only rank variables by importance and indicate the direction of their association with the outcome but also reflect their relative contributions at a given point in time. This approach allowed us to capture temporal shifts in feature relevance, offering valuable insights for real-time clinical decision-making.

Laboratory markers

Our findings suggest that biochemical and physiological assessments play a key role in predicting patient prognosis. Among the 61 variables assessed, SatO₂/FiO₂ consistently emerged as the most influential predictor for all outcomes (mortality, ICU transfer, and IMV support) across the different pandemic waves. Higher SatO₂/FiO₂ values were strongly associated with reduced risks of adverse outcomes (mortality, ICU transfer, and IMV need), underscoring its utility as a critical marker of disease severity.

Its impact extends beyond its statistical significance, carrying important clinical implications. A decreased SatO₂/FiO₂ ratio is a well-established indicator of impaired gas exchange and hypoxemia, often associated with disease severity and the need for advanced respiratory support, including high-flow oxygen therapy or mechanical ventilation [26,27]. This finding aligns with existing literature, which consistently highlights oxygenation markers, such as pO₂/FiO₂ and SatO₂/FiO₂, as critical indicators of disease severity and prognostic tools across pandemic waves [28–32]. Clinically, thresholds such as a SatO₂/FiO₂ ratio below 235 has been correlated with pO₂/FiO₂ below 200, and thus have been linked to increased mortality and ICU admission rates [33,34]. However, our results indicate that the optimal SatO₂/FiO₂ for predicting mortality varied slightly across the waves, with the best threshold in all waves being 227.78. These findings underscore the need for continuous reassessment of these thresholds in clinical practice, as the predictive value of physiological markers may shift over time.

The advantage of SatO₂/FiO₂ over pO₂/FiO₂ lies in its non-invasive nature, as it relies on pulse oximetry rather than the more invasive arterial blood gas sampling [33,35]. This makes SatO₂/FiO₂ more accessible for continuous monitoring in clinical settings, particularly in resource-limited environments or for patient populations who may not tolerate invasive procedures. However, the SatO₂/FiO₂ ratio has a limitation: if oxygen supplementation reaches a saturation of 100% and the provider administers even higher flow than necessary, the

SatO₂/FiO₂ ratio may overestimate the severity of the condition, as saturation has a ceiling effect at 100%. In contrast, pO₂/FiO₂ remains unaffected by this ceiling, providing a more accurate assessment of oxygenation regardless of supplemental oxygen flow [33].

This limitation could be particularly relevant in patients receiving advanced pre-ICU respiratory support, such as high-flow nasal oxygen (HFNO). HFNO can improve oxygenation and maintain saturations near 100% through precise FiO₂ delivery and a positive end-expiratory pressure (PEEP)-like effect, potentially masking the severity of hypoxemia when using SatO₂/FiO₂ alone [36,37]. Nevertheless, considering the primary objective of risk stratification at the time of hospital admission, the limitation of the SatO₂/FiO₂ variable would have minimal impact on the sensitivity of the assessment. Patients using respiratory devices with high delivered FiO₂ values (e.g., high-flow nasal oxygen and face mask) are, in most cases, those with greater severity.

Inflammatory and hematological markers provided significant prognostic value, being more important than most clinical characteristics. These results align with previous studies that highlight the association between immune dysregulation and disease severity [38,39]. Studies from earlier stages of the pandemic, which also used machine learning models to predict COVID-19 severity based on clinical blood test data, observed the importance of laboratory parameters such as lymphocyte counts and CRP levels [40,41]. Additionally, a meta-analysis of 38 studies on biomarkers predicting adverse outcomes in COVID-19 hospitalizations confirmed these findings [42]. Our study extends these findings by including data from all three pandemic waves. Although the relative importance of biomarkers varied over time, elevated CRP, low platelet count, and low lymphocyte values were consistently associated with adverse outcomes during the pandemic. These variations of importance may be related to the evolution of clinical management and the characteristics of the predominant circulating variants at each period. [42].

Lymphopenia consistently indicated higher risks for all outcomes, becoming particularly important in wave 3. This finding aligns with previous evidence suggesting that immune suppression plays a significant role in disease progression [43,44]. A lower lymphocyte count is associated with higher risks of secondary infections, prolonged hospitalization, and increased mortality in other conditions such as sepsis [45,46], and supports earlier findings that linked lymphopenia with poor COVID-19 outcomes [47]. Interestingly, a higher lymphocyte count was found to be associated with a reduced risk of ICU transfer across all waves, suggesting a

potentially protective role of lymphocyte-mediated immune response in mitigating disease severity [47]. Conversely, neutrophil count was directly associated with the need for ICU transfer, particularly during wave 1, which is consistent with previous knowledge that elevated neutrophil levels contribute to the hyperinflammatory response seen in severe COVID-19 cases [48].

Low platelet counts were strongly associated with IMV need and mortality, particularly in wave 2, aligning with evidence of systemic inflammation driving adverse COVID-19 outcomes. Regarding the outcome of death, in wave 3, increased platelet count at admission also emerged as a predictor of mortality. This could be related to chronic inflammatory conditions or iron deficiency, both of which may elevate the risk of poor outcomes [49].

The AST/ALT ratio, a proxy for liver dysfunction, consistently ranked among the top predictors for ICU transfer, emphasizing the multi-organ impact of severe infections. This study used the AST/ALT ratio (De Ritis ratio) rather than each transaminase alone. According to a systematic review of 8 studies (4,606 patients), higher De Ritis ratios were significantly associated with severe disease and mortality in COVID-19 patients, since it reflects the presence of more significant structural and functional liver abnormalities [50]. The study suggests the use of the AST/ALT ratio in association with other prognostic markers to improve its predictive capacity.

Therefore, these biomarkers could aid in early risk stratification and inform clinical decision-making, particularly in identifying patients who may benefit from closer monitoring or targeted interventions. In the context of limited hospital resources and considering the high healthcare costs, early stratification has the potential to assist in the allocation of resources to patients with a higher risk of severe outcomes. This may include measures such as early hospitalization, respiratory monitoring, and timely referral to the ICU. Another way of enhancing their utility could be incorporating these metrics into electronic health records to create trigger alerts for high-risk patients, streamlining triage and ensuring timely interventions. However, clinical decision-making is inherently multifactorial. Rather than relying on rigid thresholds, real-world application requires a comprehensive assessment that takes into account patient history, comorbidities, and other dynamic factors.

Vaccination and pandemic dynamics

Vaccination campaign against COVID-19 in Brazil started on January 17th, 2021, in the beginning of the second wave. Initially, priority was given to some endangered groups, such as

healthcare workers, elderly individuals (especially those over 80 years old), people with comorbidities, and indigenous communities. As more vaccines became available, the campaign expanded to include essential workers and the general population, gradually lowering the minimum age for vaccination [51]. By the end of 2021, 90% of the target population (over 177 million people) received at least one dose of the vaccine [52]. Booster doses were introduced in late 2021, mostly addressed to vulnerable groups, and the vaccination effort continued into 2022.

Brazilian vaccination campaign used three types of vaccines: inactivated virus vaccine (CoronaVac®), viral vector vaccine (Covishield; ChAdOx1/AstraZeneca® and Ad26.COV2.S/Jansen®) and messenger RNA vaccine (BNT162b2/Pfizer®) [53]. The impact of the vaccination campaigns could be indirectly observed when analyzing the changes in the profile of hospitalized patients, potentially showing a reduction in the severity of cases, which in turn impacted the outcomes. The mortality peak in wave 2 (20.3%)—the longest and most populous wave—coincided with high ICU transfer (36.0%) and IMV need (27.4%). These rates declined in wave 3, likely reflecting the positive impact of vaccination campaigns, along with improved resource allocation, and evolving treatment strategies [54,55].

Studies from the same timeframe suggest that emerging variants could have affected clinical outcomes due to differences in transmissibility, immune escape, and disease severity [56,57]. During the pandemic, genetic sequencing enabled the identification of different SARS-CoV-2 variants, each characterized by distinct virulence and pathogenicity profiles. Initially, strain-specific testing was almost absent. During the second wave, the predominant variant was Delta, whereas the Omicron variant, associated with high pathogenicity but low virulence, drove a surge in COVID-19 cases while causing fewer deaths in wave 3 [5].

Vaccination was an important feature itself in wave 3 regarding the outcome of IMV support. This variable had elevated rates of missing data (available in Table S3) and, as they were incorporated in the analysis, the graph highlighted that the absence of data and presence of vaccination were both factors related to a reduced risk of IMV support. As this data came from medical records, it is more likely that severe patients had this data checked more frequently than patients with mild symptoms.

Clinical characteristics

In a previous analysis of the first two pandemic waves from our group, age had a great relationship with mortality, but over time this variable became less discriminatory [7]. The present study continued this analysis, including the third wave and revealed that this tendency continued in the third wave regarding the outcome of death. We hypothesize that this may be attributed to the impact of vaccination campaigns or improved management strategies targeting older populations. A recent analysis from our group that compared vaccinated and unvaccinated patients, found out an inverse association between vaccination and in-hospital mortality (adjusted odds ratio [aOR] = 0.42, 95% confidence interval [CI]: 0.31–0.56; $p < 0.001$) and IMV (aOR = 0.40, 95% CI: 0.30–0.53; $p < 0.001$) [58].

In the present analysis, age showed an increasing and complex impact on ICU transfer over the course of the pandemic waves. Aged population sometimes presented a reduced risk of ICU care, especially in wave 3. A turning point was also noticed in the outcome IMV, as, in wave 3, older patients also had a reduced risk of requiring mechanical ventilation.

Advanced age was a major risk factor for unfavorable outcomes. Nevertheless, older adults were the first to be vaccinated [51]. This immunization likely contributed to reducing the impact of age as a risk predictor, although this group of patients continued to have an elevated risk of death. Over time, older patients exhibited a reduced risk of ICU admission and IMV support. Several hypotheses could be proposed to explain these findings: it may be related to ICU bed availability throughout the pandemic, potentially influencing the healthcare team to prioritize younger patients for critical care; alternatively, it may reflect delayed ICU and IMV indications based on patient age.

Respiratory rate's predictive capacity for IMV support decreased across the pandemic waves. We hypothesize that this reduction in the respiratory rate's predictive ability for IMV may be attributed to the phenomenon of 'silent hypoxemia' observed in COVID-19 patients, who often exhibit significant hypoxemia without corresponding respiratory distress [59]. Another possible explanation is that patients were admitted with less severe respiratory conditions, which could have reduced the predictive value of this feature.

Socioeconomic and health system factors

The influence of socioeconomic factors on COVID-19 outcomes has been a subject of growing interest, particularly in understanding health disparities across different regions and income groups [6,60]. A study that included 119 countries and regions focused on analyzing the impact

of income level on mortality during pandemic and observed that mortality rates in developing countries worsened as the pandemic spread, while the death rates declined in developed ones. Although it emphasizes relevant changes in economic influential factors between waves, it does not mention other factors, such as those related to patients or hospitals [6].

While socioeconomic variables, in general, did not show a strong discriminatory capacity for predicting adverse outcomes in the present study, certain trends became evident in specific waves of the pandemic. During the first wave, regional GDP emerged as a risk factor for invasive mechanical ventilation (IMV). Specifically, patients admitted to hospitals located in higher-GDP regions were at a higher risk for orotracheal intubation. This finding could be attributed to the greater availability of ventilatory devices in hospitals in higher-GDP areas [61,62]. Furthermore, this may reflect the predominance of early intubation protocols recommended at the time, particularly during the initial stages of the pandemic, when management guidelines often advocated for early orotracheal intubation for severe cases. The use of noninvasive ventilation (NIV) and high-flow nasal cannula (HFNC) increased in the later periods of the pandemic. It is probably due to the increased confidence of clinicians in treating COVID-19 patients and the government input acquisition that made this kind of equipment more available [63,64]. Another relevant change in treatment protocols involved the use of corticosteroids, which increased remarkably and was incorporated as a key part of the treatment, in most protocols during the pandemic [64].

In the second wave, source of income was identified as an important risk factor for ICU transfer. Patients admitted to private hospitals experienced higher rates of ICU transfer compared to those in public institutions. This disparity may be associated with the greater availability of ICU beds in private hospitals, which were better equipped to handle larger numbers of critically ill patients. This suggests that access to healthcare services, particularly intensive care, may have been influenced by socioeconomic factors such as income and the type of hospital (public vs. private). The findings reflect ongoing disparities in healthcare access, with previous studies documenting how differences in socioeconomic status can impact the level of care patients receive [65,66].

The results of our study align with broader research, including a meta-analysis of 4.3 million patients from 68 studies and two large multicenter cohort studies that also applied machine learning models, one of which included over 4.9 million patients. These studies documented that socioeconomic factors, such as income and regional GDP, contribute to inequities in

healthcare outcomes [67–69]. In regions with higher GDP, the availability of medical resources such as ventilators and ICU beds was more readily accessible, potentially influencing patient management and survival outcomes. Conversely, in lower-GDP regions, limited resources may have led to delayed or less aggressive interventions, which could contribute to worse outcomes [61]. Additionally, comorbidities, such as hypertension or obesity, are more prevalent among lower resource populations [70,71], thus contributing to worsened disease outcomes [69].

Disparities in public health measures could, also, indirectly impact the results observed in the study. Restrictive measures such as lockdowns and social distancing were widely adopted in the country, although the implementation varied municipally. Over time, with the progressive relaxation of these measures, shifts in hospitalization patterns and disease severity may have occurred [72].

The second wave represented a period of higher mortality, in line with the increased hospital demand for admissions and the collapse of some healthcare systems in the country due to shortages of medical supplies, especially in less developed regions. On the other hand, during the third wave, despite the high numbers of positive cases nationwide, a smaller proportion of these patients required hospitalization. This coincided with the period when most cases were caused by the Omicron variant, which is known to have lower lethality [5].

This analysis highlights the need for policies aimed at addressing healthcare disparities and ensuring equitable access to critical care services, particularly in resource-limited settings. Future studies should further investigate the interplay between socioeconomic factors, healthcare infrastructure, and patient outcomes to better understand and mitigate health inequities.

This study was conducted in an upper-middle income country, where half of the participating hospitals exclusively treated patients within the public healthcare system. Another way to assess the indirect impact of socioeconomic characteristics relates to the use of high-cost specific therapies, such as remdesivir. This medication was approved by the Brazilian regulatory agency for hospital use in April 2021. It inhibits coronavirus replication in the body, reducing the infection process. However, data on its impact on mortality was conflicting [73,74]. These uncertainties, combined with the high cost of the medication, led the Brazilian National Commission for the Incorporation of Technologies in the Unified Health System (CONITEC) to issue a conditional recommendation against the use of the medication in hospitalized

COVID-19 patients [75]. Consequently, remdesivir was excluded from the public healthcare system. Furthermore, it was not established as standard treatment in the private healthcare sector. Health insurance providers typically rely on cost-effectiveness analyses and clinical guidelines, which may have contributed to its omission as a routine option for hospitalized patients. This dual limitation of access—both in public and private healthcare—significantly restricted its use in Brazil, despite its availability in other countries. Consequently, the medication was not incorporated into most institutional protocols, resulting in a very limited utilization rate: only 5 out of the 16,957 patients received remdesivir.

Strengths and limitations

This study presents several strengths. First, the dataset utilized is robust and comprehensive, encompassing data from three distinct COVID-19 waves in Brazil, one of the countries most severely impacted by the pandemic. This temporal coverage allows for a deeper understanding of the evolving nature of the disease and the associated clinical outcomes over time. Second, the use of advanced machine learning methods, specifically LightGBM and SHAP, represents a novel approach in this field. Most previous studies relied on logistic regression to analyze and understand potential risk factors in infectious diseases [76,77], despite its notable limitations. Logistic regression and LightGBM are both widely used statistical and machine learning algorithms, but they differ significantly in their approach and application. Logistic regression is a linear model primarily used for binary and multinomial classification tasks. It predicts the probability of a class using a linear combination of input features and applies a sigmoid function to produce outputs between 0 and 1. Logistic regression is simple, interpretable, and works well when features have a linear relationship with the target variable. However, it struggles with complex, non-linear patterns and interactions between variables, making it less effective for high-dimensional, which is the case of the data we used in our paper. Also, it requires complete datasets or imputation methods for missing data, and may produce biased results in the presence of correlated data [10,11].

In contrast, LightGBM is an advanced tree-based algorithm designed for speed and efficiency. Unlike logistic regression, LightGBM can capture intricate patterns by constructing decision trees, being well-suited for handling categorical features, missing values, and high-dimensional data. Due to these properties, LightGBM usually produces higher accuracy (better predictive capability) than logistic regression in data with the above characteristics, which is exactly the case for the datasets used in this article. Studies in other areas of medicine have also reinforced

the higher accuracy of machine learning predictive models compared to logistic regression [78–80].

LightGBM is, however, more complex and thus harder to interpret than logistic regression. To deal with the interpretability issues, we couple our LightGBM results with the Explainable Machine Learning SHAP technique to perform our interpretability analyses of the temporal drifts across the COVID-19 waves. Additionally, the model's robustness to missing data, as demonstrated by its stability across different imputation strategies, underscores its reliability in real-world settings, where missingness is often informative and non-random.

This study also has limitations. Since it was a retrospective analysis of patient records review, it suffered from recording bias and missing data. The hospitals participating were not randomly chosen and were mostly located in the wealthiest areas of the country, thus, it is not possible to state that it is representative of the Brazilian reality. Virus sequencing was not carried out in our cohort, therefore, it is impossible to define the specific impact of each variant in our findings.

Unmeasurable confounding factors may also have impacted the results. Healthcare team training was not standardized across hospitals, no uniform treatment protocol was implemented, and regional resource limitations may have influenced therapeutic decisions and, consequently, patient outcomes. Additionally, differences in access to care and regional policies could have introduced significant variability in the management of COVID-19 patients, which might not have been fully accounted for in our analysis. For example, patients in regions with higher resource availability may have had access to more timely interventions or advanced care, potentially affecting outcomes. Similarly, regional policies related to vaccination efforts, or healthcare prioritization might have influenced the severity of illness and patient outcomes.

Although explainable AI techniques have demonstrated to be very useful for drift analyses, there are some limitations. There is risk of bias on the way the data used to train the model was collected and obtained. Incomplete or inconsistent data due to the methods used to obtain the original data in the hospitals participating in the cohort may also affect some of the analyses. While explainable AI techniques used in the present analysis are state-of-the-art, most of the inferences are based on correlations, and we cannot make any claims of causal relationships.

Although the models demonstrated good performance through internal validation techniques, further studies are necessary to externally validate them in different populations and settings,

particularly outside Brazil. Finally, the use of IA in health applications should always be moderated by humans; the final decision should be made by health specialists to ensure ethical and contextually appropriate care.

CONCLUSION

This study demonstrated the ability of machine learning models to identify complex and dynamic patterns in healthcare data. Data drifts were observed in all scenarios, affecting potential predictive capabilities of explainable machine learning methods. Effectively incorporating knowledge about these drifts into predictive models remains a significant technical challenge, requiring continuous updates and performance monitoring in real-world applications.

Biochemical and physiological markers, particularly SatO₂/FiO₂, played a significant role in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients. SatO₂/FiO₂ at admission was the sole variable consistently at the top two most important variables for all outcomes across all three waves; higher values were strongly related to a reduced risk of adverse outcomes. Inflammatory response markers at admission were more important than patients' clinical characteristics in predicting adverse outcomes. Among them, platelets and lymphocytes at admission were the inflammatory response markers with better predictive capacity. The temporal shifts in predictors such as age, lymphopenia, and platelet count suggest evolving clinical patterns and underscore the complexity of COVID-19 progression. These findings could help in early identification of borderline patients at risk of unfavorable outcomes

Abbreviations

°C - degrees celsius

ALT - alanine aminotransferase

ANS - National Health Agency (Agência Nacional de Saúde)

aOR - Adjusted odds ratio

AST - aspartate aminotransferase

BRL - Brazilian reais

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Brazilian National Research Ethics Committee

COPD - chronic obstructive pulmonary disease

COVID-19 - coronavirus disease 19

CNES - National Registry of Health Facilities (Cadastro Nacional de Estabelecimentos da Saúde)

CRP - C-reactive protein

K-fold CV - K-fold cross-validation

FiO₂ - fraction of inspired oxygen

GDP - gross domestic product

GCS - Glasgow Coma Scale

HCO₃ - bicarbonate

HDI - human development index

HIV - human immunodeficiency virus

IBGE - Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)

IBM SPSS - International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences

ICU - intensive care unit

IMV - invasive mechanical ventilation

IQR - interquartile ranges

LightGBM - Light Gradient-Boosting Machine

LR - logistic regression

MICE - multiple imputation with chained equations

mmHg - millimeters of mercury

N/A - not applicable

ONA - National Accreditation Organization (Organização Nacional de Acreditação)

OR - odds ratio

pCO₂ - partial pressure of carbon dioxide

pO₂ - partial pressure of oxygen

pH - potential of hydrogen

REDCap® - Research Electronic Data Capture

SX - Supplementary X

SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SatO₂ - oxygen saturation

SHAP - Shapley Additive ExPlanation

STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

ULR - upper level reference

VTE - venous thromboembolism

REFERENCES

1. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization; 19 May 2022 [cited 4 May 2024]. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
2. Cimerman S, Chebabo A, Cunha CA da, Rodríguez-Morales AJ. Deep impact of COVID-19 in the healthcare of Latin America: the case of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2020;24: 93–95. doi:10.1016/j.bjid.2020.04.005
3. El-Shabasy RM, Nayel MA, Taher MM, Abdelmonem R, Shoueir KR, Kenawy ER. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol.* 2022;204: 161–168. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.01.118
4. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization. [cited 18 Sep 2024]. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Moura EC, Cortez-Escalante J, Cavalcante FV, Barreto IC de HC, Sanchez MN, Santos LMP. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. *Rev Saude Publica.* 2022;56: 105. doi:10.11606/s1518-8787.2022056004907
6. Yao L, Graff JC, Aleya L, Ma J, Cao Y, Wei W, et al. Mortality in Four Waves of COVID-19 Is Differently Associated with Healthcare Capacities Affected by Economic Disparities. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7. doi:10.3390/tropicalmed7090241
7. Paiva BBM, Pereira PD, Gomes VMR, Silva MVR, Valiense C, Marcolino MS, et al. Characterizing and Understanding Temporal Effects in COVID-19 Data. Workshop on Healthcare AI and COVID-19. PMLR; 2022. pp. 33–40. Available: <https://proceedings.mlr.press/v184/paiva22a.html>
8. Souza-Silva MVR, Ziegelmann PK, Nobre V, Gomes VMR, Etges APB da S, Schwarzbold AV, et al. Hospital characteristics associated with COVID-19 mortality: data from the multicenter cohort Brazilian Registry. *Intern Emerg Med.* 2022;17: 2299–2313. doi:10.1007/s11739-022-03092-9
9. Suri A, Singh NK, Perumal V. Association of inflammatory biomarker abnormalities with mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Bull Natl Salmon Resour Cent.* 2022;46: 54. doi:10.1186/s42269-022-00733-z
10. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. *Perspect Clin Res.* 2017;8: 148–151. doi:10.4103/picr.PICR_87_17
11. Ke G, Meng Q, Finley T, Wang T, Chen W, Ma W, et al. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. *Advances in Neural Information Processing Systems.* 2017;30. Available:

https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/file/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Paper.pdf

12. Shakibfar S, Nyberg F, Li H, Zhao J, Nordeng HME, Sandve GKF, et al. Artificial intelligence-driven prediction of COVID-19-related hospitalization and death: a systematic review. *Front Public Health*. 2023;11: 1183725. doi:10.3389/fpubh.2023.1183725
13. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021;107: 300–310. doi:10.1016/j.ijid.2021.01.019
14. Diagnostic Testing for SARS-CoV-2: Interim Guidance. 2020. Available: https://books.google.com/books/about/Diagnostic_Testing_for_SARS_CoV_2_Interi.html?hl=&id=n6Yv0AEACAAJ
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335: 806–808. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD
16. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42: 377–381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
17. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95: 103208. doi:10.1016/j.jbi.2019.103208
18. Bicalho MAC, Aliberti MJR, Delfino-Pereira P, Chagas VS, Rosa PM da S, Pires MC, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with preexisting dementia: a large multicenter propensity-matched Brazilian cohort study. *BMC Geriatr*. 2024;24: 25. doi:10.1186/s12877-023-04494-w
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [cited 18 Sep 2024]. Available: <https://cidades.ibge.gov.br/>
20. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde. In: DATASUS [Internet]. [cited 5 Feb 2023]. Available: <https://cnes.datasus.gov.br/>
21. ONA. In: ONA | Organização Nacional de Acreditação [Internet]. [cited 18 Sep 2024]. Available: <https://www.ona.org.br/>

22. Informações e Avaliações de Operadoras. In: Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [cited 18 Sep 2024]. Available: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/informacoes-e-avaliacoes-de-operadoras>
23. Chen H, Janizek J, Lundberg S, Lee S-I. True to the model or true to the data? arXiv [cs.LG]. 2020. doi:10.48550/ARXIV.2006.16234
24. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. Springer Science & Business Media; 2013. Available: <https://play.google.com/store/books/details?id=yPfZBwAAQBAJ>
25. Hicks SA, Strümke I, Thambawita V, Hammou M, Riegler MA, Halvorsen P, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Sci Rep*. 2022;12: 5979. doi:10.1038/s41598-022-09954-8
26. Alberdi-Iglesias A, Martín-Rodríguez F, Ortega Rabbione G, Rubio-Babiano AI, Núñez-Toste MG, Sanz-García A, et al. Role of SpO₂/FiO₂ Ratio and ROX Index in Predicting Early Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19. A Pragmatic, Retrospective, Multi-Center Study. *Biomedicines*. 2021;9. doi:10.3390/biomedicines9081036
27. Kim JH, Baek A-R, Lee S-I, Kim W-Y, Na YS, Lee BY, et al. ROX index and SpO₂/FiO₂ ratio for predicting high-flow nasal cannula failure in hypoxemic COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *PLoS One*. 2022;17: e0268431. doi:10.1371/journal.pone.0268431
28. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2022;10: 1086–1098. doi:10.1016/S2213-2600(22)00058-3
29. Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67: 255–266. doi:10.1159/000513400
30. San Martín-López JV, Mesa N, Bernal-Bello D, Morales-Ortega A, Rivilla M, Guerrero M, et al. Seven Epidemic Waves of COVID-19 in a Hospital in Madrid: Analysis of Severity and Associated Factors. *Viruses*. 2023;15. doi:10.3390/v15091839
31. Mihajlovic S, Nikolic D, Santric-Milicevic M, Milicic B, Rovcanin M, Acimovic A, et al. Four Waves of the COVID-19 Pandemic: Comparison of Clinical and Pregnancy Outcomes. *Viruses*. 2022;14. doi:10.3390/v14122648
32. Blanca D, Nicolosi S, Bandera A, Blasi F, Mantero M, Hu C, et al. Comparison between the first and second COVID-19 waves in Internal Medicine wards in Milan, Italy: a retrospective observational study. *Intern Emerg Med*. 2022;17: 2219–2228. doi:10.1007/s11739-022-03052-3

33. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132: 410–417. doi:10.1378/chest.07-0617
34. Patel S, Singh G, Zarbiv S, Ghiassi K, Rachoin J-S. Mortality Prediction Using SaO₂/FiO₂ Ratio Based on eICU Database Analysis. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021: 6672603. doi:10.1155/2021/6672603
35. Lam E, Paz SG, Goddard-Harte D, Pak YN, Fogel J, Rubinstein S. Respiratory involvement parameters in hospitalized COVID-19 patients and their association with mortality and length of stay. *Can J Respir Ther*. 2022;58: 1–8. doi:10.29390/cjrt-2021-057
36. Park S. High-flow nasal cannula for respiratory failure in adult patients. *Acute Crit Care*. 2021;36: 275–285. doi:10.4266/acc.2021.01571
37. Li J, Albuainain FA, Tan W, Scott JB, Roca O, Mauri T. The effects of flow settings during high-flow nasal cannula support for adult subjects: a systematic review. *Crit Care*. 2023;27: 78. doi:10.1186/s13054-023-04361-5
38. Gómez-Romero FJ, Muñoz-Rodríguez JR, Serrano-Oviedo L, García-Jabalera I, López-Juárez P, Pérez-Ortiz JM, et al. Clinical features and mortality of COVID-19 patients admitted to ICU according to SOFA score. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101: e29206. doi:10.1097/MD.00000000000029206
39. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65: 101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205
40. Aktar S, Ahamad MM, Rashed-Al-Mahfuz M, Azad A, Uddin S, Kamal A, et al. Machine Learning Approach to Predicting COVID-19 Disease Severity Based on Clinical Blood Test Data: Statistical Analysis and Model Development. *JMIR Med Inform*. 2021;9: e25884. doi:10.2196/25884
41. Booth AL, Abels E, McCaffrey P. Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning. *Mod Pathol*. 2021;34: 522–531. doi:10.1038/s41379-020-00700-x
42. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26: 107–108. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
43. Ponsford MJ, Ward TJC, Stoneham SM, Dallimore CM, Sham D, Osman K, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Inpatient Mortality Associated With Nosocomial and Community COVID-19 Exposes the Vulnerability of Immunosuppressed Adults. *Front Immunol*. 2021;12: 744696. doi:10.3389/fimmu.2021.744696

44. Vaid N, Ardissino M, Reed TAN, Goodall J, Utting P, Miscampbell M, et al. Clinical characteristics and outcomes of immunosuppressed patients hospitalized with COVID-19: experience from London. *J Intern Med*. 2021;289: 385–394. doi:10.1111/joim.13172
45. Amin CA, Liana P, Ahmad Z, Hidayat R, Sari NP, Afifah AR, et al. Lymphocyte Levels in Predicting the Outcome of COVID-19 Patient: A Prognostic Study from Single Center in Indonesia. *J Nepal Health Res Counc*. 2021;19: 536–542. doi:10.33314/jnhrc.v19i3.3529
46. Wang S, Sheng Y, Tu J, Zhang L. Association between peripheral lymphocyte count and the mortality risk of COVID-19 inpatients. *BMC Pulm Med*. 2021;21: 55. doi:10.1186/s12890-021-01422-9
47. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5: 33. doi:10.1038/s41392-020-0148-4
48. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20: 355–362. doi:10.1038/s41577-020-0331-4
49. Mirsaeidi M, Peyrani P, Aliberti S, Filardo G, Bordon J, Blasi F, et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis at time of hospitalization predict mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2010;137: 416–420. doi:10.1378/chest.09-0998
50. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, et al. Elevated De Ritis Ratio Is Associated With Poor Prognosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8: 676581. doi:10.3389/fmed.2021.676581
51. Entenda a ordem de vacinação contra a Covid-19 entre os grupos prioritários. In: Ministério da Saúde [Internet]. 28 Jan 2021 [cited 29 Nov 2024]. Available: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/janeiro/entenda-a-ordem-de-vacinacao-contr-a-covid-19-entre-os-grupos-prioritarios>
52. Retrospectiva 2021: as milhões de vacinas Covid-19 que trouxeram esperança para o Brasil. In: Ministério da Saúde [Internet]. 30 Dec 2021 [cited 29 Nov 2024]. Available: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/retrospectiva-2021-as-milhoes-de-vacinas-covid-19-que-trouxeram-esperanca-para-o-brasil>
53. Coronavírus Brasil. [cited 13 Jan 2025]. Available: <https://covid.saude.gov.br/>
54. Harvey J, Chan B, Srivastava T, Zarebski AE, Dłotko P, Błaszczuk P, et al. Epidemiological waves - Types, drivers and modulators in the COVID-19 pandemic. *Heliyon*. 2023;9: e16015. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16015

55. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10: 132. doi:10.1186/s40249-021-00915-3
56. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol*. 2022;94: 1641–1649. doi:10.1002/jmv.27526
57. Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023;15. doi:10.3390/v15010167
58. al. de M et. Comprehensive statistical analysis reveals significant benefits of COVID-19 vaccination in hospitalized patients: propensity score, covariate adjustment, and feature importance by permutation. *BMC Infectious Disease*. 2024;24. doi:10.1186/s12879-024-09865-1
59. Laredo M, Vandiedonck C, Miró Ò, González Del Castillo J, Alquézar-Arbé A, Jacob J, et al. Are there differences in the relationship between respiratory rate and oxygen saturation between patients with COVID-19 and those without COVID-19? Insights from a cohort-based correlational study. *Emerg Med J*. 2023;40: 805–809. doi:10.1136/emered-2022-212882
60. Khanijahani A, Iezadi S, Gholipour K, Azami-Aghdash S, Naghibi D. A systematic review of racial/ethnic and socioeconomic disparities in COVID-19. *Int J Equity Health*. 2021;20: 248. doi:10.1186/s12939-021-01582-4
61. Beck da Silva Etges AP, Bertoglio Cardoso R, Marcolino MS, Brasil Ruschel K, Coutinho AP, Pereira EC, et al. The Economic Impact of COVID-19 Treatment at a Hospital-level: Investment and Financial Registers of Brazilian Hospitals. *J Health Econ Outcomes Res*. 2021;8: 36–41. doi:10.36469/jheor.2021.22066
62. McMahon DE, Peters GA, Ivers LC, Freeman EE. Global resource shortages during COVID-19: Bad news for low-income countries. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14: e0008412. doi:10.1371/journal.pntd.0008412
63. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *Eur Respir J*. 2023;61. doi:10.1183/13993003.01426-2022
64. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11: 100243. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100243

65. McHenry RD, Moultrie CEJ, Quasim T, Mackay DF, Pell JP. Association Between Socioeconomic Status and Outcomes in Critical Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2023;51: 347–356. doi:10.1097/CCM.0000000000005765
66. Nordberg P, Jonsson M, Hollenberg J, Ringh M, Kiiski Berggren R, Hofmann R, et al. Immigrant background and socioeconomic status are associated with severe COVID-19 requiring intensive care. *Sci Rep.* 2022;12: 12133. doi:10.1038/s41598-022-15884-2
67. Carvantes-Barrera A, Díaz-González L, Rosales-Rivera M, Chávez-Almazán LA. Risk Factors Associated with COVID-19 Lethality: A Machine Learning Approach Using Mexico Database. *J Med Syst.* 2023;47: 90. doi:10.1007/s10916-023-01979-4
68. Rahman R, Kang J, Rousseau JF, Ding Y. Analyzing Impact of Socio-Economic Factors on COVID-19 Mortality Prediction Using SHAP Value. *AMIA Annu Symp Proc.* 2022;2022: 892–901. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37128465>
69. Magesh S, John D, Li WT, Li Y, Mattingly-App A, Jain S, et al. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4: e2134147. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34147
70. Seifu CN, Fahey PP, Atlantis E. Unhealthy Diet Pattern Mediates the Disproportionate Prevalence of Obesity among Adults with Socio-Economic Disadvantage: An Australian Representative Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2021;13. doi:10.3390/nu13041363
71. Sarki AM, Nduka CU, Stranges S, Kandala N-B, Uthman OA. Prevalence of Hypertension in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94: e1959. doi:10.1097/MD.0000000000001959
72. Silva LLS da, Lima AFR, Polli DA, Razia PFS, Pavão LFA, Cavalcanti MAF de H, et al. Medidas de distanciamento social para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil: caracterização e análise epidemiológica por estado. *Cad Saúde Pública.* 2020;36: e00185020. doi:10.1590/0102-311X00185020
73. Reddy Vegivinti CT, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Barrett A, Davis AR, et al. Remdesivir therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;62: 43–48. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.051
74. Tanni1 SE, Silvinato2 A, Floriano3 I, Bacha4 HA, Barbosa5 AN, Bernardo6 WM. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2022;48: e20210393–e20210393. doi:10.36416/1806-3756/e20210393
75. Diretrizes Brasileiras Para Tratamento Hospitalar Do Paciente Com COVID-19- Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. [cited 13 Jan 2025]. Available: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/diretrizesbrasileiras_tratamentohospitalarpaciente_capii.pdf

76. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21: 855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3
77. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93: 1449–1458. doi:10.1002/jmv.26424
78. Singal AG, Mukherjee A, Elmunzer BJ, Higgins PDR, Lok AS, Zhu J, et al. Machine learning algorithms outperform conventional regression models in predicting development of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108: 1723–1730. doi:10.1038/ajg.2013.332
79. Lee H-C, Yoon SB, Yang S-M, Kim WH, Ryu H-G, Jung C-W, et al. Prediction of acute kidney injury after liver transplantation: Machine learning approaches vs. Logistic regression model. *J Clin Med.* 2018;7: 428. doi:10.3390/jcm7110428
80. Xue Y, Chen S, Zhang M, Cai X, Zheng J, Wang S, et al. The prediction models for high-risk population of stroke based on logistic regressive analysis and LightGBM algorithm separately. *Iran J Public Health.* 2022;51: 999–1009. doi:10.18502/ijph.v51i5.9415

ADDITIONAL FILES:**Additional file 1****Table S1. STROBE Statement—checklist**

	Item No.	Recommendation	Page No.
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	3
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	5
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	6
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	6
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	6-7

Participants	6	(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	6
		(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	6,7
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	8,9
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	9
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	6-9

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Additional file 2

Table S2. Variables included in the study and the scientific evidence that supported their use

Patients Characteristics	Scientific evidence
Age (years)	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021);(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020);(LIANG <i>et al.</i> , 2020)
Sex	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021);(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020)
Hypertension	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Coronary artery disease	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021);(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Heart Failure	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021);(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Atrial Fibrillation	(KIM, In Cheol <i>et al.</i> , 2020)
Ischemic Stroke	(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Chagas disease	(BESTETTI <i>et al.</i> , 2022)
Asthma	(REN <i>et al.</i> , 2022)
COPD	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021);(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Pulmonary fibrosis	(GUO <i>et al.</i> , 2020)
Diabetes mellitus	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Obesity	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)

Cirrhosis	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Chronic kidney disease	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Rheumatologic disease	(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987);(LIU; SAWALHA; LU, 2021)
HIV infection	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Cancer	(LIANG <i>et al.</i> , 2020)
Previous transplantation	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Dementia	(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Previous dialysis	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Oral anticoagulants	(SASTRY; CUOMO; MUTHUSAMY, 2022)
Inhaled glucocorticoids	(SASTRY; CUOMO; MUTHUSAMY, 2022)
Oral glucocorticoids	(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Immunosuppressant drugs	(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Illicit drugs	(ESTÉVEZ-DANTA <i>et al.</i> , 2022)
Alcohol abuse	(ESTÉVEZ-DANTA <i>et al.</i> , 2022)
Smoking	(SALAH; SHARMA; MEHTA, 2020)
Previous smoking	(SALAH; SHARMA; MEHTA, 2020)
GCS <15	(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020);(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]

Heart rate	(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]);(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Respiratory rate	(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020);(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]);(LIM <i>et al.</i> , 2003)
Temperature (°C)	(MEI <i>et al.</i> , 2020);(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
Vaccine	(XU <i>et al.</i> , 2023)
Vaccine doses ^a	(XU <i>et al.</i> , 2023)
Systolic blood pressure (mmHg)	(LIM <i>et al.</i> , 2003);(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]);(VINCENT <i>et al.</i> , 1996);(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Diastolic blood pressure (mmHg)	(LIM <i>et al.</i> , 2003);(VINCENT <i>et al.</i> , 1996)
IMV at hospital presentation	(VINCENT <i>et al.</i> , 1996);(ALLENBACH <i>et al.</i> , 2020);(ALLENBACH <i>et al.</i> , 2020; CENA <i>et al.</i> , 2021)
SatO ₂ /FiO ₂	(LALUEZA <i>et al.</i> , 2022);(KUMAR, A. <i>et al.</i> , 2022)
Hometown GDP	(MAGESH <i>et al.</i> , 2021)
Hometown HDI	(MAGESH <i>et al.</i> , 2021)
Laboratory	
Hemoglobin (g/L)	(PAN; LIN, 2023);(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Leucocytes (10 ⁹ /L)	(MEI <i>et al.</i> , 2020)

Neutrophils ($10^9/L$)	(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Lymphocytes ($10^9/L$)	(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Platelets ($10^9/L$)	(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Total bilirubin (mg/dL) ^a	(MEI <i>et al.</i> , 2020);(VINCENT <i>et al.</i> , 1996);
Creatinine (mg/dL)	(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020);
D-dimer times above ULR	(MEI <i>et al.</i> , 2020);(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
Ferritin (ng/mL) ^a	(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
Lactate (mmol/L)	(SINGER <i>et al.</i> , 2016);(YANG <i>et al.</i> , 2022);(CHENG <i>et al.</i> , 2022)
CRP	(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020);(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
Sodium (mmol/L)	(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
AST/ALT (U/L)	(MANGONI; ZINELLU, 2023)
Urea (mg/dL)	(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020);(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
pH	(FINE <i>et al.</i> , 1997);(AL-AZZAM <i>et al.</i> , 2023)
pCO ₂ (mmHg)	(ACHANTI; SZERLIP, 2023);(AL-AZZAM <i>et al.</i> , 2023)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	(ACHANTI; SZERLIP, 2023);(AL-AZZAM <i>et al.</i> , 2023)

Troponin times above ULR ^a	(KIM, In Cheol <i>et al.</i> , 2020);(ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
---------------------------------------	--

pO ₂ /FiO ₂	(VINCENT <i>et al.</i> , 1996)
-----------------------------------	--------------------------------

Hospitals characteristics

GDP	(SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
-----	------------------------------------

HDI	(SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
-----	------------------------------------

Academic status	(SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
-----------------	------------------------------------

Source of income	(SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
------------------	------------------------------------

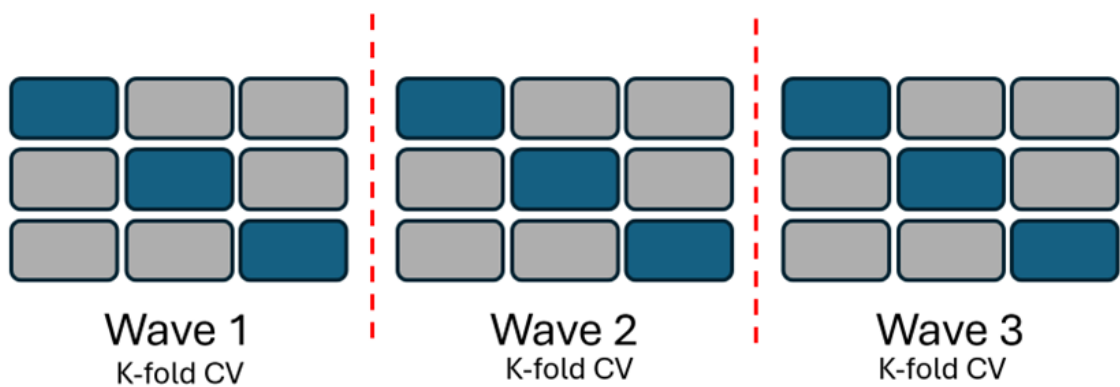
Accreditation	(SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
---------------	------------------------------------

ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Aminotransferase; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; GCS: glasgow coma scale; GDP: gross domestic product; HDI: human development index; HIV: human immunodeficiency virus; IMV: invasive mechanical ventilation; ULR: upper-level reference ^a Variables excluded due to high rates of missing data (>50%)

Additional file 3

Title: Diagram of the 10-fold cross-validation procedure per fold

Description: In each wave, k-fold cross-validation was performed. Each line of the diagram with gray and blue squares represents a k-fold experiment: the gray squares indicate the training set, while the blue square represents the test set. In k-fold cross-validation, the training set is systematically shifted across the dataset, ensuring that the entire dataset is used for both training and testing at some point. There is never any data leakage between the training and test sets



Additional file 4

Table S3. Variable non-missing cases: total and per wave (n=16,957)

Variables	All waves	Wave 1*	Wave 2*	Wave 3*
	Non-missing	Non-missing	Non-missing	Non-missing
	cases (%)	cases (%)	cases (%)	cases (%)
<i>Patient characteristics</i>				
Age (years)	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Sex	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Men	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Comorbidities</i>				
Hypertension	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Coronary artery disease	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Heart failure	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Atrial fibrillation	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Ischemic stroke	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Chagas disease	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Asthma	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
COPD	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Pulmonary fibrosis	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Diabetes mellitus	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)

Obesity	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Cirrhosis	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Chronic kidney disease	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Previous dialysis	690 (92.1%)	259 (83.3%)	314 (98.4%)	117 (98.3%)
Rheumatologic disease	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
HIV infection	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Cancer	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Previous transplantation	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Dementia	16,616 (98.0%)	6,246 (100.0%)	9,368 (99.8%)	1,326 (100.0%)

Home medications

Oral anticoagulants	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Oral glucocorticoids	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Inhaled glucocorticoids	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Immunosuppressant drugs	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)

Substance abuse

Illicit drugs	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Alcohol abuse	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Smoking	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Previous smoking	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)

Clinical characteristics

Vaccine	9,574 (56.5%)	6,246 (100.0%)	2,583 (27.5%)	733 (55.2%)
GCS <15	15,627 (92.2%)	6,246 (100.0%)	8,808 (93.9%)	1,264 (95.3%)
Heart rate	16,421 (96.8%)	6,007 (96.2%)	9,115 (97.1%)	1,299 (97.9%)
Respiratory rate	14,411 (85.0%)	5,136 (82.2%)	8,133 (86.7%)	1,142 (86.1%)
Temperature (°C)	9,539 (56.3%)	3,992 (63.9%)	4,969 (52.9%)	578 (43.6%)
IMV at hospital presentation	16,957 (100.0%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,326 (100.0%)
Systolic blood pressure (mmHg)	14,893 (87.8%)	5,955 (95.3%)	7,812 (83.2%)	1,126 (84.9%)
≥90 mmHg without amine	N/A	N/A	N/A	N/A
<90mmHg without amine	N/A	N/A	N/A	N/A
Any value, but with amine	N/A	N/A	N/A	N/A
Diastolic blood pressure (mmHg)	14,810 (87.3%)	5,909 (94.6%)	7,779 (82.9%)	1,122 (84.6%)
>60mmHg without amine	N/A	N/A	N/A	N/A
≤60mmHg without amine	N/A	N/A	N/A	N/A
Any value, but with amine	N/A	N/A	N/A	N/A
Hometown GDP	16,940 (99.9%)	6,229 (99.7%)	9,384 (100.0%)	1,326 (100.0%)

Hometown HDI	16,940 (99.9%)	6,229 (99.7%)	9,384 (100.0%)	1,326 (100.0%)
<i>Laboratory characteristics</i>				
Hemoglobin (g/L)	16,160 (95.3%)	6,006 (96.2%)	8,965 (95.5%)	1,189 (89.6%)
Leucocytes (10 ⁹ /L)	16,164 (95.3%)	5,998 (96.0%)	8,977 (95.7%)	1,189 (89.6%)
Neutrophils (10 ⁹ /L)	15,818 (93.3%)	5,852 (93.7%)	8,784 (93.6%)	1,182 (89.1%)
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	15,817 (93.3%)	5,832 (93.4%)	8,803 (93.8%)	1,182 (89.1%)
Platelets (10 ⁹ /L)	16,055 (94.7%)	5,934 (95.0%)	8,932 (95.2%)	1,189 (89.6%)
Creatinine (mg/dL)	15,685 (92.5%)	5,800 (92.9%)	8,718 (92.9%)	1,167 (89.9%)
D-dimer times above ULR	8,516 (50.2%)	3,520 (56.4%)	4,635 (49.4%)	361 (27.2%)
Lactate (mmol/L)	10,627 (62.7%)	4,096 (65.6%)	5,836 (62.2%)	695 (52.4%)
CRP	14,273 (84.2%)	5,294 (84.8%)	7,927 (84.5%)	1,052 (79.3%)
Sodium (mmol/L)	14,683 (86.6%)	5,471 (87.6%)	8,139 (86.7%)	1,073 (80.9%)
AST/ALT	9,581 (56.5%)	3,808 (60.9%)	5,152 (54.9%)	627 (47.3%)
Urea (mg/dL)	15,415 (90.9%)	5,623 (90.0%)	8,638 (92.0%)	1,154 (87.0%)
pH	13,477 (79.5%)	4,990 (79.9%)	7,671 (81.7%)	816 (61.5%)
pCO ₂ (mmHg)	13,403 (79.0%)	4,942 (79.1%)	7,648 (81.5%)	813 (61.3%)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	13,420 (79.1%)	4,968 (79.5%)	7,636 (81.4%)	816 (61.5%)
pO ₂ /FiO ₂	12,016 (70.9%)	4,369 (69.9%)	6,884 (73.4%)	763 (57.5%)
SatO ₂ /FiO ₂	15,269 (90.0%)	6,071 (97.2%)	8,061 (85.9%)	1,136 (85.7%)

*Wave 1: 10/03/2020-14/11/2020; wave 2: 15/11/2020-25/12/2021; wave 3: 26/12/2021 - 03/08/2022.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus; GCS: glasgow coma scale; °C - degrees celsius; IMV: invasive mechanical ventilation; mmHg - millimeters of mercury; GDP: gross domestic product; HDI: human development index; ULR: upper level reference; CRP - C-reactive protein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; pH: potential of hydrogen; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; HCO₃: bicarbonate; SatO₂: oxygen saturation; FiO₂: fraction of inspired oxygen; N/A - not applicable.

Additional file 5

Table S4. Complementary distribution of clinical and laboratory characteristics of a cohort of Brazilian patients admitted to the hospital with COVID-19 (n=16,957)

	All Waves	Wave 1*	Wave 2*	Wave 3*
Variables	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)	Frequency (%) or median (IQR)
<i>Clinical Characteristics</i>				
Atrial fibrillation	428 (2.5%)	186 (3.0%)	168 (1.8%)	74 (5.6%)
Ischemic stroke	492 (2.9%)	195 (3.1%)	199 (2.1%)	98 (7.4%)
Chagas disease	49 (0.3%)	17 (0.3%)	25 (0.3%)	7 (0.5%)
Asthma	996 (5.9%)	398 (6.4%)	514 (5.5%)	84 (6.3%)
Pulmonary fibrosis	64 (0.4%)	29 (0.5%)	19 (0.2%)	16 (1.2%)
Previous dialysis	200 (26.7%)	94 (30.2%)	78 (24.4%)	84 (71.2%)
Rheumatologic disease	348 (2.1%)	118 (1.9%)	178 (1.9%)	52 (3.9%)
HIV infection	137 (0.8%)	62 (1.0%)	57 (0.6%)	18 (1.4%)
Previous transplantation	164 (1.0%)	50 (0.8%)	66 (0.7%)	48 (3.6%)
Dementia	325 (2.0%)	82 (1.3%)	148 (1.6%)	95 (7.2%)
<i>Laboratory Characteristics</i>				
Hemoglobin (g/L)	13.3 (12.0-14.4)	13.3 (12.1-14.5)	13.3 (12.1-14.4)	12.4 (10.8-13.7)

Leucocytes (10 ⁹ /L)	7,500.0 (5,500.0-10,300.0)	9,95 (5,100-9,530)	7,847.0 (5,800-10,630)	7,69 (5,420.0-10,725.0)
Neutrophils (10 ⁹ /L)	5,639.0 (3,839.7-8,217.7)	5,018 (3,408-7.500)	6,080.0 (4,260-8,697)	5,571 (3,556.2-8,187.7)
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	995.0 (689.0-1,400.0)	1.06 (733.2-1,480,0)	950.0 (664.0-1,335.0)	1,032 (656.7-1,537.7)
Platelets (10 ⁹ /L)	204,000.0 (158,000.0-267,000.0)	198,000.0 (154,000-259,000)	210,000.0 (162,000-272,000)	200,000.0 (150,000-165,000)
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7-1.2)	0.9 (0.7-1.2)	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.7-1.4)
D-dimer times above ULR	1.81 (1.0-3.6)	1.7 (1.0-3.5)	1.8 (1.1-3.6)	2.2 (1.2-5.0)
Lactate (mmol/L)	1.4 (1.0-1.9)	1.3 (0.9-1.8)	1.4 (1.1-1.9)	1.5 (1.1-2.0)
CRP	83.5 (41.8-146.0)	73 (35.5-140.0)	90 (51.0-152.0)	56.2 (23.2-128.0)
Sodium (mmol/L)	138.0 (135.0-140.0)	137.5 (135.0-140.0)	138.0 (135.0-140.0)	137.0 (135.0-140.0)
AST/ALT	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.6)	1.3 (0.9-1.7)
Urea (mg/dL)	37.0 (27.0-53.9)	35.0 (26.0-51.0)	37.0 (27.0-53.1)	45.0 (32.0-71.0)
pH	7.4 (7.4-7.5)	7.43 (7.4-7.5)	7.4 (7.4-7.5)	7.42 (7.4-7.4)
pCO ₂ (mmHg)	35.0 (31.6-39.1)	35 (31.5-39.0)	35.1 (31.7-39.1)	36.1 (31.9-41.0)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	23.3 (21.1-25.4)	23.1 (21.0-25.1)	23.4 (21.2-25.5)	23.7 (20.6-26.5)
pO ₂ /FiO ₂	291.9 (200.5-367.1)	323.8 (253.0-402.7)	267.9 (169.5-338.1)	314.3 (222.4-414.3)

Home medications

Oral anticoagulants	845 (5.0%)	410 (6.6%)	351 (3.7%)	84 (6.3%)
Oral glucocorticoids	415 (2.4%)	157 (2.5%)	171 (1.8%)	87 (6.6%)
Inhaled glucocorticoids	360 (2.1%)	182 (2.9%)	141 (1.5%)	37 (2.8%)
Immunosuppressant drugs	309 (1.8%)	80 (1.3%)	156 (1.7%)	73 (5.5%)

Substance abuse

Illicit drugs	104 (0.6%)	42 (0.7%)	43 (0.5%)	19 (1,4%)
Alcohol abuse	862 (5.1%)	250 (4.0%)	523 (5.6%)	89 (6,7%)
Smoking	661 (3.9%)	230 (3.7%)	301 (3.2%)	130 (9.8%)
Previous smoking	2,536 (15%)	975 (15.6%)	1,308 (13.9%)	253 (19,1%)

*Wave 1: 10/03/2020-14/11/2020; wave 2: 15/11/2020-25/12/2021; wave 3: 26/12/2021 - 03/08/2022.

HIV: human immunodeficiency virus; mmHg - millimeters of mercury; ULR: upper level reference; pH: potential of hydrogen; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; HCO₃: bicarbonate; FiO₂: fraction of inspired oxygen.

Additional file 6

Table S5. Drugs used during COVID-19 hospitalization of a cohort of Brazilian patients admitted to the hospital with COVID-19 (n=16,957)

Variables		Frequency (%) or median (IQR)	Non-missing cases (%)	Wave 1* Non-missing cases (%)	Wave 2* Non-missing cases (%)	Wave 3* Non-missing cases (%)
Antibiotic	for	8,140 (48.1%)	16,917 (99.8%)	6,235 (99.8%)	9,357 (99.7%)	1,325 (99.8%)
nosocomial infection						
Anticoagulant		15,396 (90.8%)	16,917 (99.8%)	6,235 (99.8%)	9,357 (99.7%)	1,325 (99.8%)
Antifungal		640 (3.8%)	16,917 (99.8%)	6,235 (99.8%)	9,357 (99.7%)	1,325 (99.8%)
Systemic glucocorticoids		14,111 (83.4%)	16,917 (99.8%)	6,235 (99.8%)	9,357 (99.7%)	1,325 (99.8%)
Antibiotic	during	11,733	16,952	6,246	9,385 (100.0%)	1,327
acute	COVID-19	(69.2%)	(100%)	(100.0%)		(100.0%)
infection						
Immunoglobulin		16 (0.1%)	16,952 (100%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,327 (100.0%)
Convalescent plasma		86 (0.5%)	16,952 (100%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,327 (100.0%)
Remdesivir		5 (0.0%)	16,952 (100%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,327 (100.0%)

Sarilumab	6 (0.0%)	16,952 (100%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,327 (100.0%)
Tocilizumab	163 (1.0%)	16,952 (100%)	6,246 (100.0%)	9,385 (100.0%)	1,327 (100.0%)

*Wave 1: 10/03/2020-14/11/2020; wave 2: 15/11/2020-25/12/2021; wave 3: 26/12/2021-03/08/2022.

Additional file 7

Table S6. : Hospital characteristics of a cohort of Brazilian patients admitted to the hospital with COVID-19 (n=39)

Variables	Frequency (%) or median (IQR)	Non-missing cases (%)
GDP	38,670.4 (38,670.4-51,116.7)	39 (100.0%)
HDI	0.8 (0.8-0.8)	39 (100.0%)
Academic status (accredited medical residency program)	32 (82.1%)	39 (100.0%)
Source of income		39 (100.0%)
Private	20 (51.3%)	
Accreditation	12 (30.8%)	39 (100.0%)

GDP: gross domestic product; HDI: human development index

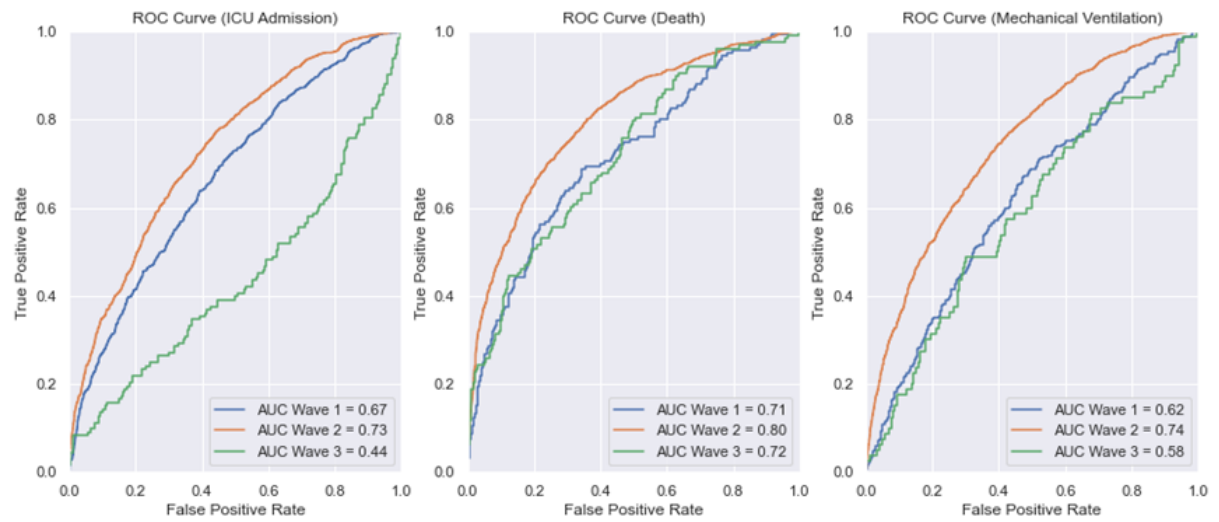
Additional file 8

Table S7. Micro F1, macro F1, recall, and precision for each outcome during each pandemic wave.

Outcome		Micro F1	Macro F1	Positive Class		Negative Class	
				Recall	Precision	Recall	Precision
ICU	Wave 1	0.7336	0.6076	0.4211	0.5648	0.8524	0.7084
	Wave 2	0.7034	0.5382	0.3186	0.4543	0.8747	0.7344
	Wave 3	0.8058	0.5128	0.1951	0.3229	0.8622	0.8243
IVM	Wave 1	0.7444	0.5191	0.2089	0.4458	0.9288	0.7637
	Wave 2	0.7668	0.5640	0.2669	0.4325	0.9120	0.7830
	Wave 3	0.8793	0.4992	0.0438	0.2306	0.9811	0.8898
Death	Wave 1	0.8591	0.6032	0.2711	0.4309	0.9424	0.8683
	Wave 2	0.8283	0.5970	0.2514	0.4636	0.9358	0.8374
	Wave 3	0.8633	0.5910	0.1175	0.3939	0.9712	0.8718

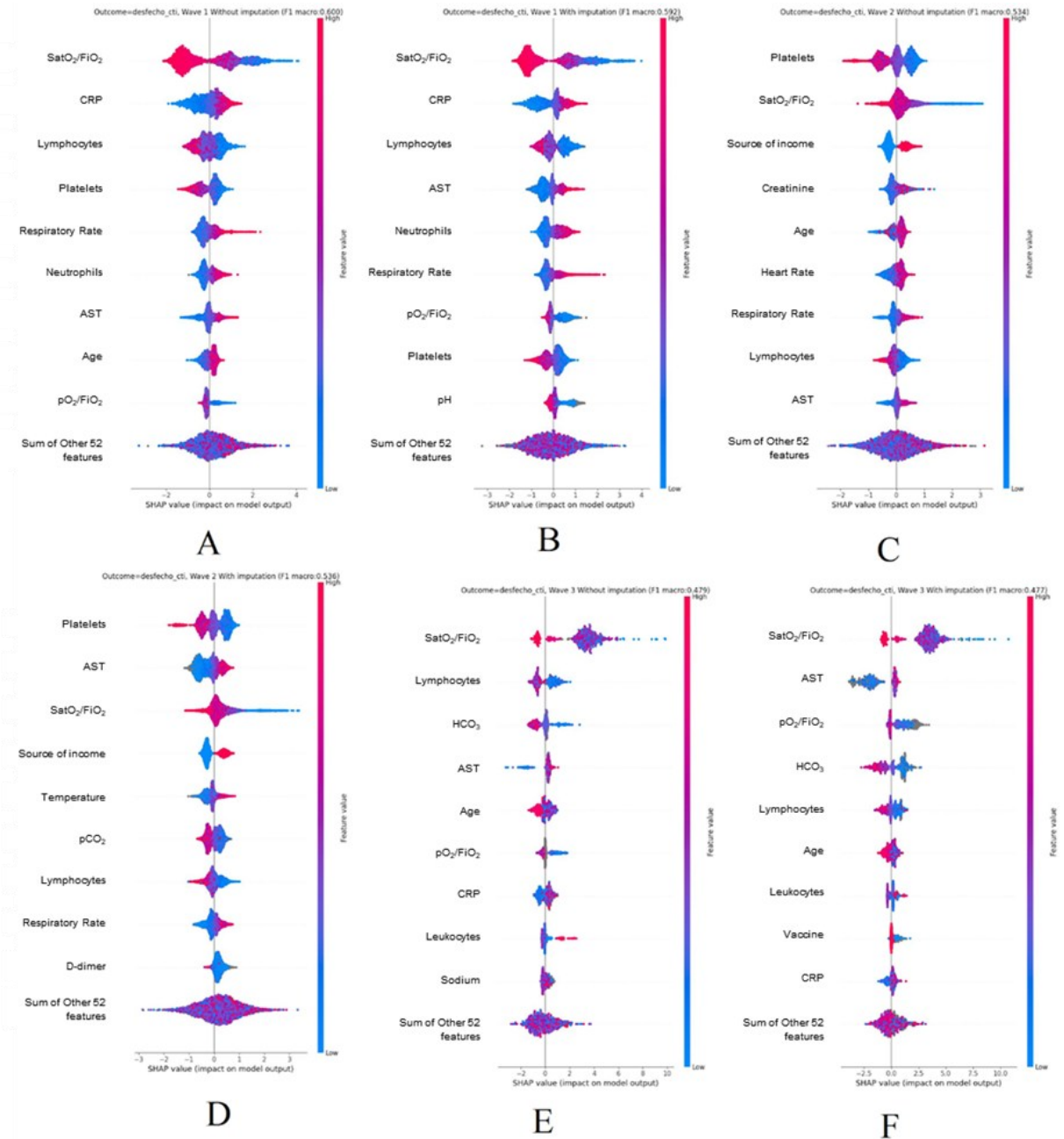
Additional file 9

ROC curves for each outcome in per wave



Additional file 10

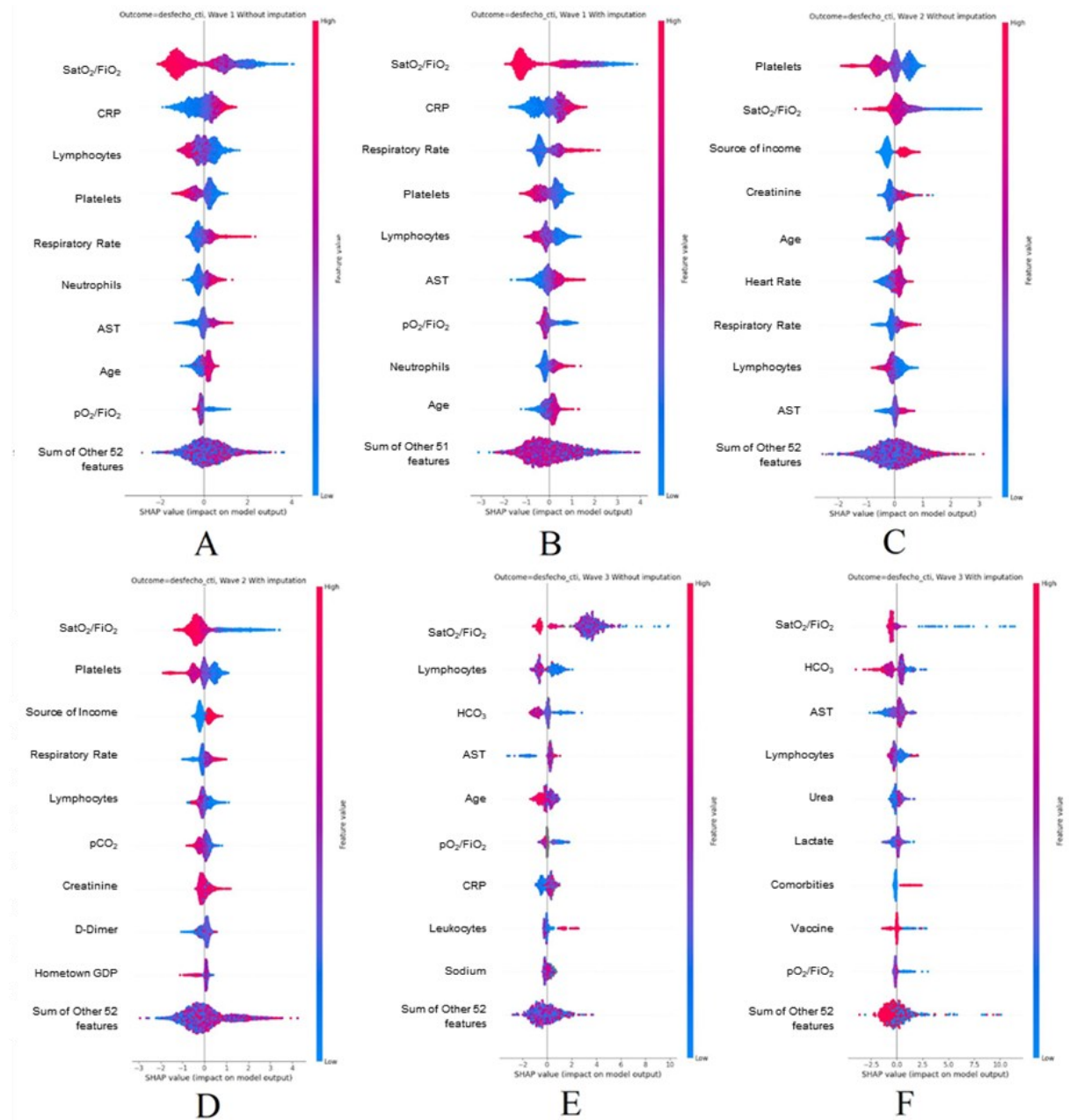
Figure S3. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves using media imputation



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 11

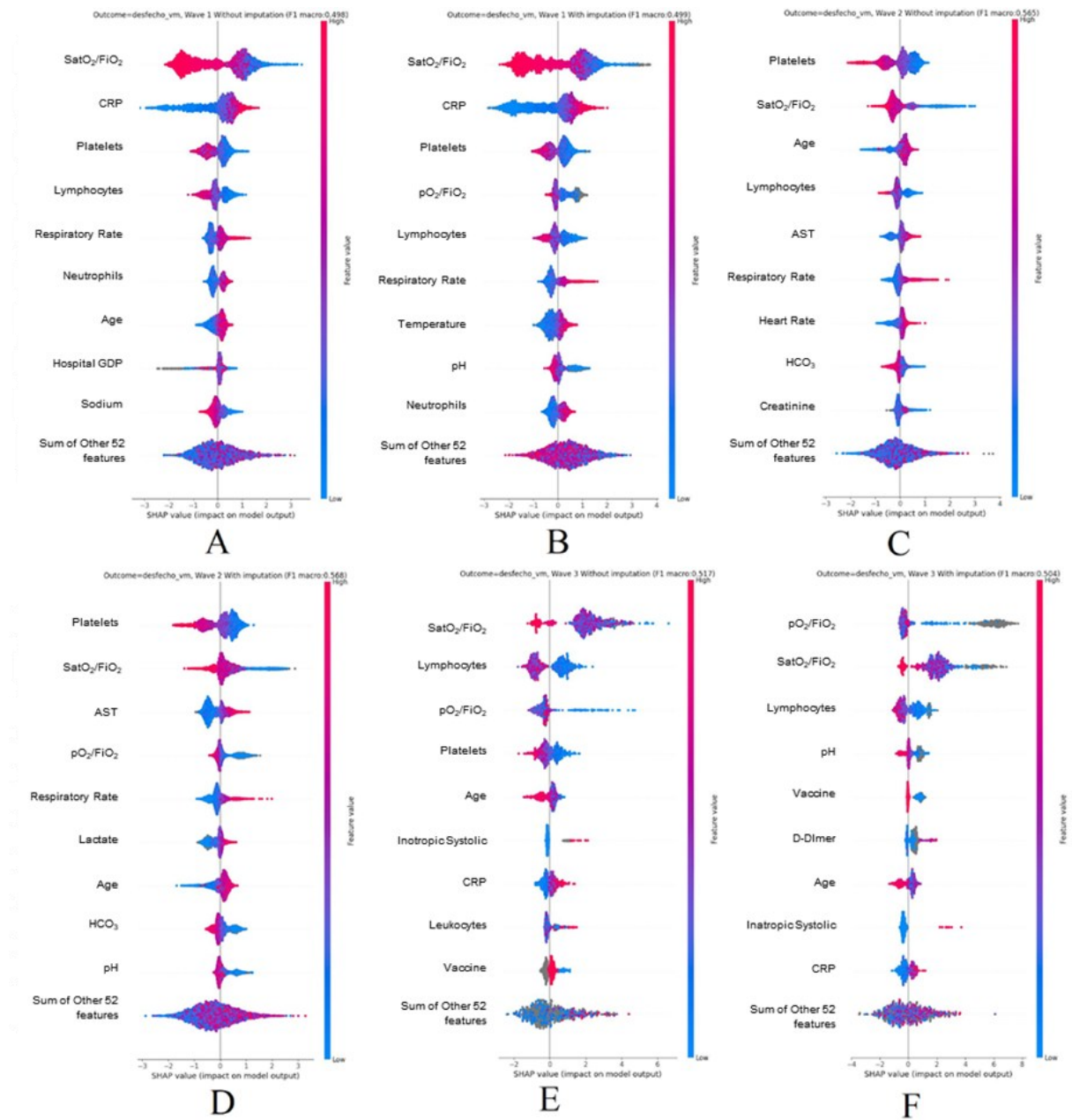
Figure S4. Impact of variables on the prediction of ICU transfer during the waves using missForest imputation



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 12

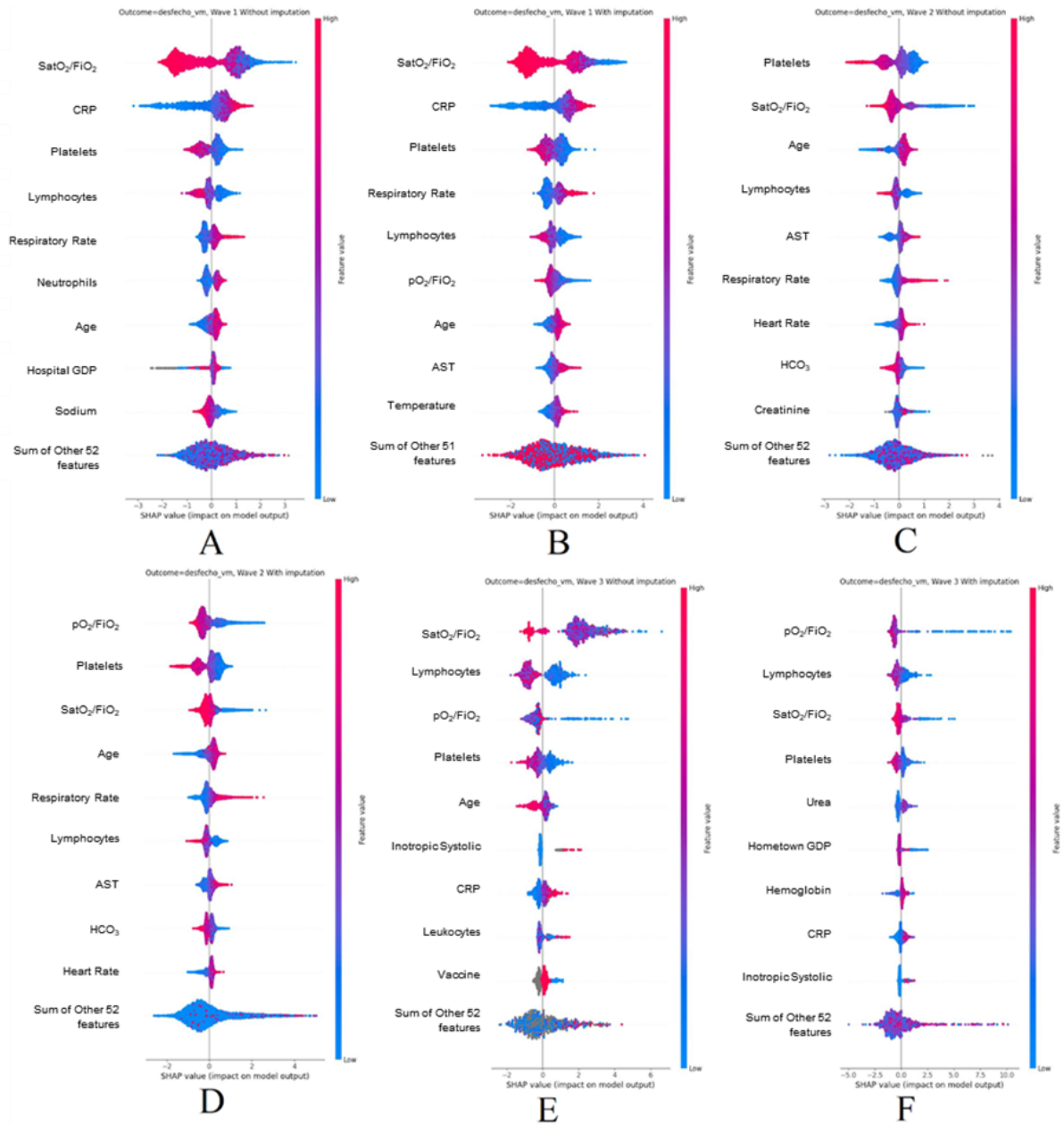
Figure S5. Impact of variables on the prediction of IMV support during the waves using media imputation



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 13

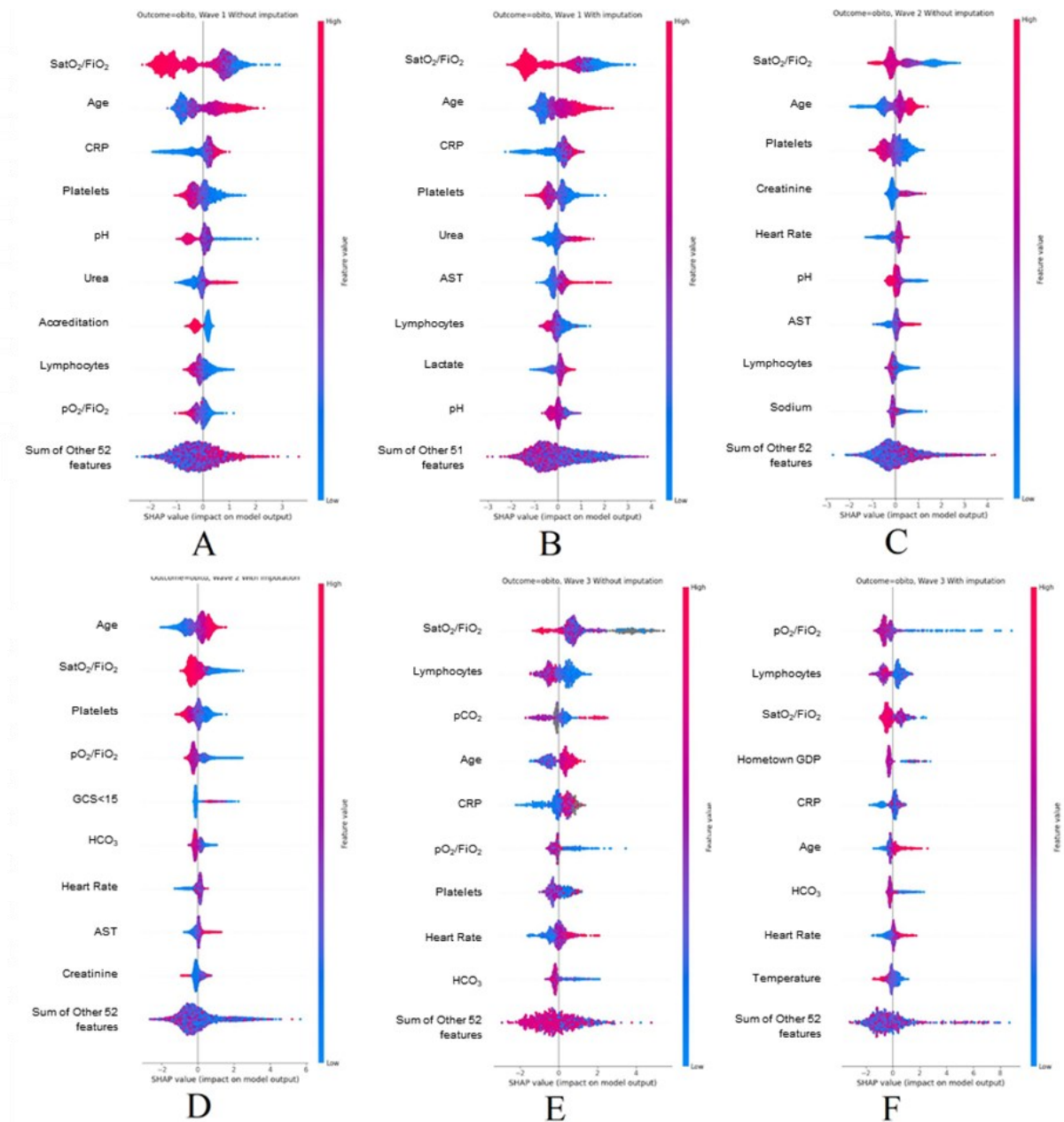
Figure S6. Impact of variables on the prediction of IMV support transfer during the waves using missForest imputation.



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 14

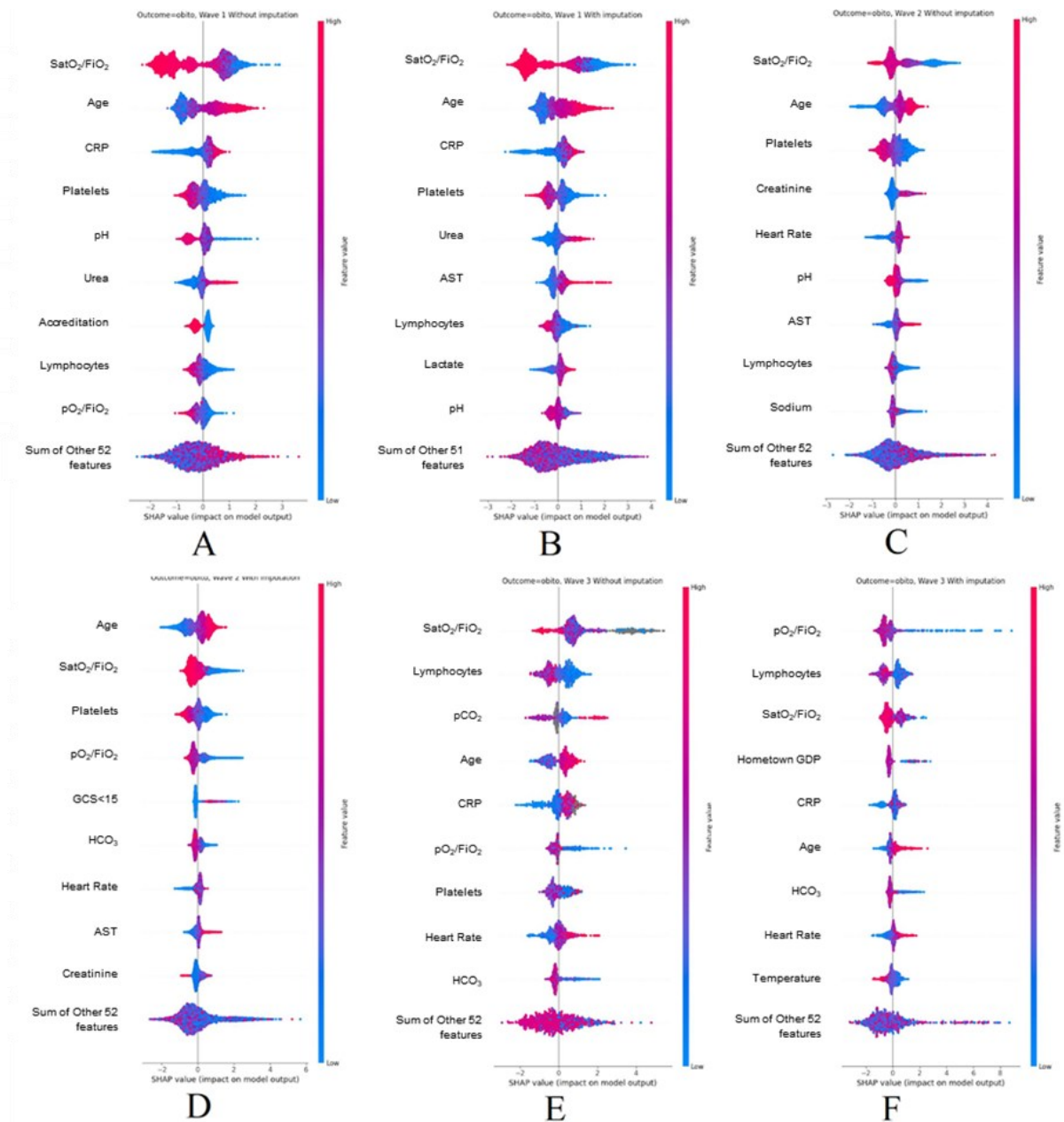
Figure S7. Impact of variables on the prediction of deaths during the waves using media imputation.



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 15

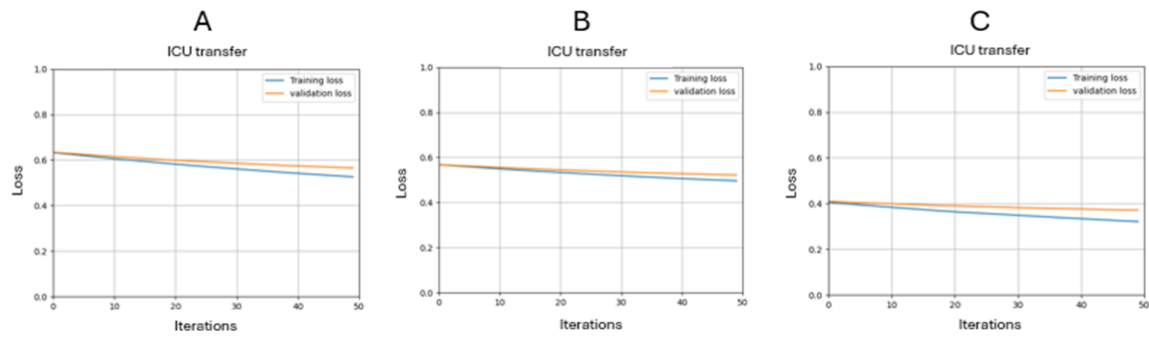
Figure S8. Impact of variables on the prediction of deaths during the waves using missForest imputation



A: wave 1, without imputation; B: wave 1, with imputation; C: wave 2, without imputation; D: wave 2, with imputation; E: wave 3, without imputation; F: wave 3, with imputation.

Additional file 16

Figure S9. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome Intensive Care Unit admission

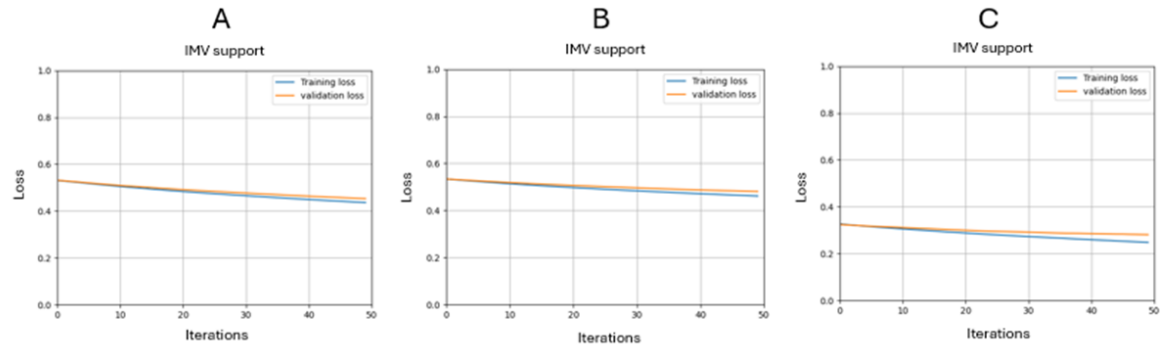


A, B, C represent the waves 1, 2 and 3, respectively.

ICU: Intensive Care Unit

Additional file 17

Figure S10. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome Invasive Mechanical Ventilation support

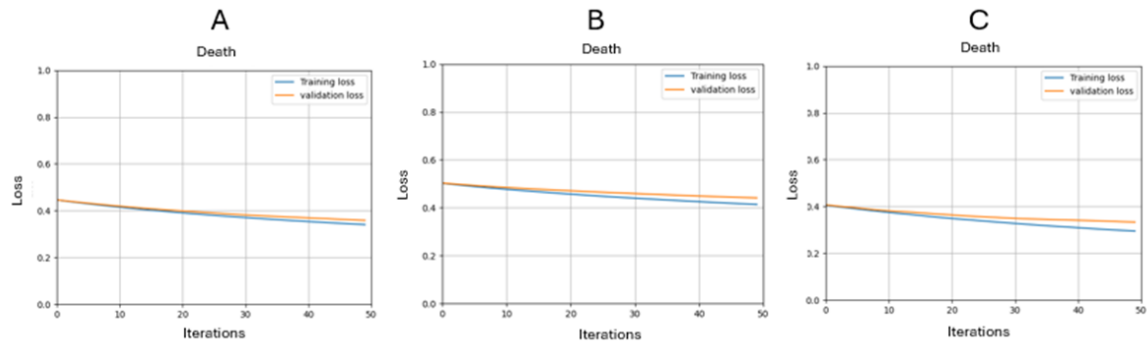


A, B, C represent the waves 1, 2 and 3, respectively.

IMV: Invasive Mechanical Ventilation

Additional file 18

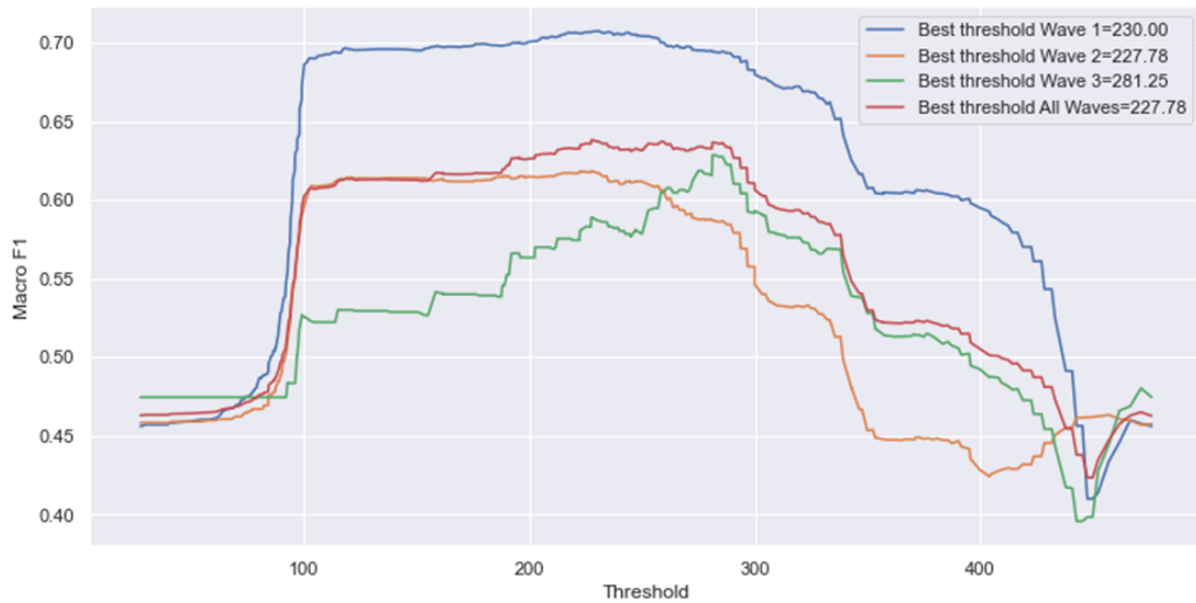
Figure S11. Predictive model patterns during training and validation loss for the outcome death



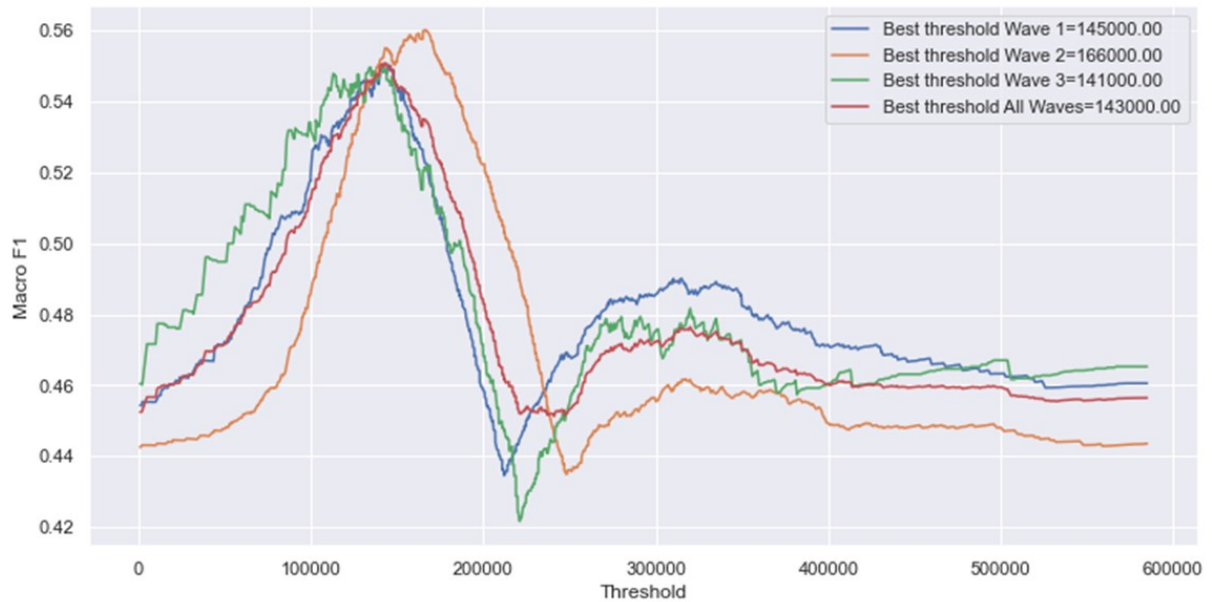
A, B, C represent the waves 1, 2 and 3, respectively.

Additional file 19

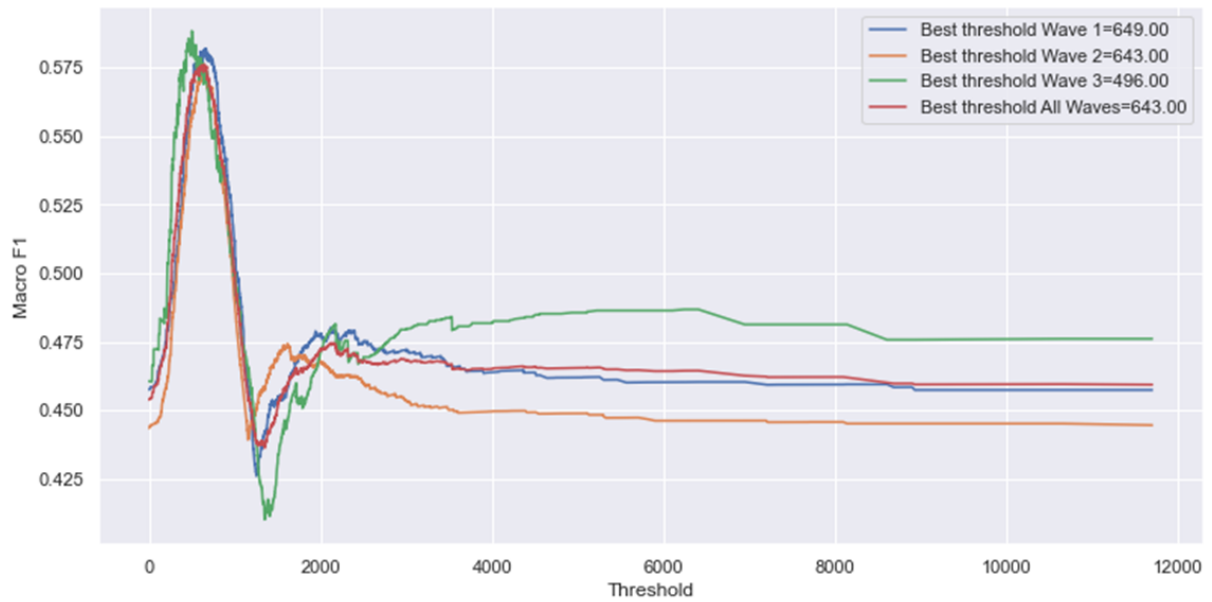
Figure S12. Macro-F1 score for mortality prediction across the range of peripheral arterial oxygen saturation to the fraction of inspired oxygen ratio (SatO2/FiO2) thresholds



Additional file 20

Figure S13. Macro-F1 score for mortality prediction across the platelets thresholds

Additional file 21

Figure S14. Macro-F1 score for mortality prediction across lymphocytes thresholds

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo representou a colaboração multidisciplinar entre pesquisadores da área da Medicina e da Ciências da Computação, com o intuito de aplicar métodos de inteligência artificial no auxílio da predição de desfechos adversos na população com covid-19. Os resultados foram publicados no artigo intitulado “*Unraveling relevant cross-waves pattern drifts in patient-hospital risk factors among hospitalized COVID-19 patients using explainable machine learning methods*”, em uma sessão especial da revista BMC Infectious Diseases dedicada à aplicação de métodos estatísticos avançados em infectologia (Qualis CAPES A3, fator de impacto 3,4).

A metodologia utilizada e os resultados obtidos têm potencial para que, em um futuro breve, o comportamento de doenças, bem como os principais fatores de risco relacionados a elas sejam monitorizados e atualizados de forma dinâmica. A identificação e o entendimento de *drifts* temporais tem potencial de otimizar tanto medidas preventivas quanto terapêuticas de saúde pública, por possibilitar elaboração de intervenções mais eficazes para determinado momento e direcionadas à população com maior probabilidade de benefício.

Entender o comportamento dinâmico de doenças, identificar as alterações temporais que ocorrem na relação entre fatores de risco e desfechos é ponto chave na elaboração de políticas públicas de saúde e protocolos institucionais hospitalares. Espera-se que a metodologia utilizada neste trabalho seja, em novos estudos, validada externamente e aplicada em diferentes populações e cenários, auxiliando nas tomadas de decisão em saúde.

Embora a pandemia tenha chegado ao fim, novas cepas virais da covid-19, bem como outras doenças infecciosas continuam sendo responsáveis por grande volume de atendimentos médicos e internações. O aprendizado gerado neste estudo, é ponto de partida para o

entendimento da dinâmica infecciosa envolvendo outros agentes e populações para que, juntamente com a expertise clínica, decisões cada vez mais assertivas sejam tomadas.

8. REFERÊNCIAS

ACHANTI, A.; SZERLIP, H. M. Acid-Base Disorders in the Critically Ill Patient. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, vol. 18, no. 1, p. 102–112, 1 Jan. 2023.

AL-AZZAM, N.; KHASSAWNEH, B.; AL-AZZAM, S.; KARASNEH, R. A.; ALDEYAB, M. A. Acid-base imbalance as a risk factor for mortality among COVID-19 hospitalized patients. **Bioscience Reports**, vol. 43, no. 3, 29 Mar. 2023. DOI 10.1042/BSR20222362. Available at: <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20222362>.

ALLENBACH, Y.; SAADOUN, D.; MAALOUF, G.; VIEIRA, M.; HELLIO, A.; BODDAERT, J.; GROS, H.; SALEM, J. E.; RESCHE RIGON, M.; MENYSSA, C.; BIARD, L.; BENVENISTE, O.; CACOUB, P.; DIMICOVID. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. **PloS One**, vol. 15, no. 10, p. e0240711, 19 Oct. 2020.

ALTSCHUL, D. J.; UNDA, S. R.; BENTON, J.; DE LA GARZA RAMOS, R.; CEZAYIRLI, P.; MEHLER, M.; ESKANDAR, E. N. A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, p. 16726, 7 Oct. 2020.

BECK DA SILVA ETGES, A. P.; BERTOGLIO CARDOSO, R.; MARCOLINO, M. S.; BRASIL RUSCHEL, K.; COUTINHO, A. P.; PEREIRA, E. C.; ANSCHAU, F.; ARANHA, F.; CARRILHO, F.; VIETTA, G.; NADER BASTOS, G. A.; LYRA BATISTA, J. D.; CHATKIN, J. M.; DA SILVA NOGUEIRA, J.; MOREIRA, L. B.; HADDAD, L.; FLORIANI, M.; TEIXEIRA DE SIQUEIRA, M.; ZIEGELMANN, P.; KOPITTKKE, L. The economic impact of COVID-19 treatment at a hospital-level: Investment and financial registers of Brazilian hospitals. **Journal of Health Economics and Outcomes Research**, vol. 8, no. 1, p. 36–41, 16 Apr. 2021.

BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe covid-19. **The New England Journal of Medicine**, vol. 383, no. 25, p. 2451–2460, 17 Dec. 2020. Accessed on: 27 Apr. 2025.

BESTETTI, R. B.; BOCCHI, E. A.; BESTETTI, R.; ISSA, V. S.; FURLAN-DANIEL, R. A.; NAKAZONE, M. A. Management of Cardiovascular Disease in Patients With COVID-19 and Chronic Chagas Disease: Implications to Prevent a Scourge Still Larger. **Frontiers in Medicine**, vol. 9, p. 910388, 29 Jun. 2022.

BICALHO, M. A. C.; ALIBERTI, M. J. R.; DELFINO-PEREIRA, P.; CHAGAS, V. S.; ROSA, P. M. da S.; PIRES, M. C.; RAMOS, L. E. F.; BEZERRA, A. F. B.; DE CASTRO FERES, A. B.; DOS REIS GOMES, A. G.; BHERING, A. R.; PESSOA, B. P.; SILVA, C. T. C. A. da; CIMINI, C. C. R.; SUEMOTO, C. K.; DIAS, C. A. C.; CARAZAI, D. D. R.; PONCE, D.; RIOS, D. R. A.; ... MARCOLINO, M. S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with preexisting dementia: a large multicenter propensity-matched Brazilian cohort study. **BMC geriatrics**, vol. 24, no. 1, p. 25, 5 Jan. 2024.

BISHOP, C. M. **Pattern Recognition and Machine Learning**. [S. l.]: Springer; 2006. Corr. 2nd Printing 2011 ed. edição (6 abril 2011), 2006.

CARVANTES-BARRERA, A.; DÍAZ-GONZÁLEZ, L.; ROSALES-RIVERA, M.; CHÁVEZ-ALMAZÁN, L. A. Risk factors associated with COVID-19 lethality: A machine learning

approach using Mexico database. **Journal of Medical Systems**, vol. 47, no. 1, p. 90, 19 Aug. 2023.

CDC-U.S. Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19. 6 Feb. 2025. **CDC - U.S. Centers for Disease Control and Prevention**. Available at: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>. Accessed on: 27 Apr. 2025.

CENA, T.; CAMMAROTA, G.; AZZOLINA, D.; BARINI, M.; BAZZANO, S.; ZAGARIA, D.; NEGRONI, D.; CASTELLO, L.; CARRIERO, A.; CORTE, F. D.; VASCHETTO, R. Predictors of intubation and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. **Journal of anesthesia, analgesia and critical care**, vol. 1, no. 1, p. 19, 27 Nov. 2021.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, vol. 40, no. 5, p. 373–383, 1987.

CHATTERJEE, S.; BHATTACHARYA, M.; NAG, S.; DHAMA, K.; CHAKRABORTY, C. A detailed overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its sub-variants, mutations and pathophysiology, clinical characteristics, immunological landscape, immune escape, and therapies. **Viruses**, vol. 15, no. 1, p. 167, 5 Jan. 2023.

CHENG, L.; BAI, W.-H.; YANG, J.-J.; CHOU, P.; NING, W.-S.; CAI, Q.; ZHOU, C.-L. Construction and Validation of Mortality Risk Nomograph Model for Severe/Critical Patients with COVID-19. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, vol. 12, no. 10, 21 Oct. 2022. DOI 10.3390/diagnostics12102562. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12102562>.

CHEN, H.; JANIZEK, J. D.; LUNDBERG, S.; LEE, S.-I. **True to the model or true to the data?** *arXiv [cs.LG]*. 29 Jun. 2020. Available at: <http://arxiv.org/abs/2006.16234>. arXiv.

CHUNG, Y.-S.; LAM, C.-Y.; TAN, P.-H.; TSANG, H.-F.; WONG, S.-C. C. Comprehensive review of COVID-19: Epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 25, no. 15, p. 8155, 26 Jul. 2024. Accessed on: 17 Apr. 2025.

DA ROSA MESQUITA, R.; FRANCELINO SILVA JUNIOR, L. C.; SANTOS SANTANA, F. M.; FARIAS DE OLIVEIRA, T.; CAMPOS ALCÂNTARA, R.; MONTEIRO ARNOZO, G.; RODRIGUES DA SILVA FILHO, E.; GALDINO DOS SANTOS, A. G.; OLIVEIRA DA CUNHA, E. J.; SALGUEIRO DE AQUINO, S. H.; FREIRE DE SOUZA, C. D. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. **Wiener klinische Wochenschrift**, vol. 133, no. 7-8, p. 377–382, Apr. 2021. Accessed on: 27 Apr. 2025.

DATASUS. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde. 2024. **DATASUS**. Available at: <https://cnes.datasus.gov.br/>. Accessed on: 5 Feb. 2023.

DE FOO, C.; VERMA, M.; TAN, S. Y.; HAMER, J.; VAN DER MARK, N.; PHOLPARK, A.; HANVORAVONGCHAI, P.; CHEH, P. L. J.; MARTHIAS, T.; MAHENDRADHATA, Y.; PUTRI, L. P.; HAFIDZ, F.; GIANG, K. B.; KHUC, T. H. H.; VAN MINH, H.; WU, S.; CAAMAL-OLVERA, C. G.; ORIVE, G.; WANG, H.; ... LEGIDO-QUIGLEY, H. Health financing policies during the COVID-19 pandemic and implications for universal health care: a case study of 15 countries. **The Lancet. global health**, vol. 11, no. 12, p. e1964–e1977, Dec. 2023. Accessed on: 26 Apr. 2025.

DEGAREGE, A.; NAVEED, Z.; KABAYUNDO, J.; BRETT-MAJOR, D. Heterogeneity and risk of bias in studies examining risk factors for severe illness and death in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Pathogens**, vol. 11, no. 5, p. 563, 10 May 2022. Accessed on: 27 Apr. 2025.

DE PAIVA, B. B. M.; DELFINO-PEREIRA, P.; GOMES, V.; SOUZA-SILVA, M. V. R.; VALIENSE, C.; MARCOLINO, M.; GONÇALVES, M. A. Characterizing and understanding temporal effects in COVID-19 data. **Proceedings of the 1st Workshop on Healthcare AI and COVID-19**, p. 33–40, 2022.

EL-SHABASY, R. M.; NAYEL, M. A.; TAHER, M. M.; ABDELMONEM, R.; SHOUEIR, K. R.; KENAWY, E. R. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 204, p. 161–168, 15 Apr. 2022. Accessed on: 17 Apr. 2025.

ESTÉVEZ-DANTA, A.; BIJLSMA, L.; CAPELA, R.; CELA, R.; CELMA, A.; HERNÁNDEZ, F.; LERTXUNDI, U.; MATIAS, J.; MONTES, R.; ORIVE, G.; PRIETO, A.; SANTOS, M. M.; RODIL, R.; QUINTANA, J. B. Use of illicit drugs, alcohol and tobacco in Spain and Portugal during the COVID-19 crisis in 2020 as measured by wastewater-based epidemiology. **The Science of the total environment**, vol. 836, p. 155697, 25 Aug. 2022.

FERNÁNDEZ VILLALOBOS, N. V.; OTT, J. J.; KLETT-TAMMEN, C. J.; BOCKEY, A.; VANELLA, P.; KRAUSE, G.; LANGE, B. Effect modification of the association between comorbidities and severe course of COVID-19 disease by age of study participants: a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, vol. 10, no. 1, p. 194, 30 Jun. 2021. Accessed on: 27 Apr. 2025.

FINE, M. J.; AUBLE, T. E.; YEALY, D. M.; HANUSA, B. H.; WEISSFELD, L. A.; SINGER, D. E.; COLEY, C. M.; MARRIE, T. J.; KAPOOR, W. N. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, vol. 336, no. 4, p. 243–250, 23 Jan. 1997.

GOVERNO FEDERAL. Brasil registra 2.915 casos confirmados de coronavírus e 77 mortes. 27 Mar. 2020. **gov.br**. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/marco/brasil-registra-2-915-casos-confirmados-de-coronavirus-e-77-mortes>. Accessed on: 26 Apr. 2025.

GREENHALGH, T.; MACINTYRE, C. R.; UNGRIN, M.; WRIGHT, J. M. Airborne pathogens: controlling words won't control transmission. **Lancet**, vol. 403, no. 10439, p. 1850–1851, 11 May 2024.

GUAN, W.-J.; NI, Z.-Y.; HU, Y.; LIANG, W.-H.; OU, C.-Q.; HE, J.-X.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C.-L.; HUI, D. S. C.; DU, B.; LI, L.-J.; ZENG, G.; YUEN, K.-Y.; CHEN, R.-C.; TANG, C.-L.; WANG, T.; CHEN, P.-Y.; XIANG, J.; CHINA MEDICAL TREATMENT EXPERT GROUP FOR COVID-19. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, vol. 382, no. 18, p. 1708–1720, 30 Apr. 2020. . Accessed on: 26 Apr. 2025.

GUO, J.; WEI, X.; LI, Q.; LI, L.; YANG, Z.; SHI, Y.; QIN, Y.; ZHANG, X.; WANG, X.; ZHI, X.; MENG, D. Single-cell RNA analysis on ACE2 expression provides insights into SARS-CoV-2 potential entry into the bloodstream and heart injury. **Journal of Cellular Physiology**, vol. 235, no. 12, p. 9884–9894, Dec. 2020.

HALALAU, A.; IMAM, Z.; KARABON, P.; MANKUZHY, N.; SHAHEEN, A.; TU, J.; CARPENTER, C. External validation of a clinical risk score to predict hospital admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients. **Annals of medicine**, vol. 53, no. 1, p. 78–86, Dec. 2021.

HARRIS, P. A.; TAYLOR, R.; MINOR, B. L.; ELLIOTT, V.; FERNANDEZ, M.; O'NEAL, L.; MCLEOD, L.; DELACQUA, G.; DELACQUA, F.; KIRBY, J.; DUDA, S. N.; REDCAP CONSORTIUM. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **Journal of Biomedical Informatics**, vol. 95, no. 103208, p. 103208, Jul. 2019.

HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R.; FRIEDMAN, J. **The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction**. 1st ed. New York, NY: Springer, 2003(Springer series in statistics).

HICKS, S. A.; STRÜMKE, I.; THAMBAWITA, V.; HAMMOU, M.; RIEGLER, M. A.; HALVORSEN, P.; PARASA, S. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. **Scientific Reports**, vol. 12, no. 1, p. 5979, 8 Apr. 2022.

HU, J.; WANG, Y. The clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19. **Gerontology**, vol. 67, no. 3, p. 255–266, 6 Jan. 2021.

IBGE. IBGE CIDADES E ESTADOS DO BRASIL. 2010. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Accessed on: 18 Oct. 2024.

IBGE. IBGE Cidades e Estados do Brasil. 2021. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Available at: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Accessed on: 18 Oct. 2024.

JEFFERSON, T.; DOOLEY, L.; FERRONI, E.; AL-ANSARY, L. A.; VAN DRIEL, M. L.; BAWAZEER, G. A.; JONES, M. A.; HOFFMANN, T. C.; CLARK, J.; BELLER, E. M.; GLASZIOU, P. P.; CONLY, J. M. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. **Cochrane database of systematic reviews**, vol. 1, no. 4, p. CD006207, 30 Jan. 2023.

KAMPF, G. Does the COVID-19 vaccination reduce the risk to transmit SARS-CoV-2 to others? **Advances in Experimental Medicine and Biology**, vol. 1457, p. 247–264, 2024. Accessed on: 11 May 2025.

KE, G.; MENG, Q.; FINLEY, T.; WANG, T.; CHEN, W.; MA, W.; YE, Q.; LIU, T.-Y. LightGBM: A Highly Efficient Gradient Boosting Decision Tree. 30., 2017. **Advances in Neural Information Processing Systems** [...]. [S. l.]: Curran Associates, Inc., 2017. vol. 30. Available at: https://proceedings.neurips.cc/paper_files/paper/2017/file/6449f44a102fde848669bdd9eb6b76fa-Paper.pdf.

KIM, I. C.; SONG, J. E.; LEE, H. J.; PARK, J. H.; HYUN, M.; LEE, J. Y.; KIM, H. A.; KWON, Y. S.; PARK, J. S.; YOUN, J. C.; HWANG, J.; LEE, C. H.; CHO, Y. K.; PARK, H. S.; YOON, H. J.; NAM, C. W.; HAN, S.; HUR, S. H.; EISEN, H. J.; KIM, H. The Implication of Cardiac Injury Score on In-hospital Mortality of Coronavirus Disease 2019. **Journal of Korean Medical Science**, vol. 35, no. 39, p. e349, 12 Oct. 2020. DOI 10.3346/jkms.2020.35.e349

KIM, J. H.; BAEK, A.-R.; LEE, S.-I.; KIM, W.-Y.; NA, Y. S.; LEE, B. Y.; SEONG, G. M.;

BAEK, M. S. ROX index and SpO₂/FiO₂ ratio for predicting high-flow nasal cannula failure in hypoxemic COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. **PloS One**, vol. 17, no. 5, p. e0268431, 12 May 2022. DOI 10.1371/journal.pone.0268431.

KNIGHT, S. R.; HO, A.; PIUS, R.; BUCHAN, I.; CARSON, G.; DRAKE, T. M.; DUNNING, J.; FAIRFIELD, C. J.; GAMBLE, C.; GREEN, C. A.; GUPTA, R.; HALPIN, S.; HARDWICK, H. E.; HOLDEN, K. A.; HORBY, P. W.; JACKSON, C.; MCLEAN, K. A.; MERSON, L.; NGUYEN-VAN-TAM, J. S.; ... ISARIC4C INVESTIGATORS. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. **BMJ (Clinical research ed.)**, vol. 370, p. m3339, 9 Sep. 2020. DOI 10.1136/bmj.m3339

KUMAR, A.; AGGARWAL, R.; KHANNA, P.; KUMAR, R.; SINGH, A. K.; SONI, K. D.; TRIKHA, A. Correlation of the SpO₂/FiO₂ (S/F) ratio and the PaO₂/FiO₂ (P/F) ratio in patients with COVID-19 pneumonia. **Medicina Intensiva**, vol. 46, no. 7, p. 408–410, Jul. 2022.

KUMAR, S.; THAMBIRAJA, T. S.; KARUPPANAN, K.; SUBRAMANIAM, G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. **Journal of Medical Virology**, vol. 94, no. 4, p. 1641–1649, Apr. 2022.

LALUEZA, A.; LORA-TAMAYO, J.; DE LA CALLE, C.; SAYAS-CATALÁN, J.; ARRIETA, E.; MAESTRO, G.; MANCHEÑO-LOSA, M.; MARCHÁN-LÓPEZ, Á.; DÍAZ-SIMÓN, R.; GARCÍA-GARCÍA, R.; CATALÁN, M.; GARCÍA-REYNE, A.; DE MIGUEL-CAMPO, B.; LUMBRERAS, C.; GRUPO COVID 12. [The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19]. **Revista Clínica Espanola**, vol. 222, no. 5, p. 293–298, May 2022.

LAW, M.; HO, S. S. H.; TSANG, G. K. C.; HO, C. M. Y.; KWAN, C. M.; YAN, V. K. C.; YIU, H. H. E.; LAI, F. T. T.; WONG, I. C. K.; CHAN, E. W. Y. Efficacy and effectiveness of inactivated vaccines against symptomatic COVID-19, severe COVID-19, and COVID-19 clinical outcomes in the general population: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Regional Health. Western Pacific**, vol. 37, no. 100788, p. 100788, 20 May 2023.

LEE, H.-C.; YOON, S. B.; YANG, S.-M.; KIM, W. H.; RYU, H.-G.; JUNG, C.-W.; SUH, K.-S.; LEE, K. H. Prediction of acute kidney injury after liver transplantation: Machine learning approaches vs. Logistic regression model. **Journal of Clinical Medicine**, vol. 7, no. 11, p. 428, 8 Nov. 2018. Accessed on: 27 Feb. 2025.

LIANG, W.; LIANG, H.; OU, L.; CHEN, B.; CHEN, A.; LI, C.; LI, Y.; GUAN, W.; SANG, L.; LU, J.; XU, Y.; CHEN, G.; GUO, H.; GUO, J.; CHEN, Z.; ZHAO, Y.; LI, S.; ZHANG, N.; ZHONG, N.; ... CHINA MEDICAL TREATMENT EXPERT GROUP FOR COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. **JAMA internal medicine**, vol. 180, no. 8, p. 1081–1089, 1 Aug. 2020. .

LI, J.; HUANG, D. Q.; ZOU, B.; YANG, H.; HUI, W. Z.; RUI, F.; YEE, N. T. S.; LIU, C.; NERURKAR, S. N.; KAI, J. C. Y.; TENG, M. L. P.; LI, X.; ZENG, H.; BORGHI, J. A.; HENRY, L.; CHEUNG, R.; NGUYEN, M. H. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. **Journal of Medical Virology**, vol. 93, no. 3, p. 1449–1458, Mar. 2021.

LIM, W. S.; VAN DER EERDEN, M. M.; LAING, R.; BOERSMA, W. G.; KARALUS, N.;

TOWN, G. I.; LEWIS, S. A.; MACFARLANE, J. T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. **Thorax**, vol. 58, no. 5, p. 377–382, May 2003.

LIU, Y.; SAWALHA, A. H.; LU, Q. COVID-19 and autoimmune diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, vol. 33, no. 2, p. 155–162, 1 Mar. 2021.

LUO, X.; LV, M.; ZHANG, X.; ESTILL, J.; YANG, B.; LEI, R.; REN, M.; LIU, Y.; WANG, L.; LIU, X.; WANG, Q.; MENG, M.; CHEN, Y.; COVID-19 EVIDENCE AND RECOMMENDATIONS WORKING GROUP. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. **Journal of Evidence-based Medicine**, vol. 15, no. 3, p. 201–215, Sep. 2022. . Accessed on: 27 Apr. 2025.

MAGESH, S.; JOHN, D.; LI, W. T.; LI, Y.; MATTINGLY-APP, A.; JAIN, S.; CHANG, E. Y.; ONGKEKO, W. M. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. **JAMA network open**, vol. 4, no. 11, p. e2134147, 1 Nov. 2021.

MALIK, P.; PATEL, U.; MEHTA, D.; PATEL, N.; KELKAR, R.; AKRMAH, M.; GABRILOVE, J. L.; SACKS, H. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ evidence-based medicine**, vol. 26, no. 3, p. 107–108, Jun. 2021. . Accessed on: 27 Apr. 2025.

MANGONI, A. A.; ZINELLU, A. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between the De Ritis Ratio and Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19. **Life** , vol. 13, no. 6, 5 Jun. 2023. DOI 10.3390/life13061324. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/life13061324>.

MARCOLINO, M. S.; ZIEGELMANN, P. K.; SOUZA-SILVA, M. V. R.; NASCIMENTO, I. J. B.; OLIVEIRA, L. M.; MONTEIRO, L. S.; SALES, T. L. S.; RUSCHEL, K. B.; MARTINS, K. P. M. P.; ETGES, A. P. B. S.; MOLINA, I.; POLANCZYK, C. A.; BRAZILIAN COVID-19 REGISTRY INVESTIGATORS. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, vol. 107, p. 300–310, Jun. 2021.

MCHENRY, R. D.; MOULTRIE, C. E. J.; QUASIM, T.; MACKAY, D. F.; PELL, J. P. Association between socioeconomic status and outcomes in critical care: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care Medicine**, vol. 51, no. 3, p. 347–356, 1 Mar. 2023.

MEI, Q.; WANG, A. Y.; BRYANT, A.; YANG, Y.; LI, M.; WANG, F.; ZHAO, J. W.; MA, K.; WU, L.; CHEN, H.; LUO, J.; DU, S.; HALFTER, K.; LI, Y.; KURTS, C.; HU, G.; YUAN, X.; LI, J. Development and validation of prognostic model for predicting mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, p. 22451, 31 Dec. 2020.

MELO, C. M. L. D. E.; SILVA, G. A. S.; MELO, A. R. S.; FREITAS, A. C. D. E. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, vol. 92, no. 4, p. e20200709, 24 Aug. 2020.

MICHELON, C. M. Main SARS-CoV-2 variants notified in Brazil. **RBAC**, vol. 53, no. 2, 2021. DOI 10.21877/2448-3877.202100961. Available at: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.202100961>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Especial - Doença pelo Novo Coronavírus - covid-19 - Ministério da Saúde. May 2023. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2023/boletim-epidemiologico-no-151-boletim-coe-coronavirus/view>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Entenda a ordem de vacinação contra a Covid-19 entre os grupos prioritários. 28 Jan. 2021a. **Ministério da Saúde - gov.br**. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/janeiro/entenda-a-ordem-de-vacinacao-contra-a-covid-19-entre-os-grupos-prioritarios>. Accessed on: 27 Apr. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informações e Avaliações de Operadoras. 2024a. **Agência Nacional de Saúde Suplementar - gov.br**. Available at: <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/informacoes-e-avaliacoes-de-operadoras>. Accessed on: 18 Oct. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde - Boletim Epidemiológico nº 162 - COE. 11 Apr. 2024b. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2024/boletim-epidemiologico-no-162-coe.pdf/view>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Retrospectiva 2021: as milhões de vacinas Covid-19 que trouxeram esperança para o Brasil. 30 Dec. 2021b. **Ministério da Saúde - gov.br**. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/retrospectiva-2021-as-milhoes-de-vacinas-covid-19-que-trouxeram-esperanca-para-o-brasil>. Accessed on: 27 Apr. 2025.

MOHAMED, K.; RZYMSKI, P.; ISLAM, M. S.; MAKUKU, R.; MUSHTAQ, A.; KHAN, A.; IVANOVSKA, M.; MAKKA, S. A.; HASHEM, F.; MARQUEZ, L.; CSEPREKAL, O.; FILGUEIRAS, I. S.; FONSECA, D. L. M.; MICKAEL, E.; LING, I.; ARERO, A. G.; CUSCHIERI, S.; MINAKOVA, K.; RODRÍGUEZ-ROMÁN, E.; ... REZAEI, N. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. **Journal of Medical Virology**, vol. 94, no. 4, p. 1336–1349, Apr. 2022. Accessed on: 27 Apr. 2025.

MOURA, E. C.; CORTEZ-ESCALANTE, J.; CAVALCANTE, F. V.; BARRETO, I. C. de H. C.; SANCHEZ, M. N.; SANTOS, L. M. P. Covid-19: temporal evolution and immunization in the three epidemiological waves, Brazil, 2020-2022. **Revista de Saude Publica**, vol. 56, p. 105, 9 Dec. 2022. Accessed on: 17 Apr. 2025.

NASIRI, M. J.; HADDADI, S.; TAHVILDARI, A.; FARSI, Y.; ARBABI, M.; HASANZADEH, S.; JAMSHIDI, P.; MURTHI, M.; MIRSAEIDI, M. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: Systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**, vol. 7, p. 459, 21 Jul. 2020.

NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2. [s. d.]. Available at: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/national-early-warning-score-news-2/>. Accessed on: 12 Nov. 2024a.

NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2. [s. d.]. Available at: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/national-early-warning-score-news-2/>. Accessed on: 12 Nov. 2024b.

NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2. [s. d.]. Available at:

<https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/national-early-warning-score-news-2/>. Accessed on: 12 Nov. 2024c.

NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2. [s. d.]. Available at: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/national-early-warning-score-news-2/>. Accessed on: 12 Nov. 2024d.

NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2. [s. d.]. Available at: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/national-early-warning-score-news-2/>. Accessed on: 12 Nov. 2024e.

NORDBERG, P.; JONSSON, M.; HOLLENBERG, J.; RINGH, M.; KIISKI BERGGREN, R.; HOFMANN, R.; SVENSSON, P. Immigrant background and socioeconomic status are associated with severe COVID-19 requiring intensive care. **Scientific Reports**, vol. 12, no. 1, p. 12133, 15 Jul. 2022.

ONA. Organização Nacional de Acreditação. 2024. **ONA**. Available at: <https://www.ona.org.br/>. Accessed on: 18 Oct. 2024.

PAHO. Histórico da emergência internacional de COVID-19. 2023a. **Pan American Health Organization**. Available at: <https://www.paho.org/pt/historico-da-emergencia-internacional-covid-19>. Accessed on: 26 Apr. 2025.

PAHO. OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19. 5 May 2023b. **Organização Pan-Americana da Saúde: OPAS/OMS**. Available at: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>. Accessed on: 26 Apr. 2025.

PAN, H.; LIN, S. Association of hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score with risk of cerebrovascular, cardiovascular, and all-cause mortality in the general population: results from the NHANES 1999-2018. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 14, p. 1173399, 23 Jun. 2023.

PRANATA, R.; HUANG, I.; LIM, M. A.; YONAS, E.; VANIA, R.; LUKITO, A. A.; NASUTION, S. A.; SISWANTO, B. B.; KUSWARDHANI, R. A. T. Elevated DE Ritis Ratio is associated with poor prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**, vol. 8, p. 676581, 22 Dec. 2021.

RAHMAN, R.; KANG, J.; ROUSSEAU, J. F.; DING, Y. Analyzing impact of Socio-economic factors on COVID-19 mortality prediction using SHAP value. **AMIA Annual Symposium Proceedings**, vol. 2022, p. 892–901, 2022. Accessed on: 27 Apr. 2025.

RANDALL, K.; EWING, E. T.; MARR, L. C.; JIMENEZ, J. L.; BOUROUIBA, L. How did we get here: what are droplets and aerosols and how far do they go? A historical perspective on the transmission of respiratory infectious diseases. **Interface Focus**, vol. 11, no. 6, p. 20210049, 6 Dec. 2021. Accessed on: 26 Apr. 2025.

RANGANATHAN, P.; PRAMESH, C. S.; AGGARWAL, R. Common pitfalls in statistical analysis: Logistic regression. **Perspectives in Clinical Research**, vol. 8, no. 3, p. 148–151, Jul. 2017. Accessed on: 17 Apr. 2025.

REN, J.; PANG, W.; LUO, Y.; CHENG, D.; QIU, K.; RAO, Y.; ZHENG, Y.; DONG, Y.; PENG, J.; HU, Y.; YING, Z.; YU, H.; ZENG, X.; ZONG, Z.; LIU, G.; WANG, D.; WANG, G.; ZHANG, W.; XU, W.; ZHAO, Y. Impact of Allergic Rhinitis and Asthma on COVID-19

Infection, Hospitalization, and Mortality. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, vol. 10, no. 1, p. 124–133, Jan. 2022.

SALAH, H. M.; SHARMA, T.; MEHTA, J. Smoking Doubles the Mortality Risk in COVID-19: A Meta-Analysis of Recent Reports and Potential Mechanisms. **Cureus**, vol. 12, no. 10, p. e10837, 7 Oct. 2020.

SARKI, A. M.; NDUKA, C. U.; STRANGES, S.; KANDALA, N.-B.; UTHMAN, O. A. Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, vol. 94, no. 50, p. e1959, Dec. 2015.

SASTRY, S.; CUOMO, F.; MUTHUSAMY, J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. **Thrombosis Research**, vol. 212, p. 51–57, Apr. 2022.

SEIFU, C. N.; FAHEY, P. P.; ATLANTIS, E. Unhealthy diet pattern mediates the disproportionate prevalence of obesity among adults with Socio-economic disadvantage: An Australian representative cross-sectional study. **Nutrients**, vol. 13, no. 4, p. 1363, 19 Apr. 2021.

SHAKIBFAR, S.; NYBERG, F.; LI, H.; ZHAO, J.; NORDENG, H. M. E.; SANDVE, G. K. F.; PAVLOVIC, M.; HAJIEBRAHIMI, M.; ANDERSEN, M.; SESSA, M. Artificial intelligence-driven prediction of COVID-19-related hospitalization and death: a systematic review. **Frontiers in Public Health**, vol. 11, p. 1183725, 20 Jun. 2023. . Accessed on: 17 Apr. 2025.

SHINDE, P. P.; SHAH, S. A review of machine learning and deep learning applications. *In*: 2018 FOURTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTING COMMUNICATION CONTROL AND AUTOMATION (ICCUBEA), Aug. 2018. **2018 Fourth International Conference on Computing Communication Control and Automation (ICCUBEA)** [...]. [S. l.]: IEEE, Aug. 2018. p. 1–6.

SILVA, L. L. S. da; LIMA, A. F. R.; POLLI, D. A.; RAZIA, P. F. S.; PAVÃO, L. F. A.; CAVALCANTI, M. A. F. de H.; TOSCANO, C. M. Medidas de distanciamento social para o enfrentamento da COVID-19 no Brasil: caracterização e análise epidemiológica por estado. **Cadernos de Saude Publica**, vol. 36, no. 9, 2020. DOI 10.1590/0102-311x00185020. Available at: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00185020>.

SINGAL, A. G.; MUKHERJEE, A.; ELMUNZER, B. J.; HIGGINS, P. D. R.; LOK, A. S.; ZHU, J.; MARRERO, J. A.; WALJEE, A. K. Machine learning algorithms outperform conventional regression models in predicting development of hepatocellular carcinoma. **The American Journal of Gastroenterology**, vol. 108, no. 11, p. 1723–1730, Nov. 2013. Accessed on: 27 Feb. 2025.

SINGANAYAGAM, A.; HAKKI, S.; DUNNING, J.; MADON, K. J.; CRONE, M. A.; KOYCHEVA, A.; DERQUI-FERNANDEZ, N.; BARNETT, J. L.; WHITFIELD, M. G.; VARRO, R.; CHARLETT, A.; KUNDU, R.; FENN, J.; CUTAJAR, J.; QUINN, V.; CONIBEAR, E.; BARCLAY, W.; FREEMONT, P. S.; TAYLOR, G. P.; ... ATACCC STUDY INVESTIGATORS. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. **The Lancet infectious diseases**, vol. 22, no. 2, p. 183–195, Feb. 2022. Accessed on: 11 May 2025.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE,

D.; BAUER, M.; BELLOMO, R.; BERNARD, G. R.; CHICHE, J.-D.; COOPERSMITH, C. M.; HOTCHKISS, R. S.; LEVY, M. M.; MARSHALL, J. C.; MARTIN, G. S.; OPAL, S. M.; RUBENFELD, G. D.; VAN DER POLL, T.; VINCENT, J.-L.; ANGUS, D. C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, vol. 315, no. 8, p. 801–810, 23 Feb. 2016.

SOUZA-SILVA, M. V. R.; ZIEGELMANN, P. K.; NOBRE, V.; GOMES, V. M. R.; ETGES, A. P. B. da S.; SCHWARZBOLD, A. V.; NUNES, A. G. S.; MAURÍLIO, A. de O.; SCOTTON, A. L. B. A.; COSTA, A. S. de M.; GLAESER, A. B.; FARACE, B. L.; RIBEIRO, B. N.; RAMOS, C. M.; CIMINI, C. C. R.; DE CARVALHO, C. A.; REMPEL, C.; SILVEIRA, D. V.; CARAZAI, D. D. R.; ... MARCOLINO, M. S. Hospital characteristics associated with COVID-19 mortality: data from the multicenter cohort Brazilian Registry. **Internal and Emergency Medicine**, vol. 17, no. 8, p. 2299–2313, Nov. 2022.

SURI, A.; SINGH, N. K.; PERUMAL, V. Association of inflammatory biomarker abnormalities with mortality in COVID-19: a meta-analysis. **Bulletin of the National Research Centre**, vol. 46, no. 1, p. 54, 4 Mar. 2022. Accessed on: 17 Apr. 2025.

TALIC, S.; SHAH, S.; WILD, H.; GASEVIC, D.; MAHARAJ, A.; ADEMI, Z.; LI, X.; XU, W.; MESA-EGUIAGARAY, I.; ROSTRON, J.; THEODORATOU, E.; ZHANG, X.; MOTEE, A.; LIEW, D.; ILIC, D. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, vol. 375, p. e068302, 17 Nov. 2021. Accessed on: 27 Apr. 2025.

VINCENT, J. L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; WILLATTS, S.; DE MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C. K.; SUTER, P. M.; THIJS, L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, vol. 22, no. 7, p. 707–710, Jul. 1996.

WHO. Clinical Manegement of COVID-19. 27 May 2020a. Available at: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>.

WHO. COVID-19 Cases, World. 2025. **Wold Health Organization**. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Accessed on: 26 Apr. 2025.

WHO. COVID-19 Global Risk Assessment. 31 Dec. 2024a. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment>.

WHO. **Global technical consultation report on proposed terminology for pathogens that transmit through the air**. Genève, Switzerland: World Health Organization, 2024b.

WHO. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance. 21 Mar. 2020b. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-strategy-recommendations-for-covid-19-interim-guidance>.

WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 28 Feb. 2020c. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).

WHO. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. Apr. 2021.

Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>.

WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. 11 Mar. 2020d. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed on: 26 Apr. 2025.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, vol. 324, no. 8, p. 782–793, 25 Aug. 2020. Accessed on: 27 Apr. 2025.

WOLFF, D.; NEE, S.; HICKEY, N. S.; MARSCHOLLEK, M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. **Infection**, vol. 49, no. 1, p. 15–28, Feb. 2021. Accessed on: 27 Apr. 2025.

WU, Y.; KANG, L.; GUO, Z.; LIU, J.; LIU, M.; LIANG, W. Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. **JAMA network open**, vol. 5, no. 8, p. e2228008, 1 Aug. 2022. Accessed on: 27 Apr. 2025.

XUE, Y.; CHEN, S.; ZHANG, M.; CAI, X.; ZHENG, J.; WANG, S.; CHEN, Y. The prediction models for high-risk population of stroke based on logistic regressive analysis and LightGBM algorithm separately. **Iranian Journal of Public Health**, vol. 51, no. 5, p. 999–1009, May 2022. Accessed on: 27 Feb. 2025.

XU, K.; WANG, Z.; QIN, M.; GAO, Y.; LUO, N.; XIE, W.; ZOU, Y.; WANG, J.; MA, X. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in older adults. **Frontiers in Immunology**, vol. 14, p. 1113156, 3 Mar. 2023.

YANG, K.; HOLT, M.; FAN, M.; LAM, V.; YANG, Y.; HA, T.; WILLIAMS, D. L.; LI, C.; WANG, X. Cardiovascular Dysfunction in COVID-19: Association Between Endothelial Cell Injury and Lactate. **Frontiers in Immunology**, vol. 13, p. 868679, 23 Mar. 2022.

YAO, L.; GRAFF, J. C.; ALEYA, L.; MA, J.; CAO, Y.; WEI, W.; SUN, S.; WANG, C.; JIAO, Y.; GU, W.; WANG, G.; SUN, D. Mortality in four waves of COVID-19 is differently associated with healthcare capacities affected by economic disparities. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, vol. 7, no. 9, p. 241, 10 Sep. 2022. Accessed on: 17 Apr. 2025.

ZAPATERO GAVIRIA, A.; BARBA MARTIN, R. What do we know about the origin of COVID-19 three years later? **Revista Clinica Espanola**, vol. 223, no. 4, p. 240–243, Apr. 2023. Accessed on: 26 Apr. 2025.

ZEYAULLAH, M.; ALSHAHRANI, A. M.; MUZAMMIL, K.; AHMAD, I.; ALAM, S.; KHAN, W. H.; AHMAD, R. COVID-19 and SARS-CoV-2 variants: Current challenges and health concern. **Frontiers in Genetics**, vol. 12, p. 693916, 15 Jun. 2021.

ZHENG, Z.; PENG, F.; XU, B.; ZHAO, J.; LIU, H.; PENG, J.; LI, Q.; JIANG, C.; ZHOU, Y.; LIU, S.; YE, C.; ZHANG, P.; XING, Y.; GUO, H.; TANG, W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **The Journal of Infection**, vol. 81, no. 2, p. e16–e25, Aug. 2020. Accessed on: 27 Apr. 2025.

9. ANEXOS

ANEXO A - Parecer de aprovação Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID-19)

Pesquisador: Milena Soriano Marcolino

Área Temática:

Versão: 18

CAAE: 30350820.5.1001.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.705.271

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1940702_E17.pdf de 06/09/2022) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

Coronavírus é o nome dado a um grupo de vírus RNA, com alta capacidade de mutação e estrutura microscópica com espículas, parecida com uma coroa (1). É uma grande família encontrada em animais como porcos, camelos, morcegos e gatos. Alguns desses vírus conseguem, através de mutações, atravessar a barreira interespecie, infectando os humanos. Em 1937 foram isolados os primeiros coronavírus humanos. Até dezembro de 2019, havia seis diferentes coronavírus isolados capazes de infectar os seres humanos e de causar respiratórias de diferentes gravidades (1). Entretanto, em dezembro de 2019, descreveu-se pela primeira vez o SARS-CoV-2 (2). Infecções provenientes do SARS-CoV-2, chamadas COVID-19, rapidamente se alastraram pelo mundo. Até dia 7 de abril de 2020, tivemos mais de 1.428.428 casos ao redor do mundo e mais de 82.020 mortes pela COVID-19 (3). Os países mais acometidos são: Estados Unidos, Espanha e Itália, com seus respectivos números de casos confirmados: 398.185, 141.942, 135.586 (Situation report,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.271

das comorbidades observadas entre os pacientes.

5. É possível subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar?

Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 e os desfechos esperados têm variação em função das comorbidades observadas entre os pacientes e podem ser analisados de forma conjunta para subsidiar estratégias e reembolso em formato de bundled.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados com doença causada pelo novo coronavírus 2019 (SARSCoV-2), por sorologia ou RT-PCR. A coleta de dados poderá ser realizada por dois métodos: 1. Análise retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos) e 2. Análise prospectiva dos pacientes internados nos respectivos centros hospitalares (análise e extração diária da evolução dos pacientes hospitalizados). Ademais, diante da existência de sistemas de notificação compulsória do Ministério da Saúde, dados adicionais poderão ser obtidos por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretarias Estaduais de Saúde). A vigência dos dados será de 12 meses consecutivos/retrospectivos, avaliando-se possíveis variações sazonais. Os dados coletados serão vinculados a protocolos pré-estabelecidos de atendimentos, típicos de atendimento de clínica médica ou pediátrica, em que é identificado sexo, idade, queixa principal, história da moléstia atual, comorbidades prévias, sintomas associados, história epidemiológica ou de viagem, avaliação primária laboratorial (exames sanguíneos como hemograma, proteína-C reativa, ddímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica, terapêutica implementada e desfechos (mortalidade, síndrome da angústia respiratória do adulto, complicações cardiovasculares, complicações hemorrágicas, eventos tromboembólicos, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, infecção nosocomial, necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva, falência de extubação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos. Para a análise de custos e proposição de modelo de remuneração, a orientação da literatura sobre condução de estudos de microcusteio, permitindo a análise em nível individual por paciente, e uso do método de custeio baseado em atividades e tempo serão seguidos para estruturar a coleta de dados (6-8). A partir do mapeamento da jornada do paciente, desde a chegada na emergência ou hospital de campanha até a alta ou o óbito, os dados de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.271

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- I. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto, miocardite e outras complicações cardiovasculares, necessidade de ventilação mecânica e terapia intensiva, além de dias de terapia intensiva em pacientes admitidos nos centros hospitalares parceiros;
- II. Obter e comparar dados dos eventos relacionados aos dados obtidos com dados apresentados na literatura internacional.
- III. Gerar informações sobre custo real e seus determinantes do manejo de pacientes com SARS-COV-2 para subsidiar cientificamente estratégias de reembolso em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar.
- IV. Derivar e validar escores prognósticos para mortalidade, necessidade de terapia renal substitutiva e tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos e laboratoriais.
- V. Analisar desfechos e fatores prognósticos em subgrupos de interesse, como gestantes, crianças, pacientes oncológicos, pacientes com história de transplante prévio, pacientes com miocardiopatia chagásica, pacientes com manifestações neurológicas e pessoas vivendo com HIV/Aids.
- VI. Realizar a validação externa do escore ABC2-SPH desenvolvido em etapa anterior deste estudo (doi.org/10.1101/2021.02.01.21250306) em pacientes admitidos em UTI.
- VII. Identificar características hospitalares associadas a mau prognóstico em pacientes com COVID-19.
- VIII. Realizar comparação entre a utilização da análise estatística tradicional e a aprendizagem de máquina para a elaboração de modelos para predição de mortalidade causada pelo COVID-19.
- IX. Comparar o perfil clínico, laboratorial, radiológico e complicações de pacientes confirmados com COVID-2019 no ano de 2020, com o perfil dos anos subsequentes;
- X. Avaliar a incidência dos diferentes sintomas da forma pós-aguda da COVID-19 em pacientes que receberam alta das instituições parceiras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos em que a pesquisa está relacionada são descritos nos tópicos a seguir, assim como medidas atenuantes respectivas:

- I. Possibilidade de extravio e furto de dados; medida resolutiva: informações pessoais/tematicamente identificáveis não serão permanentemente armazenadas em drivers manuais, celulares smartphones ou laptops, exceto em casos em que tais dados estejam

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.705.271

Justificativa da Emenda:

Tendo em vista a escassez de escores preditivos das complicações da fase pós-aguda ou COVID-19 longa para a população brasileira, assim como escassez das evidências científicas nacionais que comparam as características clínicas e desfechos nas diferentes fases da pandemia, foram adicionados os seguintes objetivos secundários: "viii. Desenvolver e validar escores prognósticos para verificar a ocorrência de sintomas de COVID-19 longa em pacientes internados nos hospitais participantes. ix. Comparar características clínicas e desfechos nas diferentes fases da pandemia, usando ferramentas de inteligência artificial." Não há diferença nos dados coletados. O objeto deste adendo é apenas a inserção dos objetivos citados e a descrição da metodologia de análise de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1940702_E17.pdf	06/09/2022 18:59:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	E17_Brochura_COVID19_Plataforma_Brasil.pdf	06/09/2022 18:00:03	POLIANNA DELFINO PEREIRA	Aceito
Outros	E17_Carta_Adendo.pdf	06/09/2022 17:53:45	POLIANNA DELFINO PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	07/04/2020 22:12:43	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: S.705.271

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 17 de Outubro de 2022

Assinado por:

Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO B – Protocolo registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19) - 1ª fase

Protocolo de estudo

Título: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)

Versão: 1.1

Data: 30 de julho de 2020

Centro Coordenador: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Coordenadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Apoio científico: INCT/Cnpq 465518/2014-1/ Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde(IATS)/Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS)

1. Introdução/Antecedentes científicos

A COVID é uma doença infecciosa emergente causada pelo novo coronavírus, SARS- Cov-2. Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China se deparou com o surto de uma pneumonia de etiologia a esclarecer com o isolamento desse novo coronavírus em sete de janeiro de 2020.¹ Devido à alta infectividade e rápida disseminação mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia em março de 2020.

O espectro clínico da doença é variável, podendo abranger infecções assintomáticas, infecções leves de via aérea superior e pneumonias virais com insuficiência respiratória aguda e óbito.¹ Um grande número de pacientes com pneumonia viral requer internação prolongada, impactando na capacidade de fornecimento de atenção à saúde para a população.

Apesar do esforço das organizações de saúde em conter a doença, diversos países já se deparam com uma crise do sistema de saúde. Para atenuar esse impacto e possibilitar o fornecimento de cuidado adequado é necessária a realização de diagnóstico e prognóstico eficiente.² Nesse contexto, modelos que estimem o risco de infecção e de pior prognóstico podem auxiliar as equipes de saúde no fornecimento de recursos adequados aos pacientes. Ainda não existe tratamento direcionado à doença, e o impacto das diferentes terapias utilizadas no manejo da doença é desconhecido. Estudos observacionais com amplo registro de dados de pacientes podem contribuir para identificar evidências nesse contexto.

Desse modo, objetiva-se estruturar um registro multicêntrico hospitalar no cenário brasileiro, de pacientes diagnosticados com COVID-19 a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem.

2. Relevância e justificativa

A disseminação mundial do SARS-CoV-2, agente causal da COVID-19, foi caracterizada como uma pandemia pela OMS, declarando que o surto do COVID-19, constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), considerada, nos termos do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), “um evento extraordinário que pode constituir um risco de saúde pública para outros países devido a disseminação internacional de doenças; e potencialmente requer uma resposta internacional coordenada e imediata”. O vírus é facilmente transmitido pelo contato pessoa a pessoa e da contaminação de superfícies ou objetos². Em 16 de abril de 2020, mais de 2 milhões de pessoas já haviam sido infectadas pelo vírus quase cerca de 142 mil evoluíram a óbito, a partir de graves complicações da doença. É provável que esses números estejam subestimados, pois não há testes diagnósticos

disponíveis para todos os pacientes com suspeita de doença.

A rápida disseminação em países de baixa e média renda é extremamente preocupante pela baixa capacidade de resposta do sistema de saúde ao potencial de acometimento de enorme número de casos, o que pode levar ao colapso do sistema de saúde. Diante deste cenário, é muito provável que enfrentaremos uma epidemia de proporção ainda não dimensionada, mas com elevado impacto na rede assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS). No Brasil, desde a notificação do primeiro caso em fevereiro de 2020, a epidemia de COVID-19 vem evoluindo de forma significativa, com mais de 43.500 casos confirmados e 2769 óbitos (Ministério da Saúde, 22 de abril de 2020)³.

Com base em dados do *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, foi observado que a doença se manifesta de forma leve em cerca de 80% dos casos, grave em 14% e gravíssima em 6%⁴.

Existem diferentes lacunas relacionadas ao manejo de pacientes com COVID-19. Estudos têm avaliado a relação de diferentes biomarcadores com o prognóstico da doença, como proteína C-reativa, procalcitonina, ferritina e D-dímero, assim como presença de linfocitopenia, elevação de transaminases e alterações em fibrinogênio e coagulograma^{5,6,7,8}.

Um escore prognóstico capaz de prever pior evolução da doença teria grande relevância clínica. Em revisão sistemática publicada por Wynants L. et al. trinta e um estudos sobre escore prognóstico foram selecionados. Foram identificados três modelos que previam internação por pneumonia e outros eventos (como resultados proxy para pneumonia por COVID-19) na população em geral, além de dez modelos prognósticos para prever risco de mortalidade, progressão para doença grave ou tempo de internação. Os autores descrevem que os modelos propostos são pouco relatados e têm alto risco de viés, aumentando a preocupação que suas previsões podem não ser confiáveis quando aplicadas na prática diária, o que mostra lacuna na literatura⁹.

Além disso, os efeitos das diferentes terapias no manejo da doença são desconhecidos, e há escassez de dados, mesmo de estudos randomizados, sobre o efeito de diferentes intervenções, como por exemplo, uso de antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina e anticoagulação^{10,11,12}. Inúmeros ensaios clínicos envolvendo o uso dos antimaláricos foram registrados no *clinical trials* desde a emergência do novo coronavírus, entretanto ainda não há evidência suficiente para indicá-los com segurança no que se refere à melhora de desfechos clínicos relevantes¹³. Uma revisão sistemática publicada em março de 2020 pelo grupo da fundação Epistemonikos envolvendo dois dos principais estudos sobre o assunto mostrou evidência muito baixa, não sendo possível afirmar que o uso de antimaláricos tem qualquer efeito benéfico no tratamento

do COVID-19, podendo inclusive aumentar o risco de eventos adversos¹⁰.

Outros estudos que mostraram eficácia dos antimaláricos apresentavam alto risco de viés, o que diminui a confiabilidade dos resultados. Ainda há ausência de evidências robustas acerca da eficácia do uso de antimaláricos e antivirais, ou de qualquer outra terapêutica no tratamento da COVID-19¹⁰.

As doenças cardiovasculares estão comprovadamente associadas à maior mortalidade relacionada à COVID-19, e a doença pode se associar a uma reação inflamatória exacerbada, que é responsável pela lesão pulmonar e podendo levar à injúria miocárdica e disfunção ventricular. Em um estudo em 138 pacientes com COVID-19 hospitalizados em Wuhan, China, 7,2% apresentaram injúria cardíaca, manifestada com aumento de troponina e/ou alterações em eletrocardiograma ou ecocardiograma. Essa complicação foi ainda maior em pacientes que necessitaram de assistência em terapia intensiva, 22%¹⁴. Entretanto, a prevalência de alterações cardiovasculares relacionadas à doença em outros países e seu impacto prognóstico ainda não está estabelecida. No contexto nacional, em que miocardiopatia chagásica e valvulopatia reumática são prevalentes, a avaliação dessa complicação é ainda mais relevante.

Desse modo, devido ao perfil epidemiológico do Brasil, com a presença de desigualdade social e alta prevalência de doenças infectocontagiosas, como dengue e doença de Chagas, não é possível prever se os determinantes de doença grave são os mesmos observados na China e na Europa.

Neste contexto, desenvolver um Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com COVID-19 no cenário público e privado, com investigação de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e a incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, tem caráter inovador e representa uma resposta rápida a epidemia.

Objetivos

3.1- Objetivo geral

Estruturar um registro multicêntrico hospitalar brasileiro de pacientes com COVID-19, com dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e de desfecho da doença.

3.2- Objetivos específicos

- Determinar o perfil clínico, laboratorial e radiológico de pacientes confirmados com COVID-19 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil;
- Derivar e validar escores prognósticos para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem;
- Estimar incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, síndrome de disfunção respiratória do adulto, eventos tromboembólicos e hemorrágicos e complicações cardiovasculares;
- Avaliar o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e terapia substitutiva renal;
- Avaliar o impacto do uso de intervenções direcionadas à doença, tais como uso de antivirais, cloroquina e hidroxicloroquina, na necessidade de terapia intensiva e mortalidade e desses pacientes;
- Desenvolver uma base de dados padronizada de pacientes atendidos em hospitais brasileiros, de modo a permitir meta-análises futuras com outras coortes nacionais e internacionais.

4. Material e métodos

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico a partir de uma coorte de registros de pacientes com COVID-19 de instituições hospitalares brasileiras.

4.2 Elegibilidade

São elegíveis registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou IgM positiva em teste sorológico (sorologia convencional ou teste rápido), no período de 01 de fevereiro até 30 de setembro de 2020.

4.3 Coleta dos dados dos registros hospitalares e variáveis

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(Figura 1).

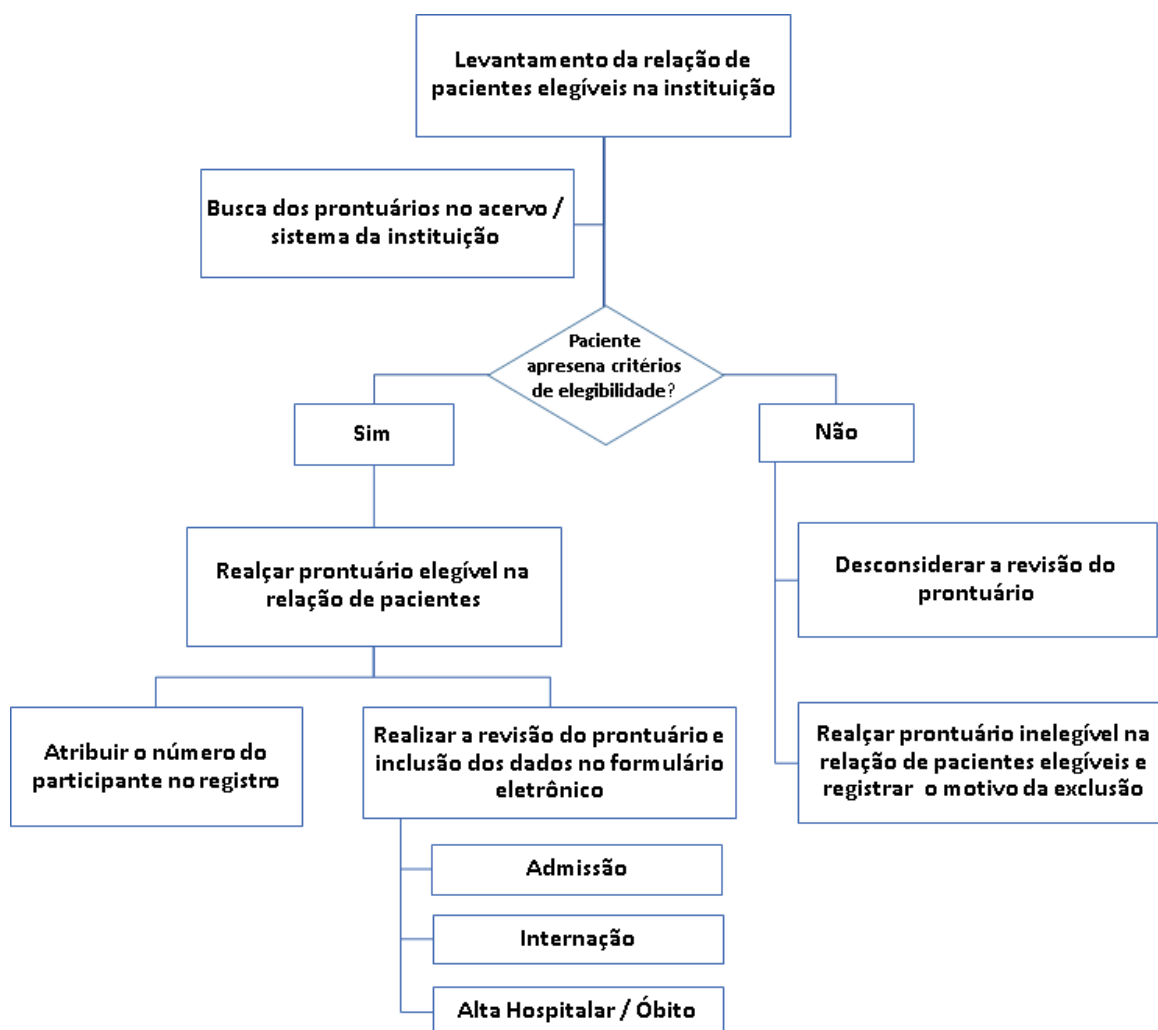


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados.

Os dados serão inseridos conforme protocolo de coleta padronizado (APENDICE I) em plataforma eletrônica online (REDCap®). As seguintes variáveis serão coletadas:

ADMISSÃO HOSPITALAR – Avaliação 1

- Características demográficas: idade (data de nascimento), sexo ao nascimento, ocupação (se profissional de saúde);
- História clínica pregressa (hipertensão arterial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, fibrilação/flutter atrial, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, doença de Chagas, valvulopatia reumática, asma, DPOC, fibrose pulmonar, diabetes mellitus, obesidade, cirrose, doença psiquiátrica, doença renal crônica, doença reumatológica, infecção pelo HIV, neoplasia maligna, transplante, pós-parto <6 semanas, procedimento cirúrgico nos últimos 90 dias), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas;

- Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização (anti-inflamatório; amiodarona; anticoagulante oral; betabloqueador; bloqueador de canal de cálcio; corticoide oral ou inalatório; digitalico; diurético de alça, poupador de potássio ou tiazídico; hipoglicemiante oral; imunossupressor inibidor do receptor da enzima de conversão de angiotensina/bloqueador do receptor de angiotensina II; insulina);
- Características clínicas à apresentação (admissão): manifestações clínicas (febre - mesmo que referida; tosse seca; tosse produtiva; dor de garganta; dispneia; diarreia; náusea e vômitos; cefaleia; coriza; irritabilidade e confusão; adinamia; mialgia; artralgia; anosmia; ageusia; *rash* cutâneo), escala de coma de Glasgow, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva, escores de SOFA e SAPS3;
- Exames complementares à admissão (primeiros exames registrados, até no máximo 24 da admissão): eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e exames laboratoriais (hemograma, albumina, bilirrubinas, proteína-C reativa, D-dímero, enzimas hepáticas, função renal, ionograma, ferritina, fibrinogênio, coagulograma, gasometria, LDH, lactato, coagulograma, troponina).

PERÍODO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – Avaliação 2

- Avaliação clínica no terceiro e quinto dias de internação (D3 e D5, respectivamente, oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva, escores de SOFA ou SAPS3;
- Exames complementares durante a internação (após 24h da admissão):
 - Exames laboratoriais: hemograma (maior e menor valor), albumina (menor valor), bilirrubinas (maior valor), proteína-C reativa (maior valor), D-dímero (maior valor), enzimas hepáticas (maior e menor valor), função renal (maior valor), ionograma (maior e menor valor), ferritina (maior valor), fibrinogênio (maior valor), gasometria, LDH, lactato (maior valor), coagulograma (maior valor), troponina (maior valor); confirmação laboratorial de coinfeção com dengue (teste rápido ou sorologia);
 - Exames de imagem (primeiro exame realizado após 24 horas da admissão): radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax.

- Cuidados suportivos: uso de aminas vasoativas, oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO), posição prona, ressuscitação volêmica, terapia renal substitutiva, ventilação mecânica não invasiva
- Medicamentos recebidos durante a hospitalização (D1 até o dia da alta hospitalar ou óbito): antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina, antibiótico, anticoagulante, anti arritmico, antifúngico, corticoterapia, ivermectina, interferon, imunoglobulina, anticorpo monoclonal, doses e efeitos adversos relacionados ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina.

ALTA HOSPITALAR OU ÓBITO – Avaliação 3

- Desfechos de saúde: ocorrência de alterações eletrocardiográficas, alterações no ecocardiograma, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, complicações cardiovasculares, infecção nosocomial, evento tromboembólico, complicações hemorrágicas, hiperglicemia, infecções nosocomiais, síndrome de angústia respiratória do adulto, ventilação mecânica (uso e tempo de utilização), falência de extubação, parada cardiorrespiratória, realização de manobras de ressuscitação cardiorrespiratória, necessidade de terapia intensiva e tempo de permanência e óbito.
- Transferência para outra instituição, com o nome da instituição.

4.4 Desfechos

Serão avaliados os desfechos hospitalares, definidos a seguir.

1. **Doença grave:** definida como necessidade de ventilação mecânica invasiva, choque (presença de pressão arterial média menor que 65 mmHg e/ou sinais de hipoperfusão tecidual, como enchimento capilar maior que 3 segundos, oligúria e alteração do sensorio) com necessidade de manejo com droga vasoativa (norepinefrina, epinefrina, dopamina, dobutamina ou vasopressina) e/ou disfunção orgânica (disfunção pulmonar avaliada pela relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, plaquetopenia, disfunção renal, disfunção hepática com bilirrubinemia e/o alargamento do RNI/PTTa superior a duas vezes o valor de referência, alteração do nível de consciência)

2. **Mortalidade:** definida como morte por todas as causas.

Desfechos secundários:

1. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome

de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em $pO_2/FiO_2 < 200$ em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar

2. **Complicações cardiovasculares:** diagnóstico registrado em prontuário de:

- Miocardite,
- Insuficiência cardíaca aguda (nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida),
- Infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo,
- Alterações eletrocardiográficas: ocorrência de alterações eletrocardiográficas durante o período de internação, não presentes no eletrocardiograma de admissão: alterações primárias da repolarização, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1º grau, 2º grau ou total, hemibloqueio anterior esquerdo, ondas Q patológicas, sinais de sobrecarga ventricular esquerda com alteração ST-T, taquiarritmias supraventriculares, fibrilação ou flutter atrial, ritmo atrial multifocal, taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica.
- Alterações em ecocardiograma: ocorrência de alterações descritas no prontuário ou no laudo de ecocardiograma, não presentes no ecocardiograma de admissão, incluindo presença de redução em fração de ejeção e/ou alteração da contratilidade.

3. **Complicações hemorrágicas**

- **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitônio, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.

4. **Hemorragia não grave clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.

5. **Evento tromboembólico:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).

6. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com

evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminos e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.

7. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou escore proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ≥ 5 , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.
8. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
9. **Hiperglicemia:** glicemia mesmo capilar maior que 180mg/dL registrada em prontuário.
10. **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica
11. **Falência de extubação:** registro em prontuário de falência no procedimento de extubação.
12. **Necessidade de terapia intensiva:** registro em prontuário da admissão em unidade de terapia intensiva.
13. **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).
14. **Parada cardiorrespiratória:** registro em prontuário, independente do ritmo de parada.

Período de coleta

O início da coleta de dados esta previsto para abril de 2020 e término em setembro de 2020.

4.5 Coleta de dados referentes à instituição hospitalar

Serão avaliados número total de leitos, número de leitos UTI, perfil do hospital (privado, publico, acadêmico), e se há programa de residência médica e multiprofissional credenciadas.

4.6 Análise estatística

Variáveis categóricas serão descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e quartis, segundo resultado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov).

A partir dos dados clínicos levantados, será derivado escore prognóstico para predição de doença grave e escore para predição de mortalidade. Para a construção destes modelos

será utilizado modelo de regressão de Poisson com estimação robusta da variância. No caso de problemas de ajuste do modelo será utilizada a família Binomial ao Invés da Poisson. Fatores preditores serão analisados inicialmente em análises univariadas. Fatores significativos ($p < 0,20$) serão considerados nos modelos multivariáveis. Nos modelos finais serão considerados apenas fatores significativos a 5%. A amostra será dividida aleatoriamente entre amostra de treinamento (70%) e amostra de validação (30%). O modelo será submetido à validação externa.

Modelo de Regressão de Cox e o teste de Kaplan Meyer serão utilizados para comparar curvas de sobrevida para os desfechos doença grave e mortalidade. Incidências de desfechos dicotômicos serão estimadas utilizando distribuição binomial.

Em todas os modelos será incluído o fator centro como fator aleatório de modo a incluir o planejamento multicêntrico do estudo. As análises serão realizadas de maneira dinâmica (mensalmente), a partir dos dados completos recebidos dos centros participantes e disponibilizadas em matriz de divulgação por meio eletrônico. Para este fim, modelos de metanálise cumulativa serão utilizados considerando características individuais dos centros e período de atendimento. Todas as análises serão realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows and Macintosh, versão 24 (IBM Corporation, Armonk, NY) e o aplicativo de distribuição livre R, versão 3.6.

5 Aspectos éticos

A coleta de dados será baseada em análise de registros de prontuários médicos institucionais, dispensando a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, segundo aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008. O banco de dados na plataforma REDCap não possui identificação dos pacientes, garantido absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição. Os dados coletados serão utilizados apenas para os propósitos da pesquisa.

6 Inclusão de centros participantes

A Universidade Federal de Minas Gerais é o centro coordenador do projeto. Hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos de qualquer município brasileiro são elegíveis a participar. Cada instituição interessada deverá indicar um pesquisador responsável pelo processo de aprovação local do projeto, seja anuência direta da diretoria (o projeto está aprovado pela Comissão

Nacional de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008) ou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local.

Após envio do termo de anuência à coordenação geral do estudo, e aprovações regulatórias locais, os pesquisadores de cada centro receberão treinamento direcionado aos procedimentos do estudo, com acesso a plataforma de coleta de dados online e manual instrucional. Não há limite de número máximo de centros participantes.

7 Financiamento

Trata-se de iniciativa sem financiamento específico, sem fins lucrativos e sem compensação financeira aos pesquisadores, mas os profissionais envolvidos farão parte da equipe incluída nas publicações originadas dessa colaboração.

Eventuais despesas relacionadas com coleta de dados serão contrapartida das instituições participantes. Despesas com monitoramento dos centros, análises de dados e publicações são contrapartidas das instituições coordenadoras do estudo.

8 Referências

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Disponível em <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)> Acesso em 24 de março de 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/howcovidspreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html> Acesso em 24 de março de 2020.
3. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos. Disponível em <<https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>> Acesso em 16 de abril de 2020.
4. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Feb. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>. Acesso em 16 de abril de 2020.

5. Zhang, Litao, Xinsheng Yan, Qingkun Fan, Haiyan Liu, Xintian Liu, Zejin Liu, and Zhenlu Zhang. 2020. D-Dimer Levels on Admission to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH)*. 2020 Apr. doi:10.1111/jth.14859
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 11. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Apr 10;1(ahead-of-print). doi.org/10.1515/cclm- 2020-0369
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1. doi.org/10.1111/jth.14768
9. Wynants L, Van Calster B, Bonten MM, Collins GS, Debray TP, De Vos M, Haller MC, Heinze G, Moons KG, Riley RD, Schuit E. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *bmj*. 2020 Apr 7;369. doi.org/10.1136/bmj.m1328
10. Epistemonikos Foundation. Antimalarials for the treatment of COVID-19 - Systematic Review - Preliminary Report. Disponível em <<https://www.epistemonikos.cl/2020/03/27/systematic-review-preliminary-report-antimalarials-for-the-treatment-of-covid-19/>> Acesso em 16 de abril de 2020
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 27. doi:10.1111/jth.14817
12. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, Laksman Z, Healey JS, Krahn AD. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020 Apr 8. doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003

13. US National Library of Medicine. Clinical Trials. Disponível em
<<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585

ANEXO C – Protocolo registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (covid-19) - 2ª fase

Protocolo de estudo

Título: Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19) – 2ª fase

Versão: 2.2

Data: 06 de setembro de 2021

Centro Coordenador: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Coordenadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Apoio científico: INCT/Cnpq 465518/2014-1/ Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS)/Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS)

1. Introdução/Antecedentes científicos

A COVID é uma doença infecciosa emergente causada pelo novo coronavírus, SARS- Cov-2. Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan na China se deparou com o surto de uma pneumonia de etiologia a esclarecer com o isolamento desse novo coronavírus em sete de janeiro de 2020.¹ Devido à alta infectividade e rápida disseminação mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou situação de pandemia em março de 2020.

O espectro clínico da doença é variável, podendo abranger infecções assintomáticas, infecções leves de via aérea superior e pneumonias virais com insuficiência respiratória aguda e óbito. Um grande número de pacientes com pneumonia viral requer internação prolongada, impactando na capacidade de fornecimento de atenção à saúde para a população.

Apesar do esforço das organizações de saúde em conter a doença, diversos países já se deparam com uma crise do sistema de saúde. Para atenuar esse impacto e possibilitar o fornecimento de cuidado adequado é necessária a realização de diagnóstico e prognóstico eficiente. Nesse contexto, modelos que estimem o risco de infecção e de pior prognóstico podem auxiliar as equipes de saúde no fornecimento de recursos adequados aos pacientes.

Na primeira etapa do estudo, objetivou-se estruturar um registro multicêntrico hospitalar no cenário brasileiro, de pacientes diagnosticados com COVID-19 a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem.

Ainda não é possível prever quando a pandemia irá acabar, estimativas recentes são que ela possa persistir por mais dois anos, dependendo da região, do acesso a vacinas e a resposta das novas variantes do vírus SARS-Cov-2 às vacinas existentes. Além disso, observa-se um aumento da mortalidade dos casos de pacientes internados, mas estudos são necessários para investigar se houve mudança na mortalidade, ajustando para variáveis que impactam no risco de morte.

Ademais, estudos internacionais conduzidos com indivíduos infectados com a COVID- 19 apontam para uma persistência dos sintomas para além do período agudo, a chamada forma pós aguda da COVID-19, ou COVID-19 longa. Os sintomas podem comprometer a qualidade de vida dos indivíduos e gerar procuras repetidas dos serviços de saúde ambulatoriais e hospitalares. Estudos internacionais reportam prevalência variável de sintomas, que incluem cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (não apenas ageusia e anosmia, mas também disgeusia e disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor e memória, distúrbios do sono e dispneia, que pode ser limitante. Uma melhor compreensão do acometimento e da duração dos sintomas nos pacientes com COVID-

19 na população brasileira, e a avaliação da relação entre a incidência dos sintomas e variáveis hospitalares, pode auxiliar no tratamento e na elucidação dessa nova doença.

Para esta proposta, os objetivos estão relacionados à nova fase da pandemia, e envolvem avaliação de complicações e mortalidade em pacientes internados em hospitais participantes, avaliação das manifestações pós-agudas da COVID-19. Ademais, espera-se manter as diferentes análises em andamento, incluindo a avaliação de custos.

2. Relevância e justificativa

A COVID-19 ainda é doença de grande morbidade e mortalidade no país. Existem diferentes lacunas relacionadas ao manejo de pacientes com COVID-19, principalmente com relação a dados nacionais, em que fatores como desigualdade social, presença de dengue e doença de Chagas existentes no país não são observados nos países que produzem as melhores evidências.

A rede de colaboração de hospitais formada já se mostrou como uma rede sólida de pesquisas e produção de evidências, que podem ser muito úteis a profissionais de saúde e gestores.

Ainda existem diferentes lacunas em diferentes aspectos da COVID-19, e a coorte formada é capaz de auxiliar em diversas dessas lacunas, o que trará informações relevantes à prática clínica.

Há uma aparente maior mortalidade em pacientes mais jovens, com o avanço da vacinação, iniciada em pacientes idosos, mas não há informações nacionais acerca da variação da letalidade nesta população, com o surgimento das novas variantes do vírus SARS-CoV-2. O presente projeto poderá trazer importantes informações neste sentido, além de comparar o perfil de mortalidade do primeiro ano da pandemia com períodos subsequentes.

A avaliação da incidência de manifestações de COVID-19 longo e o desenvolvimento de escore prognóstico capaz de prever a ocorrência dessas manifestações teria grande relevância clínica. Não existem dados nacionais específicos quanto à incidência e, até momento, não existem escores preditores dessas complicações. Espera-se avaliar também os efeitos das diferentes terapias no manejo dessas complicações. Até o momento, há escassez de dados, mesmo de estudos randomizados, sobre o efeito de diferentes intervenções, e o impacto dessas manifestações na qualidade de vida do indivíduo tem se mostrado muito importante.

Dessa forma, esse projeto, aproveitando a experiência adquirida dos pesquisadores na fase anterior, e a parceria com a RTMG, será de grande importância para o enfrentamento da nova fase da pandemia.

3. Objetivos

3.1- Objetivo geral

Comparar mortalidade hospitalar ajustada de pacientes com COVID-19 no ano de 2020 com anos subsequentes; avaliar custos relacionados ao tratamento hospitalar da COVID-19; avaliar incidência de sintomas da forma pós-aguda da COVID-19, e desenvolver um escore preditivo de variáveis hospitalares com ocorrência dos sintomas da forma pós-aguda.

3.2- Objetivos específicos

- Determinar o perfil clínico, laboratorial e radiológico de pacientes confirmados com COVID-19 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil;
- Derivar e validar escores prognósticos para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19, a partir de dados clínicos, laboratoriais e exames de imagem;
o Dentro deste objetivo específico, avaliar o desempenho do escore ABC2SPH, desenvolvido na primeira fase do estudo, aplicado no momento da admissão em unidade de terapia intensiva, avaliar sua acurácia em prever mortalidade e, se necessário, desenvolver um novo escore.
- Estimar incidência de complicações da doença, incluindo mortalidade, síndrome de disfunção respiratória do adulto, eventos tromboembólicos e hemorrágicos e complicações cardiovasculares;
- Avaliar o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e terapia substitutiva renal;
- Avaliar o impacto do uso de intervenções direcionadas à doença, tais como uso de circulação por membrana extracorpórea (ECMO), tocilizumabe, antivirais, cloroquina e hidroxicloroquina, nos diferentes desfechos;
- Desenvolver uma base de dados padronizada de pacientes atendidos em hospitais brasileiros, de modo a permitir meta-análises futuras com outras coortes nacionais e internacionais.

4. Material e métodos

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional, retrospectivo e prospectivo, multicêntrico a partir de uma coorte de registros de pacientes com COVID-19 de instituições hospitalares brasileiras.

4.2 Elegibilidade

Para a segunda etapa do estudo, serão incluídos apenas registros de pacientes admitidos

em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou teste rápido (antígeno ou teste sorológico com IgM detectável no contexto de sintomas), no período de 01 de março a 31 de dezembro de 2022.

4.3 Coleta dos dados dos registros hospitalares e variáveis

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(Figura 1). Além disso, nesta nova fase do projeto haverá coleta de dados pós-alta hospitalar, em 4 momentos: à alta, após 2 meses, 4 e 6 meses.

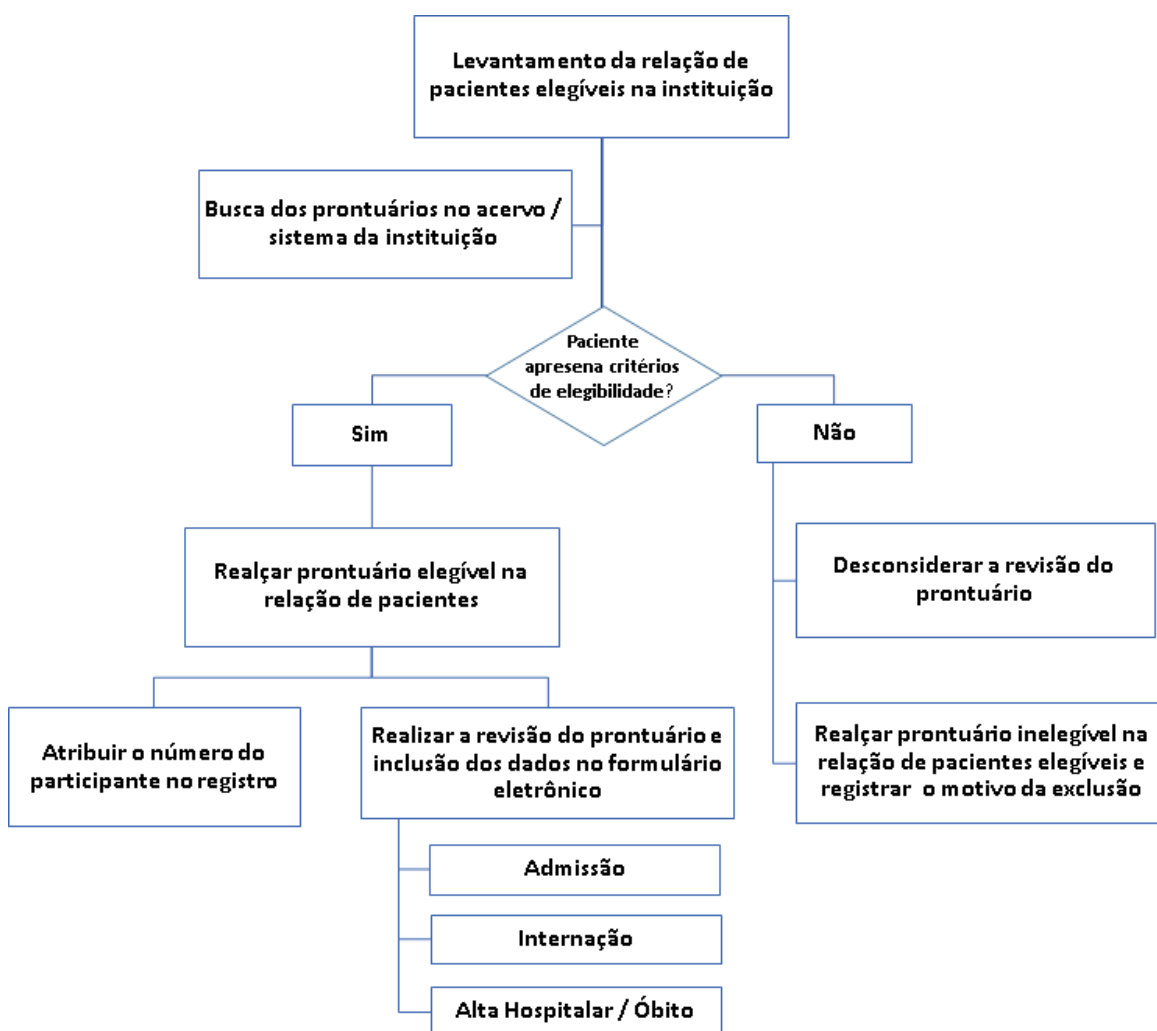


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados hospitalares, em prontuário.

Os dados serão inseridos conforme protocolo de coleta padronizado (APÊNDICE I) em plataforma eletrônica online (REDCap®). As seguintes variáveis serão coletadas:

ADMISSÃO HOSPITALAR – Avaliação 1

- Identificação e características demográficas: número de identificação; iniciais do nome; número do prontuário; exame de confirmação do diagnóstico; idade (data de nascimento); sexo ao nascimento; gestação; transferência de outro serviço; município de residência.
- Vacinação para Covid-19: recebimento da vacina; tipo da vacina; número de doses; data da última dose.
- História clínica pregressa: hipertensão arterial; doença arterial coronariana; insuficiência cardíaca; fibrilação/flutter atrial; acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico; tromboembolismo venoso prévio; doença de Chagas; outra doença cardiovascular ou cerebrovascular; asma; DPOC; fibrose pulmonar; tuberculose ativa; tuberculose tratada no passado; diabetes mellitus; obesidade; cirrose; demência; doença psiquiátrica; doença renal crônica; doença reumatológica / do tecido conjuntivo; doença tireoidiana; infecção pelo HIV; neoplasia maligna; pós-parto <6 semanas; transplante prévio; outra condição de saúde relevante; uso de drogas ilícitas; etilismo; tabagismo.
- Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização: anticoagulante oral; corticoide inalatório ou oral; imunossupressor.
- Funcionalidade antes do diagnóstico de Covid-19: robusto; vulnerável ou fragilidade leve; moderadamente frágil; gravemente ou muito gravemente frágil; doente terminal.
- Características clínicas à apresentação (admissão): motivo da admissão; data de início do primeiro sintoma; manifestações clínicas (adinamia; ageusia; anosmia; artralgia; cefaleia; coriza; diarreia; dispneia; dor de garganta; febre - mesmo que referida; hemoptise; hiporexia; manifestação neurológica; mialgia; náusea / vômito; tosse; assintomático; outras); escala de coma de Glasgow; estado / nível de consciência; pressão arterial; uso de amins vasoativas; frequência cardíaca; frequência respiratória; temperatura; saturação de oxigênio; uso de oxigênio suplementar; ventilação mecânica invasiva.
- Exames complementares à admissão (primeiros exames registrados, até no máximo 24 horas da admissão): exames laboratoriais (hemograma; bilirrubina total; creatinina;

ureia; D-dímero; ferritina; lactato; proteína-C reativa; sódio; coagulograma; enzimas hepáticas; gasometria).

PERÍODO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – Avaliação 2

- Para hospitais participantes da análise que avaliarem o desempenho do escore ABC2SPH à admissão em unidade de terapia intensiva (UTI):
o Avaliação clínica à admissão na UTI: data de admissão na UTI; escore SOFA; escore SAPS-3; intubação em sedação contínua durante admissão na UTI; pressão arterial; uso de aminas vasoativas e dose; frequência cardíaca; frequência respiratória; temperatura; saturação de oxigênio; uso de oxigênio suplementar; ventilação mecânica invasiva; uso de medicamentos prévios à admissão na UTI (dexametasona; budesonida; outro corticoide oral ou inalatório; anticoagulante em dose profilática ou terapêutica; tocilizumabe; outro medicamento para o manejo da Covid-19); data de alta da UTI.
- Exames complementares à admissão na UTI (primeiros exames registrados durante a admissão na UTI): (hemograma; bilirrubina total; creatinina; ureia; D-dímero; ferritina; lactato; proteína-C reativa; sódio; troponina; coagulograma; enzimas hepáticas; gasometria).
- Terapias utilizadas durante todo o período da internação (desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito): antibiótico; anticoagulante; antifúngico; bloqueador neuromuscular; corticoide inalatório, oral ou venoso; imunoglobulina; plasma convalescente; remdesivir; sarilumabe; tocilizumabe; outros medicamentos que possam ser aprovados para o tratamento da Covid-19.
- Cuidados suportivos: uso de aminas vasoativas; oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO); fisioterapia respiratória; fisioterapia motora; posição prona espontânea (não intubado); posição prona enquanto intubado; ressuscitação volêmica; ventilação mecânica não invasiva.
- Cuidados paliativos: indicação de cuidados paliativos estabelecida à admissão hospitalar.

ALTA HOSPITALAR OU ÓBITO – Avaliação 3

- Dados gerais: data da alta / óbito / transferência; informações sobre transferência para outra instituição.

- Intercorrências durante internação: arritmia; bronquiolite obliterante com pneumonia (TC de tórax); choque séptico; IC aguda (nova ou crônica descompensada); infecção nosocomial; infarto agudo do miocárdio; injúria renal aguda; miocardite; pericardite; hemorragia; síndrome de angústia respiratória do adulto; trombose vascular; necessidade de terapia renal substitutiva; necessidade de ventilação mecânica invasiva; necessidade de traqueostomia; falência de extubação; parada cardiorrespiratória; outras intercorrências; óbito.

4.4 Avaliação de sintomas de COVID-19 longo

Será desenvolvido questionário específico para verificar a ocorrência de sintomas em pacientes internados nos hospitais participantes, incluindo cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (ageusia, anosmia, disgeusia e disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor (depressão, ansiedade, uso abusivo/nocivo de álcool, estresse pós-traumático), memória e outras alterações neurológicas, distúrbios do sono, fadiga e dispneia. Esta análise conta com a coordenação conjunta com a Dra Luciane Kopittke, do Grupo Hospitalar Conceição, coordenadora do estudo “Avaliação prospectiva de manifestações neurológicas, saúde mental e qualidade de vida em uma coorte de pacientes após internação por COVID-19”, em andamento na referida unidade hospitalar. A equipe local poderá apoiar a equipe de hospitais que necessitarem, para assumir o acompanhamento dos pacientes após a alta.

4.4.1 Período de Recrutamento e Seguimento

Os sujeitos de pesquisa serão recrutados para participação por meio de contato telefônico. Estes serão convidados entre 24 horas a 7 dias pós-alta. Após a aceitação de participação no estudo, serão seguidos por 06 meses, por meio de aplicativo para telefone (Android/ IOS) ou formulário no Google Forms ou entrevista telefônica, a depender do letramento e nível de entendimento, com instrumentos estruturados em 0, 2, 4 e 6 meses.

Serão excluídos em caso de impossibilidade de contato com o paciente nos primeiros 7 dias após a alta do hospital; inexistência de contato telefônico; recusa ou retirada de consentimento para participação no estudo.

4.5 Desfechos

Serão avaliados os desfechos hospitalares, definidos a seguir.

Desfechos primários

1. **Doença grave:** definida como necessidade de ventilação mecânica invasiva, choque (presença de pressão arterial média menor que 65 mmHg e/ou sinais de hipoperfusão tecidual, como enchimento capilar maior que 3 segundos, oligúria e alteração do sensorio) com necessidade de manejo com droga vasoativa (norepinefrina, epinefrina, dopamina, dobutamina ou vasopressina) e/ou disfunção orgânica (disfunção pulmonar avaliada pela relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, plaquetopenia, disfunção renal, disfunção hepática com bilirrubinemia e/ou alargamento do RNI/PTTa superior a duas vezes o valor de referência, alteração do nível de consciência)
2. **Mortalidade:** definida como morte por todas as causas.

Desfechos secundários:

1. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação $pO_2/FiO_2 < 200$ em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar
2. **Complicações cardiovasculares:** diagnóstico registrado em prontuário de:
 - Miocardite,
 - Insuficiência cardíaca aguda (nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida),
 - Infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo,
 - Alterações eletrocardiográficas: ocorrência de alterações eletrocardiográficas durante o período de internação, não presentes no eletrocardiograma de admissão: alterações primárias da repolarização, bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de 1º grau, 2º grau ou total, hemibloqueio anterior esquerdo, ondas Q patológicas, sinais de sobrecarga ventricular esquerda com alteração ST-T, taquiarritmias supraventriculares, fibrilação ou flutter atrial, ritmo atrial multifocal, taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica.

- Alterações em ecocardiograma: ocorrência de alterações descritas no prontuário ou no laudo de ecocardiograma, não presentes no ecocardiograma de admissão, incluindo presença de redução em fração de ejeção e/ou alteração da contratilidade.

3. **Complicações hemorrágicas**

- **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitoneal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.
- **Hemorragia não grave clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.

4. **Evento tromboembólico:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).

5. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminas e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.

6. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou score proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ≥ 5 , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.

7. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.

8. **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica

9. **Necessidade de terapia intensiva:** registro em prontuário da admissão em unidade de terapia intensiva.

10. **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).

11. **Complicações** **gestacionais:**

- **Aborto:** é a perda gestacional ocorrida antes de 20 semanas de gravidez. Na ausência da idade gestacional: peso de nascimento <500g.
- **Gravidez ectópica:** é a gestação cuja implantação do embrião ocorre fora da cavidade uterina (tubas, colo, abdome).
- **Hemorragia no parto ou puerpério:** excesso na perda de sangue por sangramento uterino associado com o parto ou nascimento da criança, em quantidade maior que 500 ml ou que afeta adversamente a fisiologia materna (pressão arterial e hematócrito).
- **Histerectomia:** excisão total do útero, ou do corpo do útero preservando o colo.
- **Pré-eclâmpsia:** Registro em prontuário de pré-eclampsia. Definida como afecção da mulher grávida com pressão sanguínea sistólica > 140 mm Hg e diastólica > 90 mm Hg, registrada em pelo menos dois momentos com 6 h de intervalo entre as medidas, após 20 semanas de gestação. Proteinúria, disfunção renal, hepática, síndrome HELLP, eclampsia podem tornar o quadro materno grave.
- **Eclampsia:** Registro em prontuário de eclampsia. Definida como hiperreflexia, convulsões ou coma em uma mulher diagnosticada com a pré-eclâmpsia.
- **HELLP:** descrição no prontuário de síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia).
- **Infecção puerperal:** qualquer infecção do trato genital ocorrida durante o puerpério, até 6-8 semanas após o parto, relacionada à gravidez. Exemplos: endometrite, infecção da episiotomia (EPIS) ou das lacerações vaginais, infecção de sítio cirúrgico.

12. **Presença de sintomas após a fase aguda da Covid-19:** presença de sintomas relatados em contato telefônico, como cefaleia, tosse, fadiga, alterações do olfato e paladar (ageusia, anosmia, disgeusia e disnosmia), dificuldade de concentração, alterações de humor

(depressão, ansiedade, uso abusivo/nocivo de álcool, estresse pós-traumático), memória e outras alterações neurológicas, distúrbios do sono, fadiga e dispneia, no período de 6 meses de seguimento.

13. **Qualidade de vida após a alta:** avaliada em contato telefônico após a alta hospitalar, no período de 6 meses de seguimento;

14. **Re-hospitalização:** informação obtida através de contato telefônico após a alta hospitalar, no período de 6 meses de seguimento.

Período de coleta

A coleta de dados da primeira fase do estudo foi de abril de 2020 a maio de 2021. A segunda fase do estudo está prevista para agosto de 2021 a janeiro de 2022.

4.6 Coleta de dados referentes à instituição hospitalar

Serão avaliados número total de leitos, número de leitos UTI, perfil do hospital (privado, público, acadêmico), e se há programa de residência médica e multiprofissional credenciadas.

4.7 Análise estatística

Variáveis categóricas serão descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e quartis, segundo resultado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov).

A partir dos dados clínicos levantados, será derivado escore prognóstico para predição de doença grave e escore para predição de mortalidade. Para a construção destes modelos será utilizado modelo de regressão de Poisson com estimação robusta da variância. No caso de problemas de ajuste do modelo será utilizada a família Binomial ao Invés da Poisson. Fatores preditores serão analisados inicialmente em análises univariadas. Fatores significativos ($p < 0,20$) serão considerados nos modelos multivariáveis. Nos modelos finais serão considerados apenas fatores significativos a 5%. A amostra será dividida aleatoriamente entre amostra de treinamento (70%) e amostra de validação (30%). O modelo será submetido à validação externa.

Modelo de Regressão de Cox e o teste de Kaplan Meyer serão utilizados para comparar curvas de sobrevida para os desfechos doença grave e mortalidade. Incidências de desfechos dicotômicos serão estimadas utilizando distribuição binomial.

Em todas os modelos será incluído o fator centro como fator aleatório de modo a incluir o planejamento multicêntrico do estudo. As análises serão realizadas de maneira dinâmica (mensalmente), a partir dos dados completos recebidos dos centros participantes e disponibilizadas em matriz de divulgação por meio eletrônico. Para este fim, modelos de

metanálise cumulativa serão utilizados considerando características individuais dos centros e período de atendimento. Todas as análises serão realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics for Windows and Macintosh, versão 24 (IBM Corporation, Armonk, NY) e o aplicativo de distribuição livre R, versão 3.6.

5. Aspectos éticos

A coleta de dados será baseada em análise de registros de prontuários médicos institucionais, dispensando a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, segundo aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008. O banco de dados na plataforma REDCap não possui identificação dos pacientes, garantido absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas de sua instituição. Os dados coletados serão utilizados apenas para os propósitos da pesquisa.

Para a nova fase do estudo, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa aprovou a continuidade do projeto com os novos objetivos e novos dados a serem coletados, inclusive com o contato telefônico ao paciente após a alta.

6. Inclusão de centros participantes

A Universidade Federal de Minas Gerais é o centro coordenador do projeto. Hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos de qualquer município brasileiro são elegíveis a participar. Cada instituição interessada deverá indicar um pesquisador responsável pelo processo de aprovação local do projeto, seja anuência direta da diretoria (o projeto está aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 30350820.5.0000.0008) ou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) local.

Após envio do termo de anuência à coordenação geral do estudo, e aprovações regulatórias locais, os pesquisadores de cada centro receberão treinamento direcionado aos procedimentos do estudo, com acesso a plataforma de coleta de dados online e manual instrucional. Não há limite de número máximo de centros participantes.

7. Financiamento

Trata-se de iniciativa sem financiamento específico, sem fins lucrativos e sem compensação financeira aos pesquisadores, mas os profissionais envolvidos farão parte da equipe incluída nas publicações originadas dessa colaboração.

Eventuais despesas relacionadas com coleta de dados serão contrapartida das instituições participantes. Despesas com monitoramento dos centros, análises de dados e publicações são contrapartidas das instituições coordenadoras do estudo.

8. Referências

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Disponível em <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)> Acesso em 24 de março de 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/preventgettingsick/howcovidspreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Ftransmission.html> Acesso em 24 de março de 2020.
3. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos. Disponível em <<https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>> Acesso em 16 de abril de 2020.
4. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 Feb. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>. Acesso em 16 de abril de 2020.
5. Zhang, Litao, Xinsheng Yan, Qingkun Fan, Haiyan Liu, Xintian Liu, Zejin Liu, and Zhenlu Zhang. 2020. D-Dimer Levels on Admission to Predict in-Hospital Mortality in Patients with Covid-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH). 2020 Apr. doi:10.1111/jth.14859
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 11. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Henry BM, de Oliveira MH, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in

coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Apr 10;1(ahead-of-print). doi.org/10.1515/cclm- 2020-0369

8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr 1. doi.org/10.1111/jth.14768

ANEXO D - Manual de orientações para coleta de dados - 1ª fase

Universidade Federal de Minas Gerais

Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)

MANUAL DE ORIENTAÇÕES PARA COLETA DE DADOS

Coordenação do projeto:

Profa Dra. Milena Soriano Marcolino, Universidade Federal de Minas Gerais

Confecção do manual:

Israel Borges, Karina Prado, Karen Ruschel, Luanna Monteiro, Maíra Viana, Milena Marcolino, Talita Fischer, Thais Sales

Belo Horizonte, 2020

Lista de abreviaturas

AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueador de receptores da angiotensina
CN	Cateter nasal
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CTI	Centro de terapia intensiva
D3	Dia 3
D5	Dia 5
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNF	Heparina não fracionada
IgM	Imunoglobulina M
IMC	Índice de massa corporal
Irpm	Incursões respiratórias por minuto
LABA	Beta2-agonista de longa duração
LAMA	Antagonista muscarínico de longa duração
LDH	Lactato desidrogenase
MF	Máscara facial
NR	Não realizado
O ₂	Oxigênio
pCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	Proteína C-reativa
pH	Potencial hidrogeniônico
PIA	Pressão intra-arterial (pressão arterial invasiva)
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio

PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
QTc	Intervalo QT corrigido
RNI	Razão normalizada internacional
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa
RX	Raio-X
SAPS-3	Escore fisiológico agudo simplificado
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SARS-COV-2	Síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2
SC	Subcutânea
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SOFA	Avaliação sequencial de falha de órgão
SV	Supraventricular
TC	Tomografia
TEP	Tromboembolismo pulmonar
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/ Transaminase glutâmico oxalacética
ALT/TGP	Alanina aminotransferase/ Transaminase glutâmico pirúvica
TV	Taquicardia ventricular
TVP	Trombose venosa profunda
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Ventilação mecânica

Apresentação

Este manual de preenchimento do **formulário** da plataforma eletrônica REDCap® foi criado para auxiliar o (a) aplicador (a), de modo a tornar esse preenchimento mais fácil e rápido. É uma ferramenta prática, na qual as principais questões do formulário são explicadas detalhadamente, de forma que o (a) aplicador (a) possa encontrar facilmente as instruções e esclarecer imediatamente suas dúvidas em relação às possibilidades de resposta e à forma adequada de preenchimento.

As instruções para o preenchimento das questões acompanham a estrutura do **formulário** e a ordem das perguntas. De posse deste manual, o (a) aplicador (a) poderá conhecer previamente as principais questões e, ainda, consultá-lo eventualmente caso surjam dúvidas durante a aplicação.

O preenchimento do formulário, seguindo este manual, é essencial para possibilitar a identificação dos desfechos e assegurar a qualidade da evidência originada do estudo.

Objetivo

O objetivo deste **manual de preenchimento** é apresentar o conteúdo do formulário da plataforma eletrônica REDCap® para a padronização do processo de coleta de dados.

O formulário, objeto fonte deste manual, é o instrumento utilizado para o “**Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)**”, aprovado no CONEP (CAAE 30350820.5.0000.0008).

População-alvo

São elegíveis registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável ou IgM positiva em teste sorológico (sorologia convencional ou teste rápido), no período de 01 de fevereiro até 30 de setembro de 2020.

Coleta dos dados

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(Figura 1).

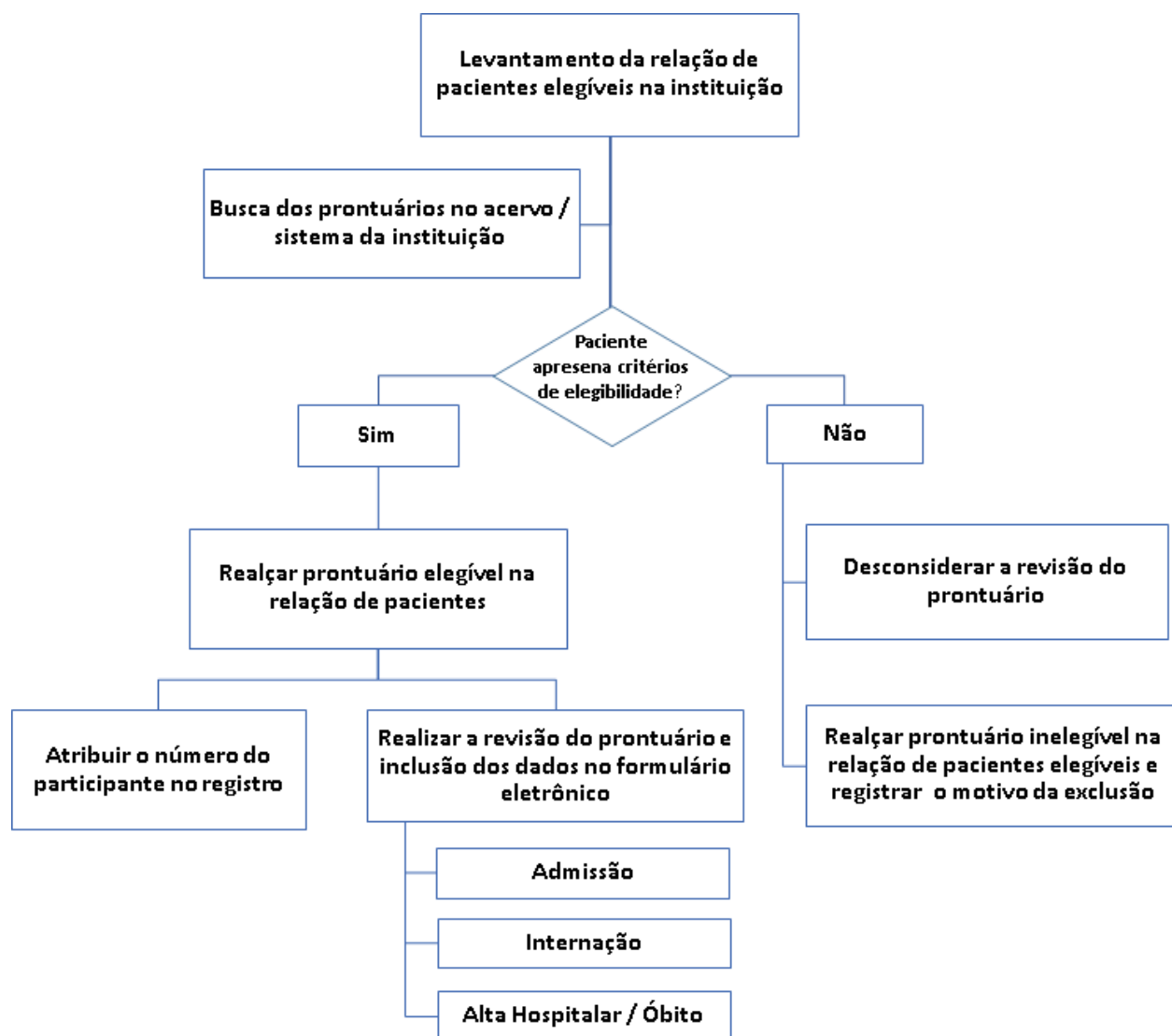


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados.

Disponibilização e período de aplicação

Os dados serão coletados em plataforma eletrônica (REDCap[®]). Os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados deverão realizar cadastro através do link <http://telessaude.hc.ufmg.br/cursos/AcessoRedCap.php>. Após efetivado o cadastro, a coordenação do projeto irá liberar o acesso por correio eletrônico. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas da sua instituição. Cada pesquisador deve usar a sua senha.

Os registros de pacientes elegíveis serão incluídos no banco de dados a partir da aprovação ética local ou liberação da instituição, até o dia 30 de setembro de 2020.

Local de aplicação

Os formulários serão preenchidos nas instituições participantes.

Responsabilidade de preenchimento do formulário

O preenchimento do **formulário** será realizado pelos pesquisadores de cada instituição designados para o projeto, devidamente treinados no protocolo de estudo e no manual de aplicação. Os dados serão monitorados pela coordenação do registro e, em caso de dúvidas, os pesquisadores locais serão contatados.

Tempo de aplicação

O tempo de preenchimento do **formulário** é variável. Estima-se o tempo médio de 40 minutos para cada paciente.

Questões

O formulário é composto por 259 variáveis, divididas em três momentos de coleta (admissão hospitalar, internação e alta hospitalar/óbito).

Metodologia

Preparação

Os (as) aplicadores (as) deverão acessar o **formulário** na plataforma eletrônica REDCap[®].

O preenchimento do **formulário** será realizado a partir de dados de **prontuários** de pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos), **sistema de exames** (em muitas instituições, nem todos os exames são copiados em prontuário) e **prescrições médicas**, de forma **retrospectiva**.

Antes de iniciar a coleta de dados, certifique-se de que está apto para colocar em prática todas as orientações fornecidas durante o treinamento conduzido pela equipe técnica do projeto. Em caso de dúvidas, entre em contato com os colaboradores do projeto.

É importante **organizar uma planilha dos pacientes potencialmente elegíveis e os que foram de fato inseridos no estudo**, com número de identificação no estudo

(vide a seguir), para facilitar encontrar um registro, caso seja necessário. Sugestão de modelo de planilha:

REGISTRO HOSPITALAR MULTICÊNTRICO NACIONAL COVID-19 NÚMERO DO CENTRO: XXXX							
Prontuário	Iniciais	DN	Data alta/óbito	Elegível?	Se não, motivo	ID no estudo	Nº automático Redcap

A seguir, são apresentadas orientações gerais sobre como proceder durante a avaliação dos prontuários. Estas orientações são essenciais para nortear a conduta do pesquisador durante a coleta de dados:

- Não realize nenhuma alteração nos registros (não insira novas informações e não apague informações já existentes).
- Em casos de coleta de dados em prontuário físico, entre em contato com o responsável pelo acervo/sistema de prontuários na instituição e agende os horários para a realização da coleta de dados com antecedência.
- Lembre-se de portar a carta de anuência da instituição em mãos, caso sejam exigidos esclarecimentos em relação ao seu acesso aos prontuários. Se coloque à disposição para sanar dúvidas relacionadas a execução do projeto na instituição.
- Para coleta de dados a partir do prontuário eletrônico, certifique-se que seu acesso esta ativo na instituição.

Orientações para coleta de dados

Número do formulário

É um número automático, atribuído pelo REDCap®. Caso um pesquisador da equipe de determinado centro preenche o REDCap® off-line e outro pesquisador preenche online, podem ser atribuídos os mesmos números de formulário, a princípio,

e no momento da importação dos dados off-line para online, a numeração do formulário pode ser alterada.

Numeração do centro

Cada centro de pesquisa terá um número de 4 dígitos correspondente (nº de centro). Certifique-se do número do seu centro antes de iniciar a coleta de dados. Qualquer dúvida, entre em contato com a equipe técnica do projeto.

Número de identificação (ID) no estudo

O número do paciente (ID do estudo) é um campo de sete dígitos que consiste no número do centro (4 dígitos) anexado por um identificador de paciente sequencial (3 dígitos): Exemplo: 1001001 é o primeiro número do sujeito do centro 1001.

Preenchimento do formulário

O formulário é dividido em três momentos de coleta:

- 1. Admissão hospitalar:** inclui identificação primária e história pregressa, avaliação clínica à admissão e exames complementares realizados em até 24 horas da admissão;
- 2. Internação:** inclui avaliação clínica no D3 e D5 de internação, exames complementares realizados após 24 horas da admissão (para exames laboratoriais, maior e menor valor; para radiografia de tórax e tomografia de tórax, primeiro exame realizado após 24 horas de admissão);
- 3. Alta hospitalar ou óbito:** terapêutica instituída, cuidados suportivos e desfechos.

Tipo de opção de resposta

- 1. Obrigatória:** variável deverá ser obrigatoriamente preenchida para todos os pacientes em todas as situações (se informação não disponível, usar “ND”).
- 2. Não obrigatória:** variável não obrigatória e que pode ser preenchido com uma ou mais opções ou ainda nenhuma opção de resposta. Sempre que possível, evitar deixar sem resposta, para a coordenação do projeto poder diferenciar ausência de resposta por esquecimento de informação não disponível (usar “ND”).
- 3. Informação personalizada:** variável com campo em texto livre, para ser preenchido conforme o detalhamento descrito em orientações para o preenchimento. Pode ser **obrigatória ou não obrigatória**.

4. Condicionada: variável estará disponível conforme resposta da questão anterior. Exemplo: ao selecionar “Sexo: feminino”, a variável “Gestante” ficará acessível, para especificar a condição da mulher. Pode ser **obrigatória** ou **não obrigatória**.

É importante preencher o formulário com o **máximo de informações possíveis**. Ao finalizar cada etapa do formulário, há uma pergunta sobre “*form status – complete?*”, com opções “*incomplete*”, “*unverified*” e “*complete*”. Após preencher todos os dados disponíveis, no fim do formulário, atualizar o status para “*complete*”. Caso não seja possível o preenchimento completo do formulário naquele momento, marcar “*incomplete*”. Caso seja necessário rever o formulário preenchido em outro momento, é possível marcar como “*unverified*”. Essa escolha irá determinar a cor atribuída a cada etapa do formulário em “*record home page*”, respectivamente, verde, vermelho e amarelo.

As variáveis são detalhadas a seguir:

1. Admissão hospitalar

Identificação primária			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
1	ID do estudo	Obrigatória	Preencher com os quatro dígitos referentes ao número do centro , seguidos de três dígitos , que representam o identificador do paciente na instituição, que deve ser sequencial
2	Iniciais do nome	Obrigatória	Preencher com as iniciais do nome e iniciais do segundo e último sobrenomes (ex. José Antonio da Silva, usar JAS, para nome e sobrenome)
3	Método de confirmação de COVID-19	Obrigatória	Selecionar uma das opções: RT-PCR ou sorologia
4	Prontuário	Obrigatória	Preencher o número de prontuário/registro do paciente no hospital
5	Data de nascimento	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou selecionar a data no calendário.
6	Sexo ao nascimento	Obrigatória	Selecionar uma das opções: feminino ou masculino

6.1	Gestante	Condicionada	Selecionar a opção sim ou não. Se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa.
6.2	Quantas semanas de gestação?	Informação personalizada	Informar o número de semanas. Se selecionado não no item anterior, ou se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa
7	Data da admissão	Obrigatória	Preencher com a data de admissão na instituição atual Se o paciente foi admitido por outro motivo e durante o curso da internação passa a desenvolver sintomas de COVID-19, os quais não estavam presentes à admissão, considerar a data do aparecimento dos sintomas como data da admissão e considerar exames dessa data. Contar D3 e D5 a partir dessa data. Colocar observação na planilha de controle (arquivo Excel).
7.1	Transferido de outro serviço?	Obrigatória	Selecionar a opção referente à situação do paciente, entre: 1 – Não; 2 - Unidade de pronto atendimento; 3 – Instituição hospitalar no mesmo município; 4 – Instituição hospitalar em outro município; 5 – Hospital de campanha; 6- Sem informação
8	Município de residência	Obrigatória	Preencher com município de origem do paciente
9	Profissional de saúde?	Obrigatória	Selecionar a opção sim ou não

História pregressa*			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
10	Sistema cardiovascular	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1-Hipertensão arterial; 2-Doença arterial coronariana; 3- Insuficiência cardíaca; 4- Fibrilação/flutter atrial; 5-AVC isquêmico; 6-Doença de Chagas; 7-Valvulopatia reumática; 8-Outras doenças cardiovasculares. Qual?; 9-Nenhuma doença relevante
10-1	Descreva outra doença cardiovascular	Condicionada	Ao selecionar a opção “outra doença cardiovascular”, especificar nesse item a doença apresentada. Se a opção “outra doença cardiovascular” não for selecionada, esse item não estará disponível.
11	Sistema respiratório	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1- Asma; 2- DPOC; 3- Fibrose pulmonar; 4- Nenhuma das anteriores.

12	Doença metabólica	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Diabetes Mellitus; 2 – Obesidade (IMC > 30kg/m ²); 3 - Nenhuma das anteriores.
13	Outras condições de saúde	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Cirrose; 2 – Doença psiquiátrica; 3 – Doença renal crônica; 4 – Doença reumatológica; 5 – Infecção pelo HIV; 6 – Neoplasia maligna; 7 – Pós-parto < 6 semanas; 8 – Transplante prévio; 9 – Outra condição de saúde relevante; 10 - Nenhuma condição relevante.
13.1	Tipo de neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de neoplasia entre: 1 – Hematológica; 2 – Órgãos sólidos; 3 – Sem informação.
13.2	Tipo de transplante	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Transplante prévio” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de transplante entre: 1 – Hematológico; 2 – Órgãos sólidos; 3 – Sem informação.
13.3	Descreva a outra condição de saúde relevante	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Outra – qual?” no item “Outras condições de saúde”, preencher o nome da condição relatada, em caso de doença relevante.
13.4	Necessidade de diálise previamente à COVID-19?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Doença renal crônica” no item “Outras condições de saúde”, informar se paciente fazia diálise previamente ao adoecimento por COVID-19
14	Relato de procedimento cirúrgico hospitalar nos últimos 90 dias?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
15	Medicamentos de uso contínuo ^a	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Anti-inflamatório não hormonal; 2 – Amiodarona; 3 – Anticoagulante oral; 4 – Betabloqueador; 5 – Bloqueador de canal de cálcio; 6 – Corticoide inalatório; 7 – Corticoide oral; 8 – Digitalico; 9 – Diurético de alça; 10 – Diurético poupador de potássio; 11 – Diurético tiazídico; 12 – Estatina; 13- Hipoglicemiante (não insulina); 14 – Imunossupressor; 15 – Inibidor de ECA ou BRA; 16 – Insulina; 17 – Outro: Qual?; 18 - Não faz uso de medicamentos
15.1	Descreva outro medicamento	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Outro: qual?” no item “Medicamentos de uso contínuo”, informar o nome do medicamento relatado.

16.	Hábitos de vida	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Drogas ilícitas; 2 – Etilismo; 3 – Tabagismo atual; 4 – Ex-tabagista; 5 – Nenhum dos anteriores.
-----	-----------------	-------------	--

* Para fins de **história pregressa**, considerar as seguintes definições:

Comorbidades

- **Sistema cardiovascular:**

- **Hipertensão arterial:** diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica relatado em prontuário e/ou uso de medicação hipertensiva, independente se tratamento regular ou irregular, se controlada ou não.
- **Doença arterial coronariana:** história de angioplastia prévia, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), infarto agudo do miocárdio ou angina.
- **Insuficiência cardíaca:** registro em prontuário de insuficiência cardíaca, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
- **Fibrilação atrial ou flutter atrial:** registro em prontuário de qualquer fibrilação atrial (paroxística ou permanente) ou flutter atrial.
- **AVC isquêmico:** história pregressa de isquemia cerebral registrada em prontuário

- **Sistema respiratório:**

- **Asma:** relato de asma ou “bronquite”, com sintomas prévios compatíveis na fase adulta, independente de uso de medicação de controle (exemplo: corticoide/LABA), em caso de adultos. No caso de pacientes pediátricos, considerar asma se já houve crise de asma ou “bronquite” em qualquer momento da infância.
- **DPOC:** relato de DPOC independente do uso de medicações inalatórias de controle, mas com fatores de risco compatíveis (Exemplo: tabagismo > 20 anos/maço, uso prolongado de fogão à lenha) OU pacientes com uso de medicação inalatória compatível com tratamento de DPOC (LABA, LAMA, ou combinação deles com associação ou não a corticoide inalatório) e fator de risco associado.
- **Fibrose pulmonar:** registro em prontuário.

- **Doenças metabólicas:**

- **Diabetes mellitus:** relato no prontuário de diabetes, de qualquer tipo, insulino requerente ou não insulino requerente.
- **Obesidade:** IMC > 30Kg/m².

- **Medicações de uso contínuo:** marcar as medicações que o paciente faz uso de

acordo com o prontuário. Se houver alguma medicação relevante não descrita, marcar “Outro: qual?” e descrever em “descreva outro medicamento”

- Hábitos de vida – informações de prontuário:
 - o Etilismo: relato em prontuário de etilismo, exceto se for reportado “etilismo social” ou quantidade de até duas bebidas padrões por dia: 2 latas de cerveja, duas doses de cachaça, duas taças de vinho, dois copos de whisky.
 - o Tabagismo atual e ex-tabagista: relato em prontuário, independente do tempo e quantidade;
 - o Uso de outras drogas ilícitas: registro em prontuário independentemente da quantidade.

“Com relação aos medicamentos, o quadro abaixo lista os principais exemplos de cada classe:

Classe	Medicamentos
Anti-inflamatórios não hormonais	Aceclofenaco, Ácido mefenâmico, Benzidamina, Celecoxibe, Cetoprofeno, Cetorolaco, Diacereína, Diclofenaco, Etodolaco, Etoricoxibe, Fenilbutazona, Flurbiprofeno, Glicosamina, Ibuprofeno, Indometacina, Lornoxicam, Meloxicam, Naproxeno, Nimesulida, Parecoxibe, Piroxicam, Tenoxicam.
Anticoagulante oral	Apixabana, Dabigatrana, Edoxabana, Rivaroxabana, Varfarina.
Betabloqueador	Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Sotalol.
Bloqueador de canal de cálcio	Anlodipino, Diltiazem, Felodipino, Lacidipino, Lercanidipino, Manidipino, Nifedipino, Nimodipino, Nitrendipino, Verapamil.
Corticoide oral	Betametasona, Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Deflazacort.
Corticoide inalatório	Beclometasona, Budesonida, Ciclesonida, Dexametasona, Fluticasona, Mometasona, Triancinolona.
Digitálico	Digoxina, Deslanosídeo.
Diurético de alça	Bumetanida, Furosemida.

Diurético poupador de potássio	Amilorida, Espironolactona.
Diurético tiazídico	Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida.
Estatina	Atorvastatina, Fluvastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Sinvastatina.
Hipoglicemiante (não insulina)	Acarbose, Alogliptina, Canagliflozina, Clorpropamida, Dapagliflozina, Dulaglutida, Empagliflozina, Glibenclamida, Gliclazida, Glimepirida, Linagliptina, Liraglutida, Lixisenatida, Metformina, Nateglinida, Pioglitazona, Repaglinida, Saxagliptina, Semaglutida, Sitagliptina, Vildagliptina.
Imunossupressor	Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Everolimos, Metotrexato, Micofenolato de Sódio, Micofenolato Mofetil, Sirolimos, Tacrolimos.
Inibidor da ECA	Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Trandolapril.
Bloqueador de Receptor de Angiotensina	Azilsartana Medoxomila, Candesartana, Irbesartana, Losartana, Olmesartana Medoxomila, Telmisartana, Valsartana.

Avaliação clínica – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
17	Data de início do primeiro sintoma	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou preencher a data no calendário
18	Manifestações clínicas	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Adinamia; 2 – Ageusia (perda de paladar); 3 – Anosmia (perda de olfato); 4 – Artralgia; 5 – Cefaleia; 6 – Coriza; 7 – Diarreia; 8 – Dispneia; 9 – Dor de garganta; 10 – Febre; 11 – Hemoptise; 12 – Hiporexia; 13 – Irritabilidade; 14 – Manifestações neurológicas; 15- Mialgia; 16 – Náusea/vômito; 17 – Rash cutâneo; 18 – Tosse produtiva; 19 – Tosse seca; 20– Assintomático; 21- Outras Se há registro de tosse, sem especificar se seca ou produtiva, marcar “outras” e especificar “tosse” no item 18.2.

18.1	Quais manifestações neurológicas?	Condicionada	Se assinalado “manifestações neurológicas” no item 18, descrever quais.
18.2	Quais outras manifestações?	Condicionada	Se assinalado “outras” no item 18, descrever quais.
19	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor do Glasgow do paciente à admissão. Preencher com ND se não disponível. Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15. Se paciente em sedação contínua, preencher com NA (não se aplica).
19.1	Estado/nível consciência	Condicionada	Se escala de coma de Glasgow não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1 – Alerta; 2 – Confuso; 3 – Desorientado; 4 – Sonolento; 5 – Torporoso; 6 – Coma. Se paciente em sedação contínua, marcar “coma”.
20	Pressão arterial sistólica	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg. Preencher com ND se não disponível.
20.1	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg. Preencher com ND se não disponível.
21	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva, preencher com o valor da pressão arterial média. Preencher com ND se não disponível.
22	Há uso de aminas vasoativas?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não no momento em que foi constada a pressão registrada nos itens anteriores.
23	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm. Preencher com ND se não disponível.
24	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm. Preencher com ND se não disponível.
25	Temperatura	Informação personalizada	Preencher com o valor da temperatura em °C. Preencher com ND se não disponível.
26	Saturação de O ₂	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O ₂ em %. Preencher com ND se não disponível.
26.1	Ar ambiente	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, de acordo com a oferta de O ₂ quando registrada a saturação do item anterior.
26.2	Cateter nasal (CN)	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente”, a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não
26.3	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por cateter nasal. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior. Preencher com ND se não disponível.
26.4	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente” e “cateter nasal”, a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.

26.5	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por máscara facial. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior. Preencher com ND se não disponível.
26.6	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente”, “cateter nasal” e “máscara facial”, a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
27	Há registro do escore SOFA?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não.
27.1	Qual o valor do SOFA	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção sim no item anterior, esse item se tornará disponível. Descrever o valor do escore SOFA.
28	Há registro do escore SAPS-3?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não.
28.1	Qual o valor do SAPS-3	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor do escore SAPS-3, em caso de ausência de valor de SOFA. O item estará disponível caso seja marcado “não” para “há descrição de escore SOFA”.

Achados laboratoriais – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
29	Hemoglobina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de hemoglobina no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
30	Leucócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto do global de leucócitos no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
31	Neutrófilos (cels/mm ³)	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de neutrófilos no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
32	Bastonetes (cels/mm ³)	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de bastonetes no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
33	Linfócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de linfócitos no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
34	Plaquetas (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de plaquetas no hemograma da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
35	Albumina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor da albumina no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
36	Bilirrubina total (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina total no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.

37	Bilirrubina direta (mg/dL)	Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina direta no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
38	BNP (pg/ml)	Informação personalizada	Informar o valor de BNP no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
39	Cálcio iônico (mg/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de cálcio iônico no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
40	Creatinina (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de creatinina no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
41	Creatinofosfoquinase (CPK – U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da CPK no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
42	D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de D-dímero no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
43	Ferritina (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ferritina no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
44	Fibrinogênio (g/L)	Informação personalizada	Informar o valor de fibrinogênio no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
45	Lactato	Obrigatório	Preencher se o lactato é 1 – Arterial; 2 – Venoso; 3 – Não se aplica, se o exame não foi realizado
46	Valor Lactato	Informação personalizada	Informar o valor de lactato no exame de admissão hospitalar do paciente. Esse item não será exibido caso a opção “Não se aplica” foi selecionada.
47	Unidade lactato	Informação personalizada	Informar a medida de lactato registrado no item anterior (mmol/L ou mg/dL) usada no exame de admissão hospitalar do paciente.
48	Lactato desidrogenase (LDH) (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de LDH no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
49	NT-pro-BNP (pg/mL)	Informação personalizada	Informar o valor de NT-pro-BNP no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
50	PCR (mg/L)	Informação personalizada	Informar o valor de PCR no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
51	Procalcitonina (ng/ml)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de procalcitonina no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher ND se o exame não estiver disponível.
52	Potássio (mmoL)	Informação personalizada	Informar o valor de potássio no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
53	PTTa (segundos) / controle	Informação personalizada	Informar o valor de PTTa no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
54	RNI	Informação personalizada	Informar o valor de RNI no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.

55	Sódio (mmoL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de sódio no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
56	TGO/AST (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGO/AST no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
57	TGP/ALT (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGP/ALT no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
58	Troponina	Informação personalizada	Informar o valor de troponina no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
59	Ureia (mg/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de ureia no exame de admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
60	pH	Informação personalizada	Informar o valor de pH no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
60.1	pCO ₂ arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
60.2	pO ₂ arterial	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de pO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
60.3	HCO ₃ ⁻	Informação personalizada	Informar o valor de HCO ₃ ⁻ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
60.4	FiO ₂ (no momento da coleta da gasometria)*	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de FiO ₂ no momento da coleta do exame de gasometria arterial da admissão hospitalar do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível. Este dado é essencial ao cálculo da relação PaO₂/FiO₂, portanto, é muito importante tentar obtê-lo.

* Caso o paciente não esteja em ventilação mecânica, foi convencionado o uso das seguintes estimativas para FiO₂:

Dispositivo	Fluxo (L/min)	FiO ₂ aproximada a ser usada no formulário de coleta
Nenhum – ar ambiente	0	0,21
Cânula nasal	1	0,24
	2	0,28
	3	0,32
	4	0,36

	5	0,40
	6	0,44
Máscara simples	5	0,40
	6	0,50
	7	0,60
Máscara com reservatório não reinalante	6	0,60
	7	0,70
	8-9	0,80
	10-15	0,95

Achados eletrocardiográficos – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
61	ECG realizado dentro de 24h da admissão?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
62	Intervalo QT (ms)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor do intervalo QT no exame de ECG.
62.1	Intervalo QTc (ms) (registrar se não houver QT medido registrado em prontuário, apenas QTc)	Condicionada/ Informação personalizada	Informar o intervalo QT corrigido (QTc) apenas se não houver intervalo QT medido registrado e se houver o QTc registrado.
63	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da frequência cardíaca no exame de ECG.
64	Ritmo	Obrigatória/ Condicionada	Selecionar o ritmo cardíaco no exame de ECG, entre: 1 – Fibrilação/Flutter atrial; 2 – Marcapasso; 3 – Ritmo atrial multifocal; 4 - Sinusal; 5 – Taquicardia SV; 6 – TV monomórfica; 7 – TV polimórfica; 8- Outro.
65	Alterações	Obrigatória/ Condicionada	Selecionar a(s) alteração(ões) presentes no exame de ECG, entre: 1 – Alterações primárias da repolarização; 2 – Bloqueio de ramo direito; 3 – Bloqueio de ramo esquerdo; 4 – BAV 1º grau; 5 – BAV 2º grau; 3 – BAVT; 4 – Hemibloqueio anterior esquerdo; 5 – Onda Q patológica; 6 – Sobrecarga de VE com alteração em ST-T; 7-Nenhuma das anteriores

Achados radiológicos – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
66	Radiografia de tórax realizada dentro de 24h?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
66.1	Achados na radiografia de tórax	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “sim” no item anterior, selecionar a(s) opção(ões) referentes aos achados na radiografia de tórax (aceita respostas múltiplas): 1- Atelectasia; 2- Cavitação; 3- Espessamento pleural; 4- Infiltrado intersticial difuso; 5- Infiltrado intersticial focal; 6- Opacidade em vidro fosco bilateral; 7- Opacidade em vidro fosco unilateral; 8- Opacidade em vidro fosco central; 9- Opacidade em vidro fosco periférica; 10- Pneumotórax; 11- Nenhum dos anteriores. Se radiografia realizada, porém não há laudo e nem relato da interpretação do exame em prontuário: - Se coletador médico, avaliar o exame e marcar o resultado conforme análise. Colocar uma observação na planilha de controle do centro. Colocar observação na planilha de controle do centro de interpretação pelo coletador. - Se coletador não médico, deixar essa variável em branco.
66.2	Laudo do RX feito por médico radiologista?	Obrigatória/ Condicionada	Preencher com a opção sim ou não.
67	Tomografia de tórax realizada dentro de 24h da admissão?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não. Se paciente transferido de outro serviço e tenha feito tomografia de tórax no serviço da primeira admissão, essa tomografia pode ser considerada. Colocar observação na planilha de controle do centro que a tomografia não foi realizada no hospital atual.
67.1	Achados na tomografia de tórax	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “sim” no item anterior, selecionar a(s) opção(ões) referentes aos achados na tomografia de tórax (aceita respostas múltiplas): 1- Atelectasia; 2- Cavitação; 3-Consolidação; 4- Derrame pleural; 5- Espessamento vascular; 6- Nódulo com halo em vidro fosco; 7- Padrão em vidro fosco unilateral; 8- Padrão em vidro fosco bilateral; 9- Padrão em vidro fosco central; 10- Padrão em vidro fosco periférico; 11- Pavimentação em mosaico; 12- Sinal do halo invertido; 13- Nenhum dos anteriores.

67.2	Houve acometimento em > 25% do parênquima pulmonar em TC de tórax?	Obrigatória/ Condicionada	Preencher com a opção sim, não ou “sem informação e coletador não médico”. Se não houver registro em prontuário da porcentagem do parênquima pulmonar acometido e o coletador for médico, verificar se pela avaliação visual da imagem há acometimento de pelo menos 25% do parênquima pulmonar. Registrar observação na planilha de controle que essa informação foi avaliada pelo coletador. Se não houver registro da porcentagem e o coletador não for médico, marcar “sem informação e coletador não médico”.
67.3	Laudo da TC feito por médico radiologista?	Obrigatória/ Condicionada	Preencher com a opção sim ou não.
68	Ecocardiograma realizado dentro de 24h da admissão	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não.
68.1	FEVE (%)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informe o valor da fração de ejeção (FEVE) no ecocardiograma.
68.2	Alteração segmentar	Obrigatória/ Condicionada	Se preenchido o item “Ecocardiograma” como sim, selecione uma das opções: sim ou não.
68.3	Tipo de alteração segmentar	Obrigatória/ Condicionada	Se preenchido o item anterior como sim, selecione o tipo de alteração segmentar presente no ecocardiograma: 1 – Acinesia; 2 – Discinesia; 3 – Hipocinesia.

2. Internação hospitalar

Avaliação clínica – Internação (avaliação clínica no D3 da internação) Se houve alta antes do D3, deixar formulário em branco e salvar como completo			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
69	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor do Glasgow do paciente no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível. Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15. Se paciente em sedação contínua, preencher com NA (não se aplica).
69.1	Estado/Nível de consciência	Condicionada	Se escala de coma de Glasgow no D3 de internação não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1 – Alerta; 2 – Confuso; 3 – Desorientado; 4 – Sonolento; 5 – Torporoso; 6 – Coma. Se paciente em sedação contínua, marcar “coma”.

70	Pressão arterial sistólica	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
70.1	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
71	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva, preencher com o valor da pressão arterial média. Preencher com ND se não disponível.
72	Frequência cardíaca	Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
73	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
74	Saturação de O ₂	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O ₂ em % no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
75	Ar ambiente	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação.
75.1	Cateter nasal	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item 'Ar ambiente', a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação
75.2	Fluxo	Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por cateter nasal, no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
75.3	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente" e "cateter nasal", a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação.
75.4	Fluxo	Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por máscara facial, no D3 de internação. Preencher com ND se não disponível.
75.5	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente", "cateter nasal" e "máscara facial", a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação
76	Há registro do score de SOFA no D3?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação.
76.1	Qual o valor descrito?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção sim no item anterior, informar o valor do score SOFA no D3 de internação.
77	Há registro do score SAPS-3 no D3?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D3 de internação.

77.1	SAPS-3	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção sim no item anterior, informar o valor do escore SAPS-3, no D3 de internação. O item estará disponível caso seja marcado “não” para “há descrição de escore SOFA”.
------	--------	---	---

Avaliação Clínica – Internação (avaliação clínica no D5 da internação)			
Se houve alta antes do D5, deixar formulário em branco e salvar como completo			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
78	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor do Glasgow do paciente no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível. Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15. Se paciente em sedação contínua, preencher com NA (não se aplica).
78.1	Estado/Nível de consciência	Condicionada	Se escala de coma de Glasgow no D5 de internação não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1 – Alerta; 2 – Confuso; 3 – Desorientado; 4 – Sonolento; 5 – Torporoso; 6 – Coma. Se paciente em sedação contínua, marcar “coma”.
79	Pressão arterial sistólica	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
79.1	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
80	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva, preencher com o valor da pressão arterial média. Preencher com ND se não disponível.
81	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
82	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
83	Saturação de O ₂	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O ₂ em % no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
84	Ar ambiente	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação

84.1	Cateter nasal	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item 'Ar ambiente', a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação
84.2	Fluxo	Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por cateter nasal, no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
84.3	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente" e "cateter nasal", a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação.
84.4	Fluxo	Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por máscara facial, no D5 de internação. Preencher com ND se não disponível.
84.5	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item "Ar ambiente", "cateter nasal" e "máscara facial", a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação.
85	Há registro do escore de SOFA no D5?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação.
85.1	Qual o valor descrito?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção sim no item anterior, informar o valor do escore SOFA, no D5 de internação.
86	Há registro do escore SAPS-3 no D5?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, no D5 de internação.
86.1	SAPS-3	Obrigatória/ Condicionada	Informar o valor do escore SAPS-3, no D5 de internação. O item estará disponível caso seja marcado "não" para "há descrição de escore SOFA".

Achados laboratoriais – Internação			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
Anotar o valor mínimo e valor máximo dos exames abaixo durante a internação			
88	Hemoglobina (g/dL) – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o menor valor absoluto de hemoglobina no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data hemoglobina (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor absoluto de hemoglobina no hemograma durante a internação do paciente.*

89	Hemoglobina (g/dL) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o maior valor absoluto de hemoglobina no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data hemoglobina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor absoluto de hemoglobina no hemograma durante a internação do paciente.*
90	Leucócitos (cels/mm ³) – valor mínimo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o menor valor absoluto de leucócitos no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
91	Neutrófilos(cels/mm ³) – valor mínimo (mesmo exame que menor contagem de leucócitos)	Informação personalizada	Informar o menor valor absoluto de neutrófilos no mesmo hemograma que foi obtido menor valor absoluto de leucócitos durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data leucócitos (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor absoluto de leucócitos no hemograma durante a internação do paciente.*
92	Leucócitos (cels/mm ³) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o maior valor absoluto de leucócitos no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
93	Neutrófilos (cels/mm ³) – valor máximo (mesmo exame que maior contagem de leucócitos)	Informação personalizada	Informar maior o valor absoluto de neutrófilos no mesmo hemograma que foi obtido maior valor absoluto de leucócitos durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data leucócitos (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor absoluto de leucócitos no hemograma durante a internação do paciente.*
94	Bastonetes (cels/mm ³)– valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor absoluto máximo de bastonetes no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível. Avaliar o valor máximo de bastonetes, independente das outras variáveis do hemograma.
	Data bastonetes (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor absoluto de bastonetes no hemograma durante a internação do paciente.*
95	Linfócitos (cels/mm ³) – valor mínimo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto mínimo de linfócitos no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível. Avaliar o valor mínimo de linfócitos, independente das outras variáveis do hemograma.
	Data linfócitos (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor absoluto de linfócitos no hemograma durante a internação do paciente.*
96	Linfócitos (cels/mm ³) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor absoluto máximo de linfócitos no hemograma durante a internação do paciente.

			Preencher com ND se o exame não estiver disponível. Avaliar o valor máximo de linfócitos, independente das outras variáveis do hemograma.
	Data linfócitos (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor absoluto de linfócitos no hemograma durante a internação do paciente.*
97	Plaquetas (cels/mm ³) – valor mínimo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor mínimo de plaquetas no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data plaquetas (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor absoluto de plaquetas no hemograma durante a internação do paciente.*
98	Plaquetas (cels/mm ³) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor máximo de plaquetas no hemograma durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data plaquetas (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor absoluto de plaquetas no hemograma durante a internação do paciente.*
99	Cálcio iônico (mg/dL) – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor mínimo de cálcio iônico no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data cálcio (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de cálcio iônico durante a internação do paciente.*
100	Cálcio iônico (mg/dL) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o maior valor de cálcio iônico no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data cálcio (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de cálcio iônico durante a internação do paciente.*
101	Potássio (mmoL/L) – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o menor valor de potássio no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data potássio (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de potássio durante a internação do paciente.*
102	Potássio (mmoL/L) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o maior valor de potássio no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data potássio (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de potássio durante a internação do paciente.*
103	Sódio (mmoL/L) – valor mínimo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor mínimo de sódio no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data sódio (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de sódio durante a internação do paciente.*
104	Sódio (mmoL/L) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor máximo de sódio no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data sódio (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de sódio durante a internação do paciente.*

105	Troponina – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor mínimo de troponina no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data troponina (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de troponina durante a internação do paciente.*
106	Troponina – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de troponina no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data troponina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de troponina durante a internação do paciente.*
Anotar APENAS valor máximo dos exames abaixo durante a internação			
107	Bilirrubina total (mg/dL) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo da bilirrubina total no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
107.1	Bilirrubina direta (mg/dL) – valor máximo (do mesmo exame que bilirrubina total)	Informação personalizada	Informar o valor máximo da bilirrubina direta no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível. Utilizar como referência o mesmo exame em que se obteve o valor máximo de bilirrubina total.
	Data bilirrubina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de bilirrubina durante a internação do paciente.*
108	BNP – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de BNP no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data BNP (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de BNP durante a internação do paciente.*
108.1	NT-pro-BNP – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor máximo de NT-pro-BNP no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data NT-pro-BNP (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de NT-pro-BNP durante a internação do paciente.*
109	Creatinina (mg/dL) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de creatinina no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data creatinina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de creatinina durante a internação do paciente.*
110	Creatinofosfoquinase (CPK - U/L) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de CPK no exame da admissão hospitalar do paciente. Preencher ND se o exame não estiver disponível.
	Data CPK (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de CPK durante a internação do paciente.*
111	D-dímero (ng/mL) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de D-dímero no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.

	Data D-dímero (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de D-dímero durante a internação do paciente.*
112	Ferritina (ng/mL) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de ferritina no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data ferritina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de ferritina durante a internação do paciente.*
113	Lactato (mmol/L) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de lactato no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data lactato (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de lactato durante a internação do paciente.*
113.1	Lactato (mmol/L) – meio	Obrigatória	Preencher se o lactato com valor máximo coletado é: 1 – Arterial; 2 – Venoso. 3 – Não se aplica, se o exame não foi realizado
113.2	Lactato (mmol/L) – unidade	Obrigatória	Preencher se o lactato com valor máximo coletado está na unidade: 1 – mg/dL; 2 – mmol/L; 3 – Não se aplica, se o exame não foi realizado.
114	Lactato desidrogenase (LDH) (U/L) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de LDH no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data LDH (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de LDH durante a internação do paciente.*
115	PCR (mg/L) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor máximo de PCR no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data PCR (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de PCR durante a internação do paciente.*
116	Procalcitonina – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de procalcitonina no exame da admissão hospitalar do paciente. Preencher ND se o exame não estiver disponível.
	Data procalcitonina (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de procalcitonina durante a internação do paciente.*
117	PTTa (segundos) / controle – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de PTTa no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data PTTa (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de PTTa durante a internação do paciente.*
118	RNI – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de RNI no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data RNI (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de RNI durante a internação do paciente.*
119	TGO/AST (U/L) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de TGO/AST no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data TGO/AST (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de TGO/AST durante a internação do paciente.*
120	TGP/ALT (U/L) – valor máximo	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de TGP/ALT no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.

	Data TGP/ALT (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de TGP/ALT durante a internação do paciente.*
121	Ureia (mg/dL) – valor máximo	Informação personalizada	Informar o valor máximo de ureia no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data ureia (max)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com maior valor de ureia durante a internação do paciente.*
Anotar APENAS valor mínimo dos exames abaixo durante a internação			
122	Albumina (g/dL) – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor mínimo da albumina no exame durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data albumina (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de albumina durante a internação do paciente.*
123	pO ₂ arterial – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor mínimo de pO ₂ no exame de gasometria arterial durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data pO ₂ (min)	Informação personalizada	Informar a data da coleta do exame com menor valor de pO ₂ arterial durante a internação do paciente.*
123.1	FiO ₂ relacionado ao PaO ₂ – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor mínimo de FiO ₂ no momento da coleta do exame de gasometria arterial com o menor pO ₂ durante a internação do paciente. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
123.2	pH – valor mínimo	Obrigatória/Informação personalizada	Informar o valor mínimo de pH encontrado em exames de gasometria arterial durante internção. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
123.3	pCO ₂ arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO ₂ . Utilizar como referência o mesmo exame em que se obteve o valor mínimo de pH. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
123.4	HCO ₃ – valor mínimo	Informação personalizada	Informar o valor de HCO ₃ . Utilizar como referência o mesmo exame em que se obteve o valor mínimo de pH. Preencher com ND se o exame não estiver disponível.
	Data gasometria	Informação personalizada	Data da coleta de gasometria com menor valor de pH*
124	Há confirmação laboratorial de coinfeção com dengue?	Obrigatório	Preencher com a opção sim ou não.
124.1	Descreva o método de confirmação	Condicionada	Se preenchido o item anterior como sim, selecione o método de confirmação da infecção por dengue: 1 – teste rápido; 2 – sorologia.

* Se mesmo valor em duas datas, considerar a primeira data, excetuando-se exame da admissão, que já são coletados.

Para exames nos quais é solicitado valor máximo e mínimo, se paciente tem somente um exame disponível, repetir o resultado nos campos máximo e mínimo.

Achados radiológicos – Internação (1º exame após as primeiras 24h de internação)			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
125	Realizou radiografia de tórax após 24h admissão?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
125.1	Achados na radiografia de tórax	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “sim” no item anterior, selecionar a(s) opção(ões) referentes aos achados na radiografia de tórax (aceita respostas múltiplas): 1- Atelectasia; 2- Cavitação; 3- Espessamento pleural; 4- Infiltrado intersticial difuso; 5- Infiltrado intersticial focal; 6- Opacidade em vidro fosco bilateral; 7- Opacidade em vidro fosco unilateral; 8- Opacidade em vidro fosco central; 9- Opacidade em vidro fosco periférica; 10- Pneumotórax; 11- Nenhum dos anteriores. Se radiografia realizada, porém não há laudo e nem relato da interpretação do exame em prontuário: - Se coletador médico, avaliar o exame e marcar o resultado conforme análise. Colocar observação na planilha de controle do centro de interpretação pelo coletador. - Se coletador não médico, deixar essa variável em branco.
125.2	Laudo do RX feito por médico radiologista?	Obrigatório/ Condicionada	Preencher com a opção sim ou não.
126	Realizou TC de tórax após 24h admissão?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
126.1	Achados na tomografia de tórax	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “sim” no item anterior, selecionar a(s) opção(ões) referentes aos achados na tomografia de tórax (aceita respostas múltiplas): 1- Atelectasia; 2- Cavitação; 3-Consolidação; 4- Derrame pleural; 5- Espessamento vascular; 6- Nódulo com halo em vidro fosco; 7- Padrão em vidro fosco unilateral; 8- Padrão em vidro fosco bilateral; 9- Padrão em vidro fosco central; 10- Padrão em vidro fosco periférico; 11- Pavimentação em mosaico; 12- Sinal do halo invertido; 13- Nenhum dos anteriores.

126.2	Houve acometimento em > 25% do parênquima pulmonar em TC de tórax?	Obrigatória/ Condicionada	Se “sim” em “Tomografia de tórax realizada”, preencher com a opção sim, não ou “Sem informação e coletador não médico” Se não houver registro em prontuário da porcentagem do parênquima pulmonar acometido e o coletador for médico, verificar se pela avaliação visual da imagem há acometimento de pelo menos 25% do parênquima pulmonar. Registrar observação na planilha de controle que essa informação foi avaliada pelo coletador. Se não houver registro da porcentagem e o coletador não for médico, marcar “sem informação e coletador não médico”.
126.3	Laudo da TC feito por médico radiologista?	Obrigatória/ Condicionada	Se “sim” em “Tomografia de tórax realizada”, preencher com a opção sim ou não.

127	Realizou ecocardiograma após 24h da admissão?	Obrigatória	Preencher com a opção sim, não ou “sem informação e coletador não médico”.
127.1	Fração de ejeção (%)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se preenchido o item anterior como sim, informe o valor da fração de ejeção (FEVE) no ecocardiograma.
127.2	Alteração segmentar	Obrigatória/ Condicionada	Se preenchido o item “Ecocardiograma” como sim, selecione uma das opções: sim ou não
127.3	Tipo de alteração segmentar	Obrigatória/ Condicionada	Se preenchido o item anterior como sim, selecione o tipo de alteração segmentar presente no ecocardiograma: 1 – Acinesia; 2 – Discinesia; 3 – Hipocinesia.

Intervenção terapêutica			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
128	Terapias utilizadas durante a internação	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação (aceita respostas múltiplas): 1 – Antiarrítmico; 2 – Antibiótico (exceto Azitromicina e Claritromicina); 3 – Anticoagulante; 4 – Antifúngico; 5 – Anti- inflamatórios não esteroidais; 6 – Corticoterapia; 7 – Estatina; 8- Oseltamivir; 9- Nenhuma das anteriores.
128.1	Qual anticoagulante?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Anticoagulante” no item 128, Selecionar a opção referente a qual anticoagulante foi utilizado: 1 – Heparina não fracionada; 2 – Heparina de baixo peso molecular; 3 – Fondaparinux; 4- Varfarina; 5- Outros.
128.2	Dose Heparina não fracionada*	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica
128.3	Data de início Heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.4	Data de término Heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.5	Dose Heparina baixo peso molecular ^a	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica
128.6	Data de início Heparina baixo peso molecular	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.7	Data de término Heparina baixo peso molecular	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.

128.8	Dose Fondaparinux [†]	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica
128.9	Data de início Fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.10	Data de término Fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.11	Data de início Varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.12	Data de término Varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.13	Qual outro anticoagulante?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, descreva qual outro anticoagulante.
128.14	Data de início outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.15	Data de término outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.16	Qual corticoide?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “corticoide” no item 128, marcar se o corticoide usado foi: 1-Dexametasona, 2-Outro corticoide
128.17	Dose de dexametasona?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “dexametasona” no item 128.16, marcar se a dose foi: 1-6mg/dia, 2-Outra dose.
128.18	Outra dose de dexametasona. Qual (mg)?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada “outra dose” no item 128.17, preencher com a dose de dexametasona em miligramas (apenas números).
128.19	Data de início do corticoide	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” no item 128, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
128.20	Data de término do corticoide	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” no item 128, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
129	Terapêutica instituída específica para COVID-19	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação (aceita respostas múltiplas): 1 – Azitromicina; 2 – Claritromicina; 3-Cloroquina; 4 – Favipiravir; 5 – Hidroxicloroquina; 6 – Interferon; 7 – Imunoglobulina; 8 – Plasma convalescente; 9 – Remdesivir; 10 – Ritonavir/Lopinavir; 11 – Sarilumab; 12 – Tocilizumab; 13 – Umifenovir (Arbidol); 14 – Outro. Qual?; 15-Nenhuma.
129.1	Dose utilizada de cloroquina	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Cloroquina” no item anterior, selecione a dose utilizada: 1 – 450mg de 12/12h no 1º dia + 450mg de 24/24h; 2 – 500mg de 12/12h no 1º dia + 250mg de 12/12h; 3 – Outra dose. Qual?

129.2	Tempo de uso (em dias)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Cloroquina” no item 129, descrever o tempo em que a cloroquina foi utilizada no paciente (em dias).
129.3	Descreva outra dose utilizada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “Outra dose” em “Dose utilizada de Cloroquina”, descreva qual foi a dose utilizada.
129.4	Houve efeitos adversos associados à cloroquina/hidroxicloroquina?	Obrigatória/ Condicionada	Preencher com a opção sim ou não em relação à efeitos adversos associados ao uso da cloroquina/hidroxicloroquina.
129.5	Efeitos adversos associados ao uso da cloroquina/hidroxicloroquina	Obrigatória/ Condicionada	Marcar quais efeitos adversos apresentados pelo paciente: 1, Alargamento do intervalo QT; 2, Disfunção cardíaca não isquêmica; 3, Fibrilação/ flutter atrial; 4, Miopatia; 5, Neuropatia; 6, Sintomas gastrointestinais; 7, Taquicardia supraventricular (exceto FA/Flutter); 8, Taquicardia ventricular monomórfica; 9, Taquicardia ventricular polimórfica; 10, Outras.
129.6	Outros efeitos adversos relatados?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado a opção ‘Outras’ no item anterior, descreva outros s efeitos adversos associados ao uso da Cloroquina/hidroxicloroquina.
129.7	Houve suspensão da cloroquina/hidroxicloroquina por efeito adverso?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
129.8	Dose utilizada da hidroxicloroquina	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado a opção “Hidroxicloroquina” em “Terapêutica instituída específica para COVID-19”, selecione a dose utilizada: 1 - 400mg de 12/12h no 1º dia + 200mg de 8/8h; 2 - 400mg de 12/12h no 1º dia + 200mg de 12/12h; 3 – 400mg de 24/24h; 4 – 200mg de 8/8h; 5 – Outra dose. Qual?
129.9	Descreva outra dose utilizada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “Outra dose” no item anterior, descreva qual foi a dose utilizada.
129.10	Tempo de uso (em dias)	Obrigatória/ Informação personalizada	Descrever o tempo em que a Hidroxicloroquina foi utilizada no paciente (em dias).
129.11	Descreva outra terapêutica utilizada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Outra – qual?” em “Terapia específica para COVID-19”, descreva a outra terapêutica utilizada.
130	Cuidados suportivos	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes aos cuidados suportivos realizados durante todo o período da internação: 1- Aminas vasoativas; 2 – ECMO; 3 – Posição prona; 4 – Ressuscitação volêmica; 5 – Ventilação mecânica não invasiva; 6 – Nenhum dos anteriores.
131	Definição de cuidados paliativos para o paciente	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.

*** Dose de heparina não fracionada (HNF): São consideradas doses profiláticas**

HNF 5.000UI subcutânea (SC) de 12/12h ou de 8/8h. A dose **terapêutica**, em geral, é administrada de acordo com o peso do paciente, em bomba de infusão contínua, com monitoramento do PTTa. Excepcionalmente, há dose terapêutica de 320UI/Kg de peso ataque e 250IU/Kg de peso de 12/12h SC, sem monitoramento do PTTa.

^a **Dose de heparina de baixo peso molecular:** São exemplos de dose **profilática**: enoxaparina 40mg SC 24/24h ou dalteparina 5000UI 24/24h. São exemplos de dose **terapêutica**: enoxaparina 1mg/Kg de peso SC 12/12h ou 1,5mg/Kg de peso 24/24 horas; dalteparina 200UI/Kg SC 24/24 horas. A dose terapêutica pode sofrer ajuste se há insuficiência renal.

ⁱ **Dose de fondaparinux:** a dose profilática de fondaparinux é 2,5mg SC 24/24 horas. A dose terapêutica depende do peso, sendo 5mg se <50Kg, 7,5mg se 50-100Kg, 10mg se >100Kg, SC, 24/24h.

3. Alta/óbito

Desfechos			
	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
132	Data alta hospitalar/óbito/transferência	Obrigatória	Preencher com a data de alta hospitalar do paciente ou do óbito no formato DD/MM/YYYY.
132.1	Houve transferência para outra instituição?	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a transferência a outra instituição.
132.2	Qual instituição	Obrigatória/ Condicional	Se a resposta for sim no item anterior, descrever a instituição de transferência.
133	Houve admissão no CTI?	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a admissão paciente em CTI.
133.1	Data da admissão no CTI	Obrigatória/ Informação personalizada	Se a resposta for sim ao item anterior, preencher com data de admissão do paciente no CTI no formato DD/MM/YYYY.
133.2	Data da alta do CTI	Obrigatória/ Informação personalizada	Se a resposta for sim ao item 142, preencher com a data em que o paciente obteve alta do CTI no formato DD/MM/YYYY. Se óbito no CTI, preencher com a data do óbito.
134	Houve necessidade de ventilação mecânica?*	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de ventilação mecânica.

	Data da intubação	Condicionada	A variável estará disponível caso tenha sido marcado “não” nas variáveis “Necessidade de diálise previamente à COVID-19?” e “Definição de cuidados paliativos para o paciente” e “sim” na a variável “Houve necessidade de ventilação mecânica?”. Preencher com a data da primeira intubação.
134.1	Tempo de ventilação mecânica (dias)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se a resposta for sim em relação ao item anterior, preencher com a quantidade de dias que o paciente permaneceu em ventilação mecânica.
134.2	Houve falência de extubação ^a	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a falência de extubação.
135	Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)? ^f	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de diálise durante internação.
135.1	Data da primeira diálise	Condicionada	A variável estará disponível caso tenha sido marcado “não” nas variáveis “Necessidade de diálise previamente à COVID-19?” e “Definição de cuidados paliativos para o paciente” e “sim” na variável “Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)?”. Preencher com a data da primeira sessão de hemodiálise.
136	Intercorrências durante internação? ^g	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes aos cuidados suportivos realizados durante todo o período da internação (aceita respostas múltiplas): 1 – Choque séptico; 2 – Coagulação intravascular disseminada; 3 – IC aguda (nova ou crônica descompensada); 4 – Infecção nosocomial; 5 – Infarto agudo do miocárdio; 6 – Miocardite; 7 – Hemorragia; 8 – Hiperglicemia; 9 – Síndrome de angústia respiratória do adulto; 10 – Trombose vascular; 11 – Outra; 12 – Nenhuma.
136.1	Qual o sítio da hemorragia?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, preencher o sítio da hemorragia.
136.2	Qual a gravidade da hemorragia? ^g	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente à gravidade da hemorragia: 1 – Grave; 2 – Não grave, clinicamente relevante; 3 – Não grave. ^g
136.3	Qual tipo de evento tromboembólico?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Trombose vascular” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente ao tipo de evento tromboembólico: 1 – TVP; 2 – TEP; 3 – Trombose arterial.
136.4	Qual outra complicação?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Outra” em “Intercorrências durante a internação”, descrever a outra complicação apresentada.
137	Houve evolução para parada cardiorrespiratória? ^e	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
137.1	Houve realização de ressuscitação cardiovascular?	Obrigatória/ Condicionada	Marcar a opção apropriada: 1-Sim; 2- Não; 3-Não descrito.

138	Óbito	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
-----	-------	-------------	-----------------------------------

* **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica

^a **Falência de extubação:** registro em prontuário de falência no procedimento de extubação.

^f **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).

^T Considere a seguinte definição para as intercorrências durante a internação:

1. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminas e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.
2. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou score proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ≥ 5 , que será calculado automaticamente a partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.
3. **Insuficiência cardíaca aguda:** nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
4. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
5. **Infarto agudo do miocárdio:** registro em prontuário de infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo.
6. **Miocardite:** diagnóstico de miocardite registrado em prontuário
7. **Hemorragia:** registro em prontuário de complicação(ões) hemorrágica(s), que pode(m) ser classificada(s) como (variável 146.2):
 - **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitônio, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina;

choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.

- **Hemorragia não grave, clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.
 - **Hemorragia não grave:** não atende nenhum critério anterior.
8. **Hiperglicemia:** glicemia mesmo capilar maior que 180mg/dL registrada em prontuário.
 9. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação $pO_2/FiO_2 < 200$ em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar.
 10. **Trombose vascular:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).

€**Parada cardiorrespiratória:** registro em prontuário, independente do ritmo de parada.

Desfechos eletrocardiográficos			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
139	Houve alteração eletrocardiográfica durante a internação?*	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
139.1	Alterações do ritmo?	Obrigatória/ Condicionada	Se “sim” no item anterior, selecionar a(s) opção(ões) referentes às alterações do ritmo eletrocardiográficos presentes durante a internação, entre: 1 – Fibrilação/flutter atrial; 2 – Marcapasso; 3 – Ritmo atrial multifocal; 4 – Taquicardia supraventricular; 5 – Taquicardia ventricular monomórfica; 6 – Taquicardia ventricular polimórfica; 7 – Extrassístolia supraventricular; 8 – Extrassístolia ventricular; 9 – Não houve alteração de ritmo.
139.2	Outras alterações eletrocardiográficas?	Obrigatória/ Condicionada	Se “sim” no item “Houve alteração eletrocardiográfica durante a internação”, selecionar a(s) opção(ões) referentes às alterações eletrocardiográficas presentes durante a internação, entre: 1 – Alargamento do intervalo QT; 2 – Alterações primárias da repolarização; 3 – Bloqueio de ramo direito; 4 – Bloqueio de ramo esquerdo; 5 – BAV 1º grau; 6 – BAV 2º grau; 7 – BAVT; 8 – Hemibloqueio anterior esquerdo; 9 – Ondas Q patológicas; 10 – Sobrecarga de VE com alteração de ST-T; 11 – Outra; 12 – Não houve alterações.
139.3	Descreva outra alteração eletrocardiográfica	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “outra” no item anterior, descreva a alteração eletrocardiográfica encontrada.

ANEXO E - Manual de orientações para coleta de dados - 2ª fase

Universidade Federal de Minas Gerais

Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)

MANUAL DE ORIENTAÇÕES PARA COLETA DE DADOS

Coordenação do projeto:

Profa Dra. Milena Soriano Marcolino, Universidade Federal de Minas Gerais

Confecção do manual:

Milena Marcolino, Luanna Monteiro, Thais Sales, Karina Prado, Maíra Viana, Karen Ruschel

Belo Horizonte, 2021

Lista de abreviaturas

AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BAVT	Bloqueio atrioventricular total
bpm	Batimentos por minuto
CN	Cateter nasal
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CTI	Centro de terapia intensiva
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNF	Heparina não fracionada
IMC	Índice de massa corporal
Irpm	Incursões respiratórias por minuto
MF	Máscara facial
NR	Não realizado
O ₂	Oxigênio
pCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
PCR	Proteína C-reativa
pH	Potencial hidrogeniônico
PIA	Pressão intra-arterial (pressão arterial invasiva)
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PTTa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
QTc	Intervalo QT corrigido
RNI	Razão normalizada internacional
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa
SAPS-3	Escore fisiológico agudo simplificado
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
SARS-COV-2	Síndrome respiratória aguda grave - coronavírus 2
SC	Subcutânea
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo

SOFA	Avaliação sequencial de falha de órgão
SV	Supraventricular
TC	Tomografia
TEP	Tromboembolismo pulmonar
AST/TGO	Aspartato aminotransferase/ Transaminase glutâmico oxalacética
ALT/TGP	Alanina aminotransferase/ Transaminase glutâmico pirúvica
TV	Taquicardia ventricular
TVP	Trombose venosa profunda
UTI	Unidade de terapia intensiva
VE	Ventrículo esquerdo
VM	Ventilação mecânica

Apresentação

Este manual de preenchimento do **formulário** da plataforma eletrônica REDCap® foi criado para auxiliar o (a) aplicador (a), de modo a tornar esse preenchimento mais fácil e rápido. É uma ferramenta prática, na qual as principais questões do formulário são explicadas detalhadamente, de forma que o (a) aplicador (a) possa encontrar facilmente as instruções e esclarecer imediatamente suas dúvidas em relação às possibilidades de resposta e à forma adequada de preenchimento.

As instruções para o preenchimento das questões acompanham a estrutura do **formulário** e a ordem das perguntas. De posse deste manual, o (a) aplicador (a) poderá conhecer previamente as principais questões e, ainda, consultá-lo eventualmente caso surjam dúvidas durante a aplicação.

O preenchimento do formulário, seguindo este manual, é essencial para possibilitar a identificação dos desfechos e assegurar a qualidade da evidência originada do estudo.

Objetivo

O objetivo deste **manual de preenchimento** é apresentar o conteúdo do formulário da plataforma eletrônica REDCap® para a padronização do processo de coleta de dados.

O formulário, objeto fonte deste manual, é o instrumento utilizado para o “**Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)**”, aprovado no CONEP (CAAE 30350820.5.0000.0008).

População-alvo

Nesta fase, são elegíveis registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar), que tiverem diagnóstico confirmado para COVID-19 a partir do RT-PCR detectável, no período de 01 de março até 30 de dezembro de 2021.

Coleta dos dados

Os registros de pacientes elegíveis serão selecionados e os dados coletados em três momentos distintos (admissão hospitalar, período de internação e alta hospitalar ou óbito)(**Figura 1**). Além disso, nesta nova fase do projeto haverá coleta de dados pós-alta hospitalar, em 4 momentos: à alta, após 2 meses, 4 e 6 meses. **Este manual trata**

exclusivamente da coleta de dados hospitalares. A coleta pós-alta será foco de documento específico.

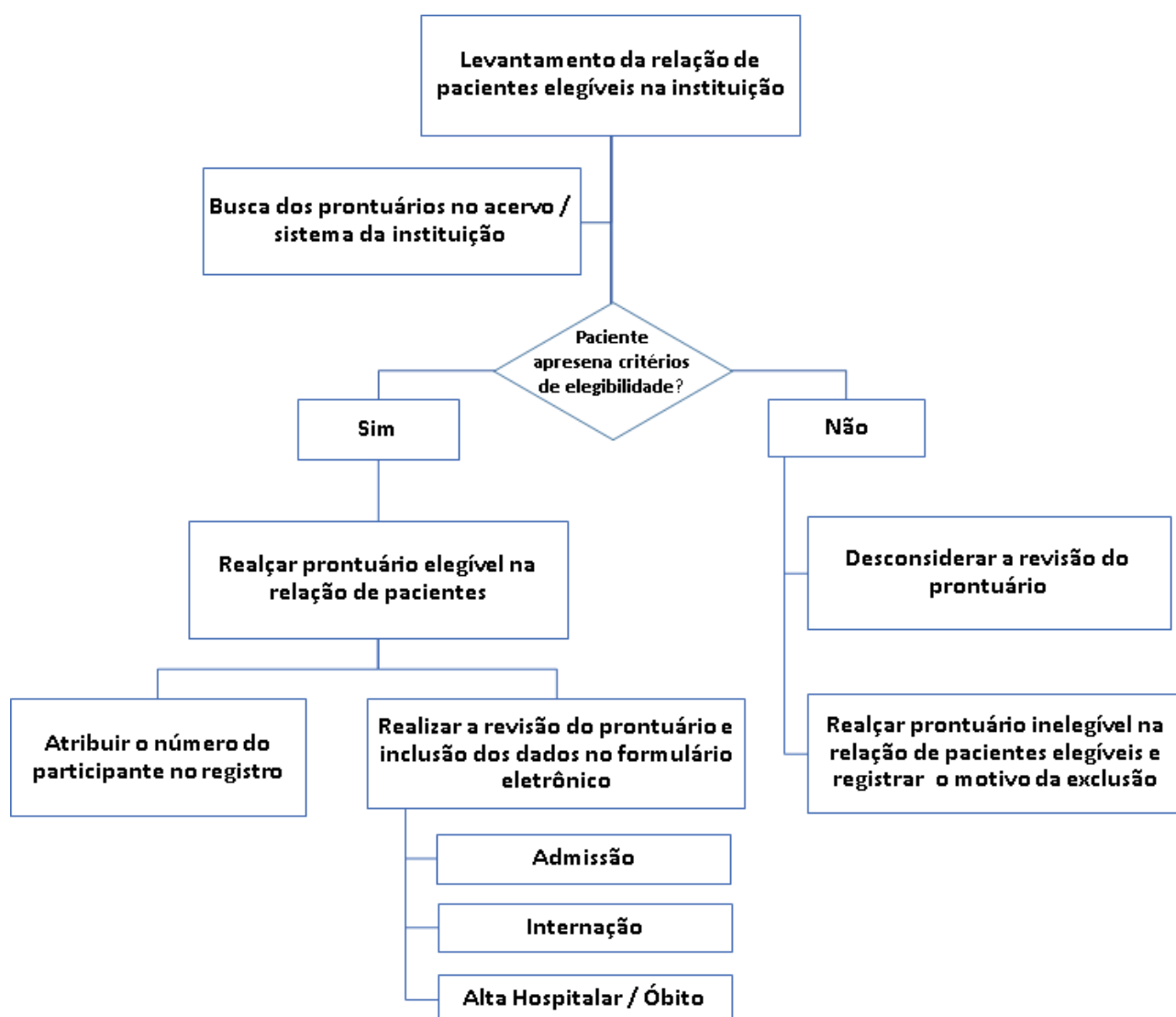


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados hospitalares, em prontuário.

Disponibilização e período de aplicação

Os dados serão coletados em plataforma eletrônica (REDCap®). Os pesquisadores responsáveis pela coleta de dados deverão realizar cadastro através do link <http://telessaude.hc.ufmg.br/cursos/AcessoRedCap.php>. Após efetivado o cadastro, a coordenação do projeto irá liberar o acesso por correio eletrônico. Os pesquisadores de cada instituição terão acesso aos dados de pacientes apenas da sua instituição. Cada pesquisador deve usar a sua senha.

Os registros de pacientes elegíveis serão incluídos no banco de dados a partir da aprovação ética local ou liberação da instituição, até o dia 31 de dezembro de 2021.

Local de aplicação

Os formulários serão preenchidos nas instituições participantes.

Responsabilidade de preenchimento do formulário

O preenchimento do **formulário** será realizado pelos pesquisadores de cada instituição designados para o projeto, devidamente treinados no protocolo de estudo e no manual de aplicação. Os dados serão monitorados pela coordenação do registro e, em caso de dúvidas, os pesquisadores locais serão contatados.

Tempo de aplicação

O tempo de preenchimento do **formulário** é variável. Estima-se o tempo médio de 40 minutos para cada paciente.

Questões

O formulário é composto por 205 variáveis, divididas em quatro momentos de coleta (admissão hospitalar, internação e alta hospitalar/óbito).

Metodologia

Preparação

Os (as) aplicadores (as) deverão acessar o **formulário** na plataforma eletrônica REDCap®.

O preenchimento do **formulário** será realizado a partir de dados de **prontuários** de pacientes admitidos nos hospitais parceiros (feita por leitura e extração de dados presentes nos prontuários médicos), **sistema de exames** (em muitas instituições, nem todos os exames são copiados em prontuário) e **prescrições médicas**, de forma **retrospectiva**.

Antes de iniciar a coleta de dados, certifique-se de que está apto para colocar em prática todas as orientações fornecidas durante o treinamento conduzido pela equipe técnica do projeto. Em caso de dúvidas, entre em contato com os colaboradores do projeto.

A seguir, são apresentadas orientações gerais sobre como proceder durante a avaliação dos prontuários. Estas orientações são essenciais para nortear a conduta do pesquisador durante a coleta de dados:

- Não realize nenhuma alteração nos registros (não insira novas informações e não apague

informações já existentes).

- Em casos de coleta de dados em prontuário físico, entre em contato com o responsável pelo acervo/sistema de prontuários na instituição e agende os horários para a realização da coleta de dados com antecedência.
- Lembre-se de portar a carta de anuência da instituição em mãos, caso sejam exigidos esclarecimentos em relação ao seu acesso aos prontuários. Se coloque à disposição para sanar dúvidas relacionadas a execução do projeto na instituição.
- Para coleta de dados a partir do prontuário eletrônico, certifique-se que seu acesso está ativo na instituição.

Orientações para coleta de dados

Número do formulário

É um número automático, atribuído pelo REDCap[®]. Caso um pesquisador da equipe de determinado centro preenche o REDCap[®] off-line e outro pesquisador preenche online, podem ser atribuídos os mesmos números de formulário, a princípio, e no momento da importação dos dados off-line para online, a numeração do formulário pode ser alterada.

Numeração do centro

Cada centro de pesquisa terá um número de 4 dígitos correspondente (nº de centro). Certifique-se do número do seu centro antes de iniciar a coleta de dados. Qualquer dúvida, entre em contato com a equipe técnica do projeto.

Número de identificação (ID) no estudo

O número do paciente (ID do estudo) é um campo de sete dígitos que consiste no número do centro (4 dígitos) anexado por um identificador de paciente sequencial (3 dígitos): Exemplo: 1001001 é o primeiro número do sujeito do centro 1001. **Neste caso, nota-se novamente a importância do compartilhamento de uma planilha no drive entre todos os pesquisadores do centro responsáveis pela coleta de dados, para que não haja duplicidade dos números de identificação atribuídos aos pacientes durante a inclusão no REDCap[®].**

Preenchimento do formulário

O formulário é dividido em três momentos de coleta:

1. **Admissão hospitalar:** inclui identificação primária e história pregressa, avaliação

clínica à admissão e exames laboratoriais realizados em até 24 horas da admissão;

2. **Internação:** inclui avaliação clínica e exames laboratoriais à admissão na UTI, terapêutica instituída e cuidados suportivos durante todo o período da internação;
3. **Alta hospitalar ou óbito:** e desfechos.

Tipo de opção de resposta

1. **Obrigatória:** variável deverá ser obrigatoriamente preenchida para todos os pacientes em todas as situações.
2. **Não obrigatória:** sempre que possível, evitar deixar sem resposta.
3. **Informação personalizada:** variável com campo em texto livre, para ser preenchido conforme o detalhamento descrito em orientações para o preenchimento. Pode ser **obrigatória ou não obrigatória**.
4. **Condicional:** variável estará disponível conforme resposta da questão anterior.
Exemplo: ao selecionar “Sexo: feminino”, a variável “Gestante” ficará acessível, para especificar a condição da mulher. Pode ser **obrigatória ou não obrigatória**.

É importante preencher o formulário com o **máximo de informações possíveis**. Ao finalizar cada etapa do formulário, há uma pergunta sobre “*form status – complete?*”, com opções “*incomplete*”, “*unverified*” e “*complete*”. Após preencher todos os dados disponíveis, no fim do formulário, atualizar o status para “*complete*”. Caso não seja possível o preenchimento completo do formulário naquele momento, marcar “*incomplete*”. Caso seja necessário rever o formulário preenchido em outro momento, é possível marcar como “*unverified*”. Essa escolha irá determinar a cor atribuída a cada etapa do formulário em “*record home page*”, respectivamente, verde, vermelho e amarelo.

As variáveis são detalhadas a seguir:

Momento 1: Admissão hospitalar

Formulário 1: Identificação primária e história pregressa

Identificação primária			
Nº	Item	Opções de resposta	Orientações para o preenchimento
1	ID do estudo	Obrigatória	Preencher com os quatro dígitos referentes ao número do centro , seguidos de três dígitos , que representam o identificador do paciente na instituição, que deve ser sequencial
2	Iniciais do nome	Obrigatória	Preencher com as iniciais do nome e iniciais do segundo e último sobrenomes (ex. José Antonio da Silva, usar JAS, para nome e sobrenome)
3	Covid-19 confirmada por RT-PCR?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não Este estudo só inclui pacientes com Covid-19 confirmada. Caso o paciente não tenha Covid-19 confirmada, fim de questionário.
4	Prontuário	Obrigatória	Preencher o número de prontuário/registro do paciente no hospital
5	Data de nascimento	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou selecionar a data no calendário.
6	Sexo ao nascimento	Obrigatória	Selecionar uma das opções: feminino ou masculino
6.1	Gestante	Condicional/ obrigatória	Selecionar a opção sim ou não. Se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa.
6.1.1	Quantas semanas de gestação?	Condicional/ Informação personalizada	Informar o número de semanas. Se selecionado não no item anterior, ou se selecionada a opção masculino no item sexo ao nascimento, essa variável estará inativa
7	Data da admissão	Obrigatória	Preencher com a data de admissão na instituição atual Se o paciente foi admitido por outro motivo e durante o curso da internação passa a desenvolver sintomas de Covid-19, colocar a data de admissão real (não precisa ser a data do início dos sintomas de Covid). Isso foi alterado em relação à primeira fase do projeto.
7.1	Transferido de outro serviço?	Obrigatória	Selecionar a opção referente à situação do paciente, entre: 1 – Não; 2 - Unidade de pronto atendimento; 3 –
			Instituição hospitalar no mesmo município; 4 – Instituição hospitalar em outro município; 5 -Instituição de longa permanência;6-Hospital de campanha; 7- Sem informação
8	Município de residência	Obrigatória	Preencher com município de origem do paciente

História pregressa*			
Nº	Item	Opções de resposta	Orientações para o preenchimento

9	Recebeu vacina para Covid-19?	Obrigatória	Selecionar a opção sim ou não. Se selecionada a opção que recebeu vacina, abrirá 3 perguntas, a seguir:
9.1	Qual vacina?	Obrigatória	Selecionar a opção referente à(s) vacina(s) tomada(s) pelo paciente: 1-Astrazeneca; 2-Coronavac; 3-Janssen; 4-Pfizer; 5-Sputnik; ou 6-Sem informação
9.1.1	Qual outra vacina?	Condicionada	Descrever o nome da outra vacina caso não esteja incluída no item anterior.
9.2	Quantas doses?	Obrigatória	Selecionar a opção adequada: 1-Uma; 2-Duas; 3-Três; 4- Sem informação
9.3	Data da última dose	Condicionada	Preencher com a data da última dose da vacina contra a Covid-19. Se disponível o mês, porém não o dia específico, considerar dia 15 (como aproximação, por ser a metade do mês).
10	Sistema cardiovascular	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1-Hipertensão arterial; 2-Doença arterial coronariana; 3- Insuficiência cardíaca; 4-Fibrilação/flutter atrial; 5-AVC isquêmico; 7- Tromboembolismo venoso prévio; 6-Doença de Chagas; 7-Outras doenças cardiovasculares. 8-Nenhuma doença relevante
10.1	Descreva outra doença cardiovascular	Condicionada	Ao selecionar a opção “outra doença cardiovascular” na pergunta anterior, especificar nesse item a doença apresentada. (texto livre). Se a opção “outra doença cardiovascular” não for selecionada, esse item não estará disponível.
11	Sistema respiratório	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1- Asma; 2- DPOC; 3-Fibrose pulmonar; 4- Tuberculose ativa (em tratamento ou sem tratamento); 5- Tuberculose tratada no passado (já completou o tratamento); 6-Nenhuma das anteriores.
12	Doença metabólica	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Diabetes Mellitus; 2 – Obesidade (IMC > 30kg/m ²); 3 - Nenhuma das anteriores.
13	Outras condições de saúde	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Cirrose; 2- Demência; 3 – Doença psiquiátrica; 4 – Doença renal crônica; 5 – Doença reumatológica/do tecido conjuntivo; 6- Doença tireoidiana; 7 – Infecção pelo HIV; 8 – Neoplasia maligna; 9 – Pós-parto < 6 semanas; 10 – Transplante prévio; 11 – Outra condição de saúde relevante; 12 - Nenhuma condição relevante.
13.1	Necessidade de diálise previamente à COVID-19?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Doença renal crônica” no “Outras condições de saúde”, informar se paciente fazia diálise previamente ao adoecimento por COVID-19. Preencher com a opção sim ou não.
13.2	Qual doença tireoidiana?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Doença tireoidiana” no item “Outras condições de saúde”, informar qual doença: 1- Hipotireoidismo; 2-Hipertireoidismo; 3-Outra doença; 4-Sem informação

13.3	HIV em tratamento?	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, informar se o paciente está em tratamento com antirretrovirais. Selecionar a opção: 1-Sim; 2-Não; 3-Sem informação.
13.3.1	Carga viral disponível? Se sim, descreva	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, descreva a última carga viral disponível do paciente caso esteja registrado em prontuário
13.3.2	Contagem CD4 disponível? Se sim, descreva	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Infecção pelo HIV” no item “Outras condições de saúde”, descreva a última contagem de CD4 disponível do paciente caso esteja registrado em prontuário
13.4	Tipo de neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de neoplasia: 1 – Hematológica; 2 – Órgãos sólidos com metástases; 3 – Órgãos sólidos sem metástases (ou sem informações quanto à metástases); 4- Sem informação quanto ao tipo de neoplasia.
13.4.1	Sítio primário da neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, informar sítio primário do câncer. Se não disponível, escrever ND.
13.4.2	Tratamento em uso para a neoplasia	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Neoplasia maligna” no item “Outras condições de saúde”, informar tratamento em uso para a neoplasia, como por exemplo radioterapia, quimioterapia (anotar nome do medicamento), etc.
13.5	Tipo de transplante	Condicionada	Caso tenha selecionado a opção “Transplante prévio” no item “Outras condições de saúde”, selecionar a opção referente ao tipo de transplante entre: 1 – Hematológico; 2 – Órgão sólido; 3 – Sem informação.
13.5.1	Qual órgão transplantado?	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Órgão sólido” no item anterior, informar qual órgão transplantado.
13.6	Descreva a outra condição de saúde relevante	Informação personalizada	Caso tenha selecionado a opção “Outra – qual?” no item “Outras condições de saúde”, preencher o nome da condição relatada, em caso de doença relevante.
14	Medicamentos de uso contínuo ^a	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Anticoagulante oral; 2 – Corticoide inalatório; 3 – Corticoide oral; 4 – Imunossupressor; 5 - Não faz uso de nenhum desses medicamentos
15	Hábitos de vida	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente (aceita respostas múltiplas): 1 – Drogas ilícitas; 2 – Etilismo; 3 – Tabagismo atual; 4 – Ex-tabagista; 5 – Nenhum dos anteriores.

16	Status funcional	Obrigatória	Selecionar a opção referente ao paciente antes de adoecer por Covid-19: 1- Robusto - engloba muito ativo (se exercitava regularmente), ativo (nenhum sintoma ativo de doença, se exercitava ocasionalmente) e regular (problemas de saúde bem controlados); 2- Vulnerável ou fragilidade leve - não dependente, porém mais lento, cansado ao longo do dia; ou precisa de ajuda para AVDs instrumentais (finanças, transporte, trabalho doméstico, medicamentos); 3- Moderadamente frágil (necessita ajuda no banho e apoio para se vestir); 4- Gravemente ou muito gravemente frágil (totalmente dependente AVDs); 5- Doente terminal (expectativa de vida < 6 meses); 6- Sem informação
----	------------------	-------------	--

* Para fins de **história pregressa**, considerar as seguintes definições:

Comorbidades

• Sistema cardiovascular:

- **Hipertensão arterial:** diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica relatado em prontuário e/ou uso de medicação hipertensiva, independente se tratamento regular ou irregular, se controlada ou não.
- **Doença arterial coronariana:** história de angioplastia prévia, cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), infarto agudo do miocárdio ou angina.
- **Insuficiência cardíaca:** registro em prontuário de insuficiência cardíaca, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
- **Fibrilação atrial ou flutter atrial:** registro em prontuário de qualquer fibrilação atrial (paroxística ou permanente) ou flutter atrial.
- **AVC isquêmico:** história pregressa de isquemia cerebral registrada em prontuário

• Sistema respiratório:

- **Asma:** relato de asma ou “bronquite”, com sintomas prévios compatíveis na fase adulta, independente de uso de medicação de controle (exemplo: corticoide/LABA), em caso de adultos. No caso de pacientes pediátricos, considerar asma se já houve crise de asma ou “bronquite” em qualquer momento da infância.
- **DPOC:** relato de DPOC independente do uso de medicações inalatórias de controle, mas com fatores de risco compatíveis (Exemplo: tabagismo > 20

anos/maço, uso prolongado de fogão à lenha) OU pacientes com uso de medicação inalatória compatível com tratamento de DPOC (LABA, LAMA, ou combinação deles com associação ou não a corticoide inalatório) e fator de risco associado.

- **Fibrose pulmonar:** registro em prontuário.
- **Tuberculose ativa:** registro em prontuário.
- **Tuberculose tratada no passado:** registro em prontuário.
- **Doenças metabólicas:**
 - **Diabetes mellitus:** relato no prontuário de diabetes, de qualquer tipo, insulino requerente ou não insulino requerente.
 - **Obesidade:** $IMC > 30Kg/m^2$.
- **Medicações de uso contínuo:** marcar as medicações que o paciente faz uso de acordo com o prontuário.
- **Hábitos de vida – informações de prontuário:**
 - Etilismo: relato em prontuário de etilismo, exceto se for reportado “etilismo social” ou quantidade de até duas bebidas padrões por dia: 2 latas de cerveja, duas doses de cachaça, duas taças de vinho, dois copos de whisky.
 - Tabagismo atual e ex-tabagista: relato em prontuário, independente do tempo e quantidade;
 - Uso de outras drogas ilícitas: registro em prontuário independentemente da quantidade.

^aCom relação aos medicamentos, o quadro abaixo lista os principais exemplos de cada classe terapêutica:

Classe	Medicamentos
Anticoagulante oral	Apixabana, Dabigatrana, Edoxabana, Rivaroxabana, Varfarina.
Corticoide oral	Betametasona, Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Deflazacort.
Corticoide inalatório	Beclometasona, Budesonida, Ciclesonida, Dexametasona, Fluticasona, Mometasona, Triancinolona.
Imunossupressor	Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Everolimos, Metotrexato, Micofenolato de Sódio, Micofenolato Mofetil, Sirolimos, Tacrolimos.

Formulário 2: Avaliação clínica à admissão

Avaliação clínica - admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
17	Data de início do primeiro sintoma	Obrigatória	Informar no formato DD/MM/YYYY ou preencher a data no calendário
18	Motivo da admissão	Obrigatória	Selecionar o motivo que levou o paciente a procurar o hospital: 1- Covid-19; 2- Outro motivo
18.1	Qual foi o motivo da internação?	Condicionada	Se internação por outro motivo que não a Covid-19, esta pergunta estará ativa. Informar se motivo foi: 1- Choque cardiogênico; 2- Doença arterial coronariana; 3- Doença cerebrovascular; 4-Encefalopatia hepática; 5- Hemorragia digestiva; 6-Insuficiência cardíaca descompensada; 7-Processo infeccioso sem menção de sepse; 8-Sepse; 9-Choque séptico; 10- Trauma; 11-Embolia pulmonar; 12- Parto; 13- Outro Esta pergunta aceita múltiplas respostas.
18.1.1	Qual outro motivo da internação?	Condicionada	Se marcado que o motivo da internação foi outro na pergunta anterior, responder qual
18.2	Já tinha suspeita ou diagnóstico de Covid-19 quando internou?	Obrigatória	Se internação por outro motivo que não a Covid-19, esta pergunta estará ativa. Selecionar a opção sim ou não.
19	Manifestações clínicas	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às manifestações clínicas reportadas em prontuário (aceita respostas múltiplas): 1- Adinamia; 2-Ageusia (perda de paladar); 3-Anosmia (perda de olfato); 4-Artralgia; 5-Cefaleia; 6-Coriza; 7-Diarreia; 8-Dispneia; 9-Dor de garganta; 10-Febre; 11-Hemoptise; 12-Hiporexia; 13- Manifestações neurológicas; 14-Mialgia; 15-Náusea/vômito; 16- Tosse**; 17-Assintomático; 18-Outras. ** Na fase anterior era dividida em seca e produtiva, mas nesta fase foi agrupada
19.1	Quais manifestações neurológicas?	Condicionada	Marcado que paciente tem manifestações neurológicas, especificar quais: 1- AVC; 2-Crises convulsivas; 3- Delirium***; 4-Outras *** Alteração aguda do sensorio, pode ser manifestar com déficits cognitivos (distorções perceptuais, comprometimento da memória, compreensão e pensamento abstratos, disfunção executiva e desorientação); déficits de atenção (distúrbios da consciência e habilidade reduzida para focar, sustentar e mudar a atenção); interrupção do ciclo circadiano (fragmentação do ciclo sono-vigília); descontrole emocional (perplexidade, medo, ansiedade, irritabilidade e/ou raiva) e; desregulação psicomotora (agitação ou hipoatividade).

19.1.1	Quais outras manifestações neurológicas?	Condicionada	Se marcado no item 19.1 “outras”, descrever outras manifestações neurológicas apresentadas à admissão.
19.2	Quais outras manifestações?	Condicionada	Se marcado “outras” em manifestações clínicas, descrever quais.
20	O paciente foi admitido diretamente na UTI, sem passar pela emergência ou outra unidade?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não. Nesse caso, deve-se marcar a opção sim apenas se não houver nenhum exame clínico antes da UTI. Se sim, as próximas variáveis referentes à avaliação clínica na admissão e achados laboratoriais na admissão ficam inativas, e a próxima variável a ser preenchida estará no formulário referente à admissão em UTI
20.1	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor do Glasgow do paciente à admissão. Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15. Se paciente em sedação contínua, preencher a próxima variável (estado/nível de consciência)
20.2	Estado/nível consciência	Condicionada	Se escala de coma de Glasgow não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1 – Alerta; 2 – Confuso; 3 – Desorientado; 4 – Sonolento; 5 – Torporoso; 6 – Coma; 7- Em sedação contínua, sem registro em prontuário do sensório antes da sedação.
20.3	Pressão arterial sistólica	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg.
20.4	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg.
20.5	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva(somente nesta condição), preencher com o valor da pressão arterial média.
20.6	Há uso de aminas vasoativas?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não no momento em que foi constada a pressão registrada nos itens anteriores.
20.7	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
20.8	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm.
20.9	Temperatura	Informação personalizada	Preencher com o valor da temperatura em °C.
20.10	Saturação de O ₂	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O ₂ em %.
20.11	Ar ambiente	Obrigatória	Selecionar uma das opções: sim ou não, de acordo com a oferta de O ₂ .
20.11.1	Cateter nasal (CN)	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente”, a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não
20.11.1.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por cateter nasal. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
20.11.2	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente” e “cateter nasal”, a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.

20.11.2.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por máscara facial. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
20.11.3	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente”, “cateter nasal” e “máscara facial”, a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
20.11.3.1	Qual a FiO ₂ ?	Condicionada	Se paciente em ventilação invasiva, preencher com a fração inspirada de oxigênio registrada no prontuário

* Caso o paciente não esteja em ventilação mecânica, foi convencionado o uso das seguintes estimativas para FiO₂:

Dispositivo	Fluxo (L/min)	FiO ₂ aproximada a ser usada no formulário de coleta
Nenhum – ar ambiente	0	0,21
Cânula nasal	1	0,24
	2	0,28
	3	0,32
	4	0,36
	5	0,40
	6	0,44
Máscara simples	5	0,40
	6	0,50
	7	0,60
Máscara com reservatório não reinalante	6	0,60
	7	0,70
	8-9	0,80
	10-15	0,95

Formulário 3: Achados laboratoriais à admissão

Atenção: Confira cuidadosamente se as unidades de medida reportadas equivalem às utilizadas em seu centro. Caso algum tipo de exame apresente uma unidade de medida diferente daquela descrita entre parênteses, informe tal situação à equipe técnica do projeto. Não faça transformações de unidades de medida sem informar ao centro coordenador do estudo.

Achados laboratoriais – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
21	Hemoglobina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de hemoglobina no hemograma da admissão hospitalar.
22	Leucócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/Informação personalizada	Informar o valor absoluto do global de leucócitos no hemograma da admissão hospitalar.

23	Neutrófilos (cels/mm ³)	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de neutrófilos no hemograma da admissão hospitalar.
24	Linfócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de linfócitos no hemograma da admissão hospitalar.
25	Plaquetas (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de plaquetas no hemograma da admissão hospitalar.
26	Bilirrubina total (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina total no exame de admissão hospitalar.
27	Creatinina (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de creatinina no exame de admissão hospitalar.
28	D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de D-dímero no exame de admissão hospitalar.
28.1	Valor de referência do D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor máximo de referência do exame coletado.
29	Ferritina (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ferritina no exame de admissão hospitalar.
30	Lactato	Informação personalizada	Informar o valor de lactato no exame de admissão hospitalar.
30.1	Unidade lactato	Informação personalizada	Informar a medida de lactato registrado no item anterior (mmol/L ou mg/dL) usada no exame de admissão hospitalar. Caso o valor de lactato não esteja disponível nos exames de admissão hospitalar, selecionar a opção: 3-Não se aplica.
31	PCR (mg/L)	Informação personalizada	Informar o valor de PCR no exame de admissão hospitalar.
32	PTTa (segundos) / controle	Informação personalizada	Informar o valor de PTTa no exame de admissão hospitalar.
33	RNI	Informação personalizada	Informar o valor de RNI no exame de admissão hospitalar.
34	Sódio (mmoL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de sódio no exame de admissão hospitalar.
35	TGO/AST (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGO/AST no exame de admissão hospitalar.
36	TGP/ALT (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGP/ALT no exame de admissão hospitalar.
37	Ureia (mg/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de ureia no exame de admissão hospitalar.
38	pH	Informação personalizada	Informar o valor de pH no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.1	pCO ₂ arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.2	pO ₂ arterial	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de pO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.

38.3	HCO ₃ ⁻	Informação personalizada	Informar o valor de HCO ₃ ⁻ no exame de gasometria arterial da admissão hospitalar.
38.4	FiO ₂ (no momento da coleta da gasometria)*	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de FiO ₂ no momento da coleta do exame de gasometria arterial da admissão hospitalar. Este dado é essencial ao cálculo da relação PaO₂/FiO₂, portanto, é muito importante tentar obtê-lo.

Momento 3: Internação

Formulário 4: Avaliação clínica à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)

	Avaliação clínica - admissão na UTI		
39	Houve admissão em UTI?	Obrigatória	Preencher com 1-Sim ou 2-Não. Se não, as próximas variáveis referentes à admissão na UTI ficam inativas, e a próxima variável a ser preenchida estará no formulário referente às intervenções terapêuticas realizadas da admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito.
39.1	Data de admissão UTI	Obrigatória	Preencher com a data em que o paciente foi admitido na UTI no formato DD/MM/YYYY.
39.2	Há registro do escore SOFA?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: 1-Sim; 2-Não.
39.2.1	Qual o valor do SOFA	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “1-Sim” no item anterior, esse item se tornará disponível. Descrever o valor do escore SOFA.
39.3	Há registro do escore SAPS-3?	Obrigatória	Selecionar uma das opções: 1-Sim; 2-Não.
39.3.1	Qual o valor do SAPS-3	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor do escore SAPS-3.
39.4	Esta intubado, em sedação contínua quando foi admitido na UTI?	Obrigatória	Preencher com sim ou não
39.4.1	Escala de Coma de Glasgow	Obrigatória / Informação personalizada	Se selecionada a opção 2-Não no item sobre sedação contínua, esse item se tornará disponível. Preencher com o valor do Glasgow do paciente à admissão. Se há registro no prontuário de paciente alerta e orientado, ou lúcido e orientado, ou siglas, LOTE, BOTE ou LOC, considerar Glasgow 15. Se paciente em sedação contínua, preencher variável a seguir.
39.4.2	Estado/nível consciência	Condicionada	Se selecionada a opção 2-Não no item sobre sedação contínua, esse item se tornará disponível. Se escala de coma de Glasgow não preenchida ou não disponível, selecionar a(s) opção(ões) referentes ao paciente, entre: 1-Alerta; 2-Confuso; 3-Desorientado; 4-Sonolento; 5-Torporoso; 6-Coma.
40	Pressão arterial sistólica	Obrigatória / Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial sistólica em mmHg.
41	Pressão arterial diastólica	Informação personalizada	Preencher com o valor da pressão arterial diastólica em mmHg.

42	Se monitorização de PIA, pressão arterial média (mmHg)	Informação personalizada	Se paciente com monitorização de pressão arterial invasiva(apenas nesta condição), preencher com o valor da pressão arterial média.
43	Há uso de aminas vasoativas?	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não no momento em que foi constada a pressão registrada nos itens anteriores.
43.1	Qual(is) amina(s)?	Condicionada	Se selecionado “sim” na variável anterior, marcar (aceita múltiplas respostas): 1-Noradrenalina; 2-Dopamina; 3-Dobutamina
43.1.1	Dose de noradrenalina à admissão na UTI	Condicionada	Se em uso de noradrenalina marcado na questão anterior e escore de SOFA não disponível (só abre nestas situações, porque a dose é usada para calcular o SOFA), marcar dose: 1- $\leq 0,1$ mcg/Kg/min (aprox. 7mL/h se 4 amp em 250mL e 70Kg; ou 5mL/h se 5 amp em 180mL e 70Kg) 2- $> 0,1$ mcg/Kg/min
43.1.2	Dose de dopamina à admissão na UTI	Condicionada	Se em uso de dopamina marcado na questão anterior e escore de SOFA não disponível (só abre nestas situações, porque a dose é usada para calcular o SOFA), marcar dose: 1- ≤ 5 mcg/Kg/min (aprox. 21 mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg) 2- 5,1 a 15 mcg/Kg/min (aprox. 22 a 63mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg) 3- > 15 mcg/Kg/min (aprox. > 63 mL/h se 5 ampolas em 200mL e 70Kg)
44	Frequência cardíaca	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
45	Frequência respiratória	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da frequência respiratória em irpm.
46	Temperatura	Informação personalizada	Preencher com o valor da temperatura em °C.
47	Saturação de O ₂	Obrigatória/ Informação personalizada	Preencher com o valor da saturação de O ₂ em %.
48	Ar ambiente	Obrigatória	Preencher com o valor da frequência cardíaca em bpm.
48.1	Cateter nasal (CN)	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item ‘Ar ambiente’, a opção de oferta de oxigênio por CN se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não
48.1.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por cateter nasal. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
48.2	Máscara facial	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente” e “cateter nasal”, a opção de oferta de oxigênio por MF se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
48.2.1	Fluxo	Informação personalizada	Informar o fluxo (L/min) de O ₂ ofertado por máscara facial. Esse item só estará disponível para preenchimento, se selecionado sim no item anterior.
48.3	Ventilação mecânica invasiva	Obrigatória/ Condicionada	<u>Se selecionada a opção não no item “Ar ambiente”, “cateter nasal” e “máscara facial”, a opção de oferta de oxigênio por VM se tornará disponível.</u> Selecionar uma das opções: sim ou não.
48.3.1	Qual a FiO ₂ ?	Obrigatória/ Condicionada	Informar a FiO ₂ em valor decimal referente à ventilação mecânica invasiva. Exemplo: 80% = 0,8, deve-se então escrever 0,8

49	Débito urinário (volume registrado nas primeiras 24h na UTI) (mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Esta variável estará disponível apenas se escore SOFA não registrado. Preencher com o valor do débito urinário registrado nas primeiras 24h na UTI, em mL
50	Estava em uso dos seguintes medicamentos antes da admissão em UTI?	Obrigatória	Selecionar medicamentos em uso antes da admissão em UTI: 1-Dexametasona; 2-Outro corticoide oral; 3-Budesonida inalatória; 4-Outro corticoide inalatório; 5-Anticoagulante dose profilática; 6-Anticoagulante dose terapêutica; 7-Tocilizumabe; 8-Outro medicamento para o manejo da Covid-19; 9-Não estava em uso de nenhuma terapia específica.
50.1	Qual outro medicamento para manejo da Covid-19 antes da admissão na UTI?	Condicional/ Informação personalizada	Se selecionada a opção uso de outro medicamento para manejo da Covid-19 ou se houver registro de uso de outro medicamento para alguma complicação relacionada à doença antes da admissão na UTI, registrar qual.
51	Data da alta do CTI	Obrigatória/ Informação personalizada	Se tiver sido informado que o paciente foi admitido em UTI, esta pergunta estará ativa. Preencher com a data em que o paciente obteve alta do CTI no formato DD/MM/YYYY. Se óbito no CTI, preencher com a data do óbito.

Formulário 5: Achados laboratoriais à admissão no CTI

Atenção: Confira cuidadosamente se as unidades de medida reportadas equivalem às utilizadas em seu centro. Caso algum tipo de exame apresente uma unidade de medida diferente daquela descrita entre parênteses, informe tal situação à equipe técnica do projeto. Não faça transformações de unidades de medida sem informar ao centro coordenador do estudo.

Achados laboratoriais – Admissão			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
52	Hemoglobina (g/dL)	Informação personalizada	Informar o valor de hemoglobina no hemograma da admissão na UTI.
53	Leucócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto do global de leucócitos no hemograma da admissão na UTI.
54	Neutrófilos (cels/mm ³)	Informação personalizada	Informar o valor absoluto de neutrófilos no hemograma da admissão na UTI.
55	Linfócitos (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de linfócitos no hemograma da admissão na UTI.
56	Plaquetas (cels/mm ³)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor absoluto de plaquetas no hemograma da admissão na UTI.

57	Bilirrubina total (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor da bilirrubina total no exame de admissão na UTI.
58	Creatinina (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de creatinina no exame de admissão na UTI.
59	D-dímero (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de D-dímero no exame de admissão na UTI.
59.1	Valor de referência do D-dímero (ng-mL)	Informação personalizada	
60	Ferritina (ng/mL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ferritina no exame de admissão hospitalar.
61	Lactato	Informação personalizada	Informar o valor de lactato no exame de admissão na UTI.
61.1	Unidade lactato	Informação personalizada	Informar a medida de lactato registrado no item anterior (mmol/L ou mg/dL) usada no exame de admissão na UTI. Caso o valor de lactato não esteja disponível nos exames de admissão hospitalar, selecionar a opção: 3-Não se aplica.
62	PCR (mg/L)	Informação personalizada	Informar o valor de PCR no exame de admissão na UTI.
63	PTTa (segundos) / controle	Informação personalizada	Informar o valor de PTTa no exame de admissão na UTI.
64	RNI	Informação personalizada	Informar o valor de RNI no exame de admissão na UTI.
65	Sódio (mmoL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de sódio no exame de admissão na UTI.
66	TGO/AST (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGO/AST no exame de admissão na UTI.
67	TGP/ALT (U/L)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de TGP/ALT no exame de admissão na UTI.
68	Troponina	Informação personalizada	Informar o valor de troponina no exame de admissão na UTI.
68.1	Valor de referência da troponina	Informação personalizada	Informar o valor máximo de referência do exame de troponina coletado.
69	Ureia (mg/dL)	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de ureia no exame de admissão na UTI.
70	pH	Informação personalizada	Informar o valor de pH no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.1	pCO ₂ arterial	Informação personalizada	Informar o valor de pCO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.2	pO ₂ arterial	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de pO ₂ no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.
70.3	HCO ₃ ⁻	Informação personalizada	Informar o valor de HCO ₃ ⁻ no exame de gasometria arterial da admissão na UTI.

70.4	FiO ₂ (no momento da coleta da gasometria)*	Obrigatória/ Informação personalizada	Informar o valor de FiO ₂ no momento da coleta do exame de gasometria arterial da admissão na UTI. Este dado é essencial ao cálculo da relação PaO₂/FiO₂, portanto, é muito importante tentar obtê-lo.
------	--	---	--

Formulário 6: Intervenções terapêuticas

Intervenções terapêuticas			
Nº	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento
71	Terapias utilizadas durante a internação	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito (aceita respostas múltiplas): 1-Antibiótico para infecção nosocomial; 2-Anticoagulante; 3-Antifúngico; 4-Bloqueador neuromuscular (exceto para intubação)***; 5-Corticoide oral ou venoso; 6-Corticoide inalatório; 7-Nenhuma das anteriores.
71.1	Qual anticoagulante?	Obrigatória/ Condicional	Se selecionada a opção “Anticoagulante” no item 128, Selecionar a opção referente a qual anticoagulante foi utilizado: 1 – Heparina não fracionada; 2 – Heparina de baixo peso molecular; 3 – Fondaparinux; 4- Varfarina; 5- Outros.
71.1.1	Dose heparina não fracionada*	Obrigatória/ Condicional	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)
71.1.1.1	Data de início heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.1.2	Data de término heparina não fracionada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina não fracionada” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.2	Dose heparina baixo peso molecular ^a	Obrigatória/ Condicional	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)
	Data de início	Obrigatória/	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular”

71.1.2.1	heparina baixo peso molecular	Informação personalizada	no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.2.2	Data de término heparina baixo peso molecular	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Heparina de baixo peso molecular” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.3	Dose fondaparinux [†]	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, selecionar a opção referente à dose de anticoagulantes. 1 – Profilática; 2 – Terapêutica (aceita mais de uma marcação)
71.1.3.1	Data de início fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.3.2	Data de término fondaparinux	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Fondaparinux” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.4	Data de início varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.5	Data de término varfarina	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Varfarina” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.6	Qual outro anticoagulante?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, descreva qual outro anticoagulante.
71.1.6.1	Data de início outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.1.6.2	Data de término outro anticoagulante	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “outros” no item 128.1, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.2	Como foi usado o bloqueador neuromuscular?	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “bloqueador neuromuscular”, escolher: 1- Bolus; 2- Infusão contínua; 3 Não foi possível recuperar a informação.

71.2.1	Por quantos dias o bloqueador neuromuscular foi usado em infusão contínua?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado que o bloqueador foi usado em infusão contínua, anotar quantos dias.
71.3	Qual corticoide?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionada a opção “corticoide” no item 128, marcar se o corticoide usado foi: 1-Dexametasona, 2-Hidrocortisona; 3-Metilprednisolona; 4-Prednisona ou prednisolona; 5-Outro (aceita múltiplas respostas).
71.3.1	Data de início do corticoide	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” nas terapias usadas durante a internação, preencher com a data de início do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.3.2	Data de término do corticoide	Condicionada/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “corticoide” nas terapias usadas durante a internação, preencher com a data de término do uso do medicamento no formato DD/MM/YYYY.
71.3.3	Dose de dexametasona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “dexametasona”, calcular dose diária
71.3.4	Dose de hidrocortisona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “hidrocortisona”, calcular dose diária
71.3.5	Dose de metilprednisolona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “metilprednisolona”, calcular dose diária
71.3.6	Dose de prednisona ou prednisolona (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada “prednisona ou prednisolona”, calcular dose diária
71.3.7	Qual outro corticoide?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “outro corticoide”, informar qual
71.3.7.1	Dose do outro corticoide (mg/dia)?	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionado “outro corticoide”, calcular dose diária

72	Terapêutica instituída específica para COVID-19	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às terapias utilizadas durante todo o período da internação (aceita respostas múltiplas): 1-Antibiótico na fase aguda da Covid-19; 2 – Imunoglobulina; 3 – Plasma convalescente; 4 – Remdesivir; 5- Sarilumab;6 – Tocilizumab; 7 – Outro. Qual?; 8-Nenhuma.
72.1	Descreva outra terapêutica específica utilizada	Obrigatória/ Informação personalizada	Se selecionada a opção “Outra – qual?” em “Terapia específica para COVID-19”, descreva a outra terapêutica específica utilizada.
73	Cuidados suportivos	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes aos cuidados suportivos realizados durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito: 1-Aminas vasoativas; 2-ECMO; 3-Fisioterapia respiratória; 4-Fisioterapia motora; 5-Posição prona espontânea (não intubado); 6-Posição prona enquanto intubado; 7-Ressuscitação volêmica; 8-Ventilação mecânica não invasiva; 9-Nenhum dos anteriores
73.1	Data e hora de início da ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data e hora de início
73.2	Data e hora da indicação da ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data e hora de registro da indicação de ECMO
73.3	Data de término ECMO	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, anotar data da última sessão de ECMO
73.4	Houve complicações da ECMO?	Condicionada	Se marcada “ECMO” nos cuidados suportivos, preencher com a opção sim ou não
73.4.1	Qual complicação da ECMO?	Condicionada	Se assinalado “sim” na variável anterior, descrever qual complicação
74	Definição de cuidados paliativos para o paciente	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.
74.1	A indicação de cuidados paliativos estava estabelecida à	Obrigatória	Se assinalado “sim” na variável anterior, informar se a indicação estava estabelecida à admissão hospitalar”1 -Sim 2- Não; 3- Não está claro

	admissão hospitalar?		
--	----------------------	--	--

* **Dose de heparina não fracionada (HNF):** São consideradas doses **profiláticas** HNF 5.000UI subcutânea (SC) de 12/12h ou de 8/8h. A dose **terapêutica**, em geral, é administrada de acordo com o peso do paciente, em bomba de infusão contínua, com monitoramento do PTTa. Excepcionalmente, há dose terapêutica de 320UI/Kg de peso ataque e 250IU/Kg de peso de 12/12h SC, sem monitoramento do PTTa.

^α **Dose de heparina de baixo peso molecular:** São exemplos de dose **profilática**: enoxaparina 40mg SC 24/24h ou dalteparina 5000UI 24/24h. São exemplos de dose **terapêutica**: enoxaparina 1mg/Kg de peso SC 12/12h ou 1,5mg/Kg de peso 24/24 horas; dalteparina 200UI/Kg SC 24/24 horas. A dose terapêutica pode sofrer ajuste se há insuficiência renal.

[†] **Dose de fondaparinux:** a dose profilática de fondaparinux é 2,5mg SC 24/24 horas. A dose terapêutica depende do peso, sendo 5mg se <50Kg, 7,5mg se 50-100Kg, 10mg se >100Kg, SC, 24/24h.

***Bloqueadores neuromusculares: Uso de drogas bloqueadoras neuromusculares como Cisatrácúrio, Atracúrio, Pancurônio, Rocurônio, Vecurônio, Succinilcolina, **EXCETO** para procedimento de intubação orotraquel, ou seja, não marcar a opção se o uso tiver sido para proceder a intubação do paciente. Selecionar se o a droga foi usada em bomba de infusão contínua ou em bolus. Se a administração foi em bomba de infusão contínua, descrever o número de dias de tratamento com a droga.

Momento 3: Alta/óbito

Formulário 7: Desfechos

	Desfechos		
	Item	Opções de Resposta	Orientações para o preenchimento

75	Data alta hospitalar/óbito/ Transferência	Obrigatória	Preencher com a data de alta hospitalar do paciente ou do óbito no formato DD/MM/YYYY.
75.1	Houve transferência para outra instituição?	Obrigatória	Assinalar: 1-Sim, hospital de maior complexidade; 2-Sim, hospital de menor complexidade; 3-Instituição de longa permanência; 4-Outro; 5-Não (Apenas 1 opção de resposta)
75.1.1	Qual instituição	Obrigatória/ Condicionada	Se a resposta for 1 ou 2 no item anterior, descrever a instituição de transferência.
76	Houve necessidade de ventilação mecânica invasiva?	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de ventilação mecânica.
76.1	Data da intubação	Condicionada	Abre se marcado “sim” na variável “Houve necessidade de ventilação mecânica?”, preencher com a data da primeira intubação.
76.2	Tempo de ventilação mecânica (dias)	Obrigatória/ Informação personalizada	Se a resposta for sim em relação ao item anterior, preencher com a quantidade de dias que o paciente permaneceu em ventilação mecânica.
77	Houve necessidade de traqueostomia? [†]	Obrigatória	Responder sim ou não
78	Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)? [†]	Obrigatória	Responder sim ou não em relação a necessidade de diálise durante internação.
78.1	Data da primeira diálise	Condicionada	A variável estará disponível se estiver marcado “sim” na variável “Houve necessidade de terapia renal substitutiva (diálise)?”. Preencher com a data da primeira sessão de hemodiálise.

79	Intercorrências durante internação? ^T	Obrigatória	Selecionar a(s) opção(ões) referentes às intercorrências durante todo o período da internação, desde a admissão hospitalar até o dia da alta ou óbito (aceita respostas múltiplas): 1-Arritmia; 2-Bronquiolite obliterante com pneumonia (verificar na tomografia de tórax); 3-Choque séptico; 4-Insuficiência cardíaca aguda (nova ou crônica descompensada); 5-Infecção nosocomial; 6-Infarto agudo do miocárdio; 7-Injúria renal aguda; 8-Miocardite; 9-Pericardite; 10-Hemorragia; 11-Síndrome de angústia respiratória do adulto; 12-Trombose vascular; 13-Outra; 14-Nenhuma.
----	--	-------------	---

79.1	Qual arritmia?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “1-Arritmia” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a(s) opção(ões) referentes às alterações do ritmo eletrocardiográficos presentes durante a internação, entre: 1-Fibrilação/flutter atrial; 2-BAV com necessidade de marcapasso; 3-Ritmo atrial multifocal; 4 - Taquicardia supraventricular; 5-Taquicardia ventricular monomórfica; 6-Taquicardia ventricular polimórfica; 7-Outra.
79.2	Qual o sítio da hemorragia?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, preencher o sítio da hemorragia.
79.2.1	Qual a gravidade da hemorragia? [†]	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Hemorragia” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente à gravidade da hemorragia: 1 – Grave; 2 – Não grave, clinicamente relevante; 3 – Não grave. [†]
79.3	Qual tipo de evento tromboembólico?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Trombose vascular” em “Intercorrências durante a internação”, selecionar a opção referente ao tipo de evento tromboembólico: 1 – TVP; 2 – TEP; 3 – Trombose arterial. 4, Trombose venosa cerebral 5, Trombose mesentérica
79.4	Qual outra complicação?	Obrigatória/ Condicionada	Se selecionado “Outra” em “Intercorrências durante a internação”, descrever a outra complicação apresentada.
80	Complicação gestacional?	Obrigatória/ Condicionada	Se gestante informada no formulário inicial, esta e as seguintes perguntas estarão disponíveis. Selecionar a opção sim ou não.
80.1	Qual complicação gestacional?	Obrigatória/ Condicionada	Selecionar complicações (aceita mais de uma resposta): 1-Aborto; 2-Gravidez ectópica; 3-Pré-eclâmpsia; 4- Eclâmpsia; 5-HELLP síndrome; 6-Hemorragia no parto ou puerpério;7- Histerectomia, 8-Infecção puerperal; 9-Outra
80.2	Qual outra complicação gestacional?	Informação personalizada	Se marcar “outra” em complicação gestacional, registrar qual.
80.3	Parto durante a	Obrigatória/	Se gestante, informar se houve parto na internação.o

	internação?	Condicionada	Selecionar a opção sim ou não.
80.4	Via de parto	Obrigatória/ Condicionada	Se houver parto, assinalar a via de parto: vaginal ou cesariana.
80.5	Nascido vivo?	Obrigatória/ Condicionada	Se houver parto, abre a pergunta se nascido vivo. Selecionar a opção sim ou não.
80.6	Peso RN (recém-nascido) (g) ao nascer	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o peso ao nascer
80.7	APGAR primeiro minuto	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o Apgar no primeiro minuto. Escore clínico originado da avaliação: esforço respiratório, frequência cardíaca, irritabilidade reflexa, tônus muscular, cor da pele. Tomado no primeiro minuto de vida por profissional de saúde
80.8	APGAR quinto minuto	Informação personalizada	Se houver parto, registrar o Apgar no primeiro minuto. Escore clínico originado da avaliação: esforço respiratório, frequência cardíaca, irritabilidade reflexa, tônus muscular, cor da pele. Tomado no quinto minuto de vida por profissional de saúde
81	Óbito	Obrigatória	Preencher com a opção sim ou não.

* **Necessidade de ventilação mecânica:** registro em prontuário da necessidade de ventilação mecânica

^a **Falência de extubação:** registro em prontuário de falência no procedimento de extubação.

^f **Necessidade de terapia renal substitutiva:** registro em prontuário de diálise durante a internação e que foi iniciada durante a internação (exclui-se, portanto, dialíticos prévios).

^T Considere a seguinte definição para as intercorrências durante a internação:

1. **Choque séptico:** registro em prontuário de choque séptico; ou, em pacientes com evidências de processo infeccioso: presença de choque, uso de aminas e lactato persistentemente acima de 2 mmol/L (18mg/dL), a despeito da ressuscitação volêmica adequada.
2. **Coagulação intravascular disseminada:** registro em prontuário ou escore proposto pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ≥ 5 , que será calculado automaticamente a

partir das informações preenchidas no formulário, levando em consideração contagem de plaquetas, D-dímero, coagulograma e fibrinogênio.

3. **Insuficiência cardíaca aguda:** nova ou insuficiência cardíaca prévia descompensada, independente se fração de ejeção preservada ou reduzida.
4. **Infecção nosocomial:** registro de processo infeccioso bacteriano em qualquer sítio ou sítio indeterminado, diagnosticado após 48 horas da admissão.
5. **Infarto agudo do miocárdio:** registro em prontuário de infarto agudo do miocárdio de qualquer tipo.
6. **Injúria renal aguda:** diagnóstico de injúria (ou insuficiência) renal aguda registrado em prontuário, ou aumento de pelo menos 0,3 mg/dL na creatinina, em relação à creatinina basal.
7. **Miocardite:** diagnóstico de miocardite registrado em prontuário.
8. **Pericardite:** diagnóstico de pericardite registrado em prontuário.
9. **Hemorragia:** registro em prontuário de complicação(ões) hemorrágica(s). Descrever o sítio de hemorragia (79.2). A(s) complicação(ões) hemorrágica(s) pode(m) ser classificada(s) como (79.3):
 - a. **Hemorragia grave:** Sangramento clinicamente evidente associado a qualquer um dos seguintes: óbito; envolvimento de sítio anatômico crítico (intracraniano, espinal, pericárdico, articular, retroperitonal, ou intramuscular com síndrome do compartimento); queda de >2 g/dL na concentração de hemoglobina; choque; transfusão de >2 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias; ou invalidez permanente.
 - b. **Hemorragia não grave, clinicamente relevante:** Sangramento evidente que não atenda ao critério para sangramentos graves, mas que requeresse intervenção médica, interrupção temporária do tratamento, ou que gere dor.
 - c. **Hemorragia não grave:** não atende nenhum critério anterior.
10. **Síndrome de angústia respiratória do adulto:** registro em prontuário de síndrome de angústia respiratória do adulto, síndrome de disfunção respiratória do adulto, SARA, SDRA; ou diagnóstico de hipoxemia desproporcional, registrado em prontuário, mediante gasometria arterial com relação $pO_2/FiO_2 < 200$ em qualquer momento; ou manobras de recrutamento alveolar.
11. **Trombose vascular:** diagnóstico de trombose arterial registrado em prontuário; trombose venosa profunda confirmada por exame de imagem (duplex scan ou ultrassom de compressão); e/ou embolia pulmonar por exame de imagem (angiotomografia; cintilografia; ou, se instabilidade hemodinâmica e na ausência de confirmação com exames anteriores, alterações sugestivas de sobrecarga aguda de ventrículo direito em ecocardiograma ou ultrassom à beira leito).

12. Complicações gestacionais:

1-Aborto: interrupção da gestação antes da 20ª semana de Idade gestacional.

2-Gravidez ectópica (GE): selecionar esta opção caso haja descrição no prontuário de gestação que se desenvolve fora da cavidade uterina.

3-Pré-eclâmpsia: descrição no prontuário de pré-eclâmpsia (PE).

4- Eclâmpsia: descrição no prontuário de eclampsia.

5-HELLP síndrome: descrição no prontuário de síndrome HELLP (hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia).

6-Hemorragia no parto ou puerpério: perda excessiva de sangue após o parto, que tenha sido descrita no prontuário.

7- Histerectomia: procedimento de retirada do útero em pós-parto em decorrência de complicações do parto, conforme descrição em prontuário.

8-Infecção puerperal: qualquer infecção do trato genital ocorrida durante o puerpério. Exemplos: endometrite, infecção da episiotomia (EPIS) ou das lacerações vaginais, infecção de sítio cirúrgico.

ANEXO F - Formulário das características hospitalares – Recursos Humanos

Nome do hospital: _____

Nome do responsável pelo preenchimento: _____

1 Dos médicos escalados para atendimento em UTI covid-19:

1.1 Número total dos médicos atuantes em UTI covid-19:

1.2 Quantos possuíam titulação em Medicina Intensiva ou em outras especialidades clínicas e experiência > 2 anos em terapia intensiva (naquele momento do pico da doença):

1.3 Quantos eram residentes médicos e atuaram como plantonistas:

2.0 Dos enfermeiros escalados para atendimento em UTI covid-19:

2.1 Número total de enfermeiros atuantes em UTI covid-19:

2.2 Quantos possuíam especialização em Terapia Intensiva (enfermeiro intensivista) ou experiência > 2 anos em terapia intensiva (naquele momento do pico da doença):

3.0 Os profissionais escalados para atendimento em UTI covid-19 passaram por treinamento específico para manejo dos pacientes com covid-19?

___ Sim

___ Não

ANEXO G - Tabela 1: Variáveis analisadas e evidência científica que embasa o estudo

Características do paciente	Evidência Científica
Idade	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021); 4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020); COVID-GRAM(LIANG <i>et al.</i> , 2020)
Sexo	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021) , 4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020)
Hipertensão arterial sistêmica	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Doença arterial coronariana	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021); Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Insuficiência cardíaca	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021); Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Fibrilação atrial	Kim et. al(KIM, In Cheol <i>et al.</i> , 2020)
Acidente vascular encefálico isquêmico	Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987);
Doença de Chagas	Bestetti at. al(BESTETTI <i>et al.</i> , 2022)
Asma	Ren at. all(REN <i>et al.</i> , 2022)
DPOC	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021); Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987)
Fibrose pulmonar	
Diabetes mellitus	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Obesidade	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Cirrose Hepática	Halalau et. al (HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Doença renal crônica	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Doença reumatológica	Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> ,

	1987); Liu et. al(LIU; SAWALHA; LU, 2021)
Infecção pelo HIV	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Câncer	COVID-GRAM(LIANG <i>et al.</i> , 2020)
Transplante prévio	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Demencia	Charlson Comorbidity Index(CHARLSON <i>et al.</i> , 1987); Secnik et. al
Diálise prévia	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Anticoagulante oral	Sastry et. al(SASTRY; CUOMO; MUTHUSAMY, 2022)
Glicocorticoide inalatório	Sastry et. al(SASTRY; CUOMO; MUTHUSAMY, 2022)
Glicocorticoide oral	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Drogas imunossupressoras	Halalau et. al(HALALAU <i>et al.</i> , 2021)
Drogas ilícitas	Estévez-Dana et. al(ESTÉVEZ-DANTA <i>et al.</i> , 2022)
Abuso de álcool	Estévez-Dana et. al(ESTÉVEZ-DANTA <i>et al.</i> , 2022)
Tabagismo atual	Salah, Sharma and Mehta(SALAH; SHARMA; MEHTA, 2020)
Tabagismo prévio	Salah, Sharma and Mehta(SALAH; SHARMA; MEHTA, 2020)
ECG <15	4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020); NEWS2(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.])
Frequência cardíaca (bpm)	NEWS2(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]); Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Frequência respiratória (irpm)	4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020); NEWS2(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]); CURB65(LIM <i>et al.</i> , 2003)
Temperatura (°C)	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020); Altschul et. al(ALTSCUL <i>et al.</i> , 2020)

Vacinação	Xu et. al(XU <i>et al.</i> , 2023)
Doses da vacina	Xu et. al(XU <i>et al.</i> , 2023)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	CURB65(LIM <i>et al.</i> , 2003); NEWS2(NATIONAL EARLY WARNING SCORE (NEWS) 2, [s. d.]); SOFA(VINCENT <i>et al.</i> , 1996); Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	CURB65; SOFA(VINCENT <i>et al.</i> , 1996)
VMI na admissão hospitalar	SOFA(VINCENT <i>et al.</i> , 1996); Allenbach et. al; Cena et. al
SatO2/FiO2	Lalueza et. al(LALUEZA <i>et al.</i> , 2022); Kumar et. al
PIB da cidade de origem	Magesh et. al(MAGESH <i>et al.</i> , 2021)
IDH da cidade de origem	Magesh et. al(MAGESH <i>et al.</i> , 2021)
Variáveis laboratoriais	
Hemoglobina (g/L)	Pan H, Lin S(PAN; LIN, 2023); Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Leucócitos (109/L)	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Neutrófilos (109/L)	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Linfócitos (109/L)	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Plaquetas (109/L)	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020)
Bilirrubina total (mg/dL)a	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020); SOFA(VINCENT <i>et al.</i> , 1996);
Creatinina (mg/dL)	Altschul et. al(ALTSCUL <i>et al.</i> , 2020);
D-dímero acima do valor de referência	Mei et. al(MEI <i>et al.</i> , 2020); Altschul et. al(ALTSCUL <i>et al.</i> , 2020)
Ferritina (ng/mL)a	Altschul et. al(ALTSCUL <i>et al.</i> , 2020)

Lactato (mmol/L)	Sepsis-3(SINGER <i>et al.</i> , 2016); Yang <i>et. al</i> ; Cheng <i>et. al</i>
PCR	4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020); Altschul <i>et. al</i> (ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
Sódio (mmol/L)	Altschul <i>et. al</i> (ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
AST/ALT (U/L)	Mangoni <i>et. al</i> (MANGONI; ZINELLU, 2023)
Ureia (mg/dL)	4C Mortality Score(KNIGHT <i>et al.</i> , 2020); Altschul <i>et. al</i> (ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
pH	Fine <i>et. al</i> (FINE <i>et al.</i> , 1997); Al-Azzam <i>et. al</i>
pCO ₂ (mmHg)	Achanti A and Szerlip HM(ACHANTI; SZERLIP, 2023); Al-Azzam <i>et. al</i>
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	Achanti A and Szerlip HM(ACHANTI; SZERLIP, 2023); Al-Azzam <i>et. al</i>
Troponina acima do valor de referência	Kim <i>et. al</i> (KIM, In Cheol <i>et al.</i> , 2020); Altschul <i>et. al</i> (ALTSCHUL <i>et al.</i> , 2020)
pO ₂ /FiO ₂	SOFA(VINCENT <i>et al.</i> , 1996)
Características Hospitalares	
PIB	Souza-Silva <i>et. al</i> (SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
IDH	Souza-Silva <i>et. al</i> (SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
Status acadêmico	Souza-Silva <i>et. al</i> (SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
Fonte de renda	Souza-Silva <i>et. al</i> (SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)
Acreditação	Souza-Silva <i>et. al</i> (SOUZA-SILVA <i>et al.</i> , 2022)

ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ECG: Escala de Coma de Glasgow; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; HCO₃⁻: bicarbonato; IDH: Índice de Desenvolvimento Humano; LSR: limite superior de referência; pCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue ; PCR: Proteína C Reativa; PIB:

Produto Interno Bruto; pO_2/FiO_2 : pressão parcial de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio; $SatO_2/FiO_2$: saturação periférica de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio; VMI: Ventilação Mecânica Invasiva

^a Variáveis excluídas por possuírem mais de 50% de dados faltantes