

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

MAÍRA VIANA REGO SOUZA E SILVA

Análise de características hospitalares relacionadas à mortalidade por covid-19: resultados de um registro hospitalar multicêntrico nacional

Belo Horizonte

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

MAÍRA VIANA REGO SOUZA E SILVA

Análise de características hospitalares relacionadas à mortalidade por covid-19: resultados de um registro hospitalar multicêntrico nacional

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. Patrícia Klarmann
Ziegelmann

Belo Horizonte

2022

Silva, Maira Viana Rego Souza e.
SI586a Análise de características hospitalares relacionadas à mortalidade por covid-19 [manuscrito]: resultados de um registro hospitalar multicêntrico nacional. / Maira Viana Rego Souza e Silva. - - Belo Horizonte: 2022.
104f.: il.
Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.
Coorientador (a): Patrícia Klarmann Ziegelmann.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Sistemas de Saúde. 4. Assistência Hospitalar. 5. Unidades de Terapia Intensiva. 6. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano Marcolino. II. Ziegelmann, Patrícia Klarmann. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.6



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

***"ANÁLISE DE CARACTERÍSTICAS HOSPITALARES RELACIONADAS À MORTALIDADE POR COVID-19:
RESULTADOS DE UM REGISTRO HOSPITALAR MULTICÊNTRICO NACIONAL"***

MAÍRA VIANA RÊGO SOUZA E SILVA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 03 de março de 2022, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. MAGDA CARVALHO PIRES

DEST/UFMG

PROFA. JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF

HCPA

PROFA. JULIA FONSECA DE MORAIS CAPORALI

UFMG

PROFA. PATRICIA KLARMANN ZIEGELMANN - Coorientadora

UFRGS

PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 03 de março de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Patricia Klarmann Ziegelmann, Usuário Externo**, em 07/03/2022, às 11:44, 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 **Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior**, em 07/03/2022, às 15:29, 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 **Jeruza Lavanholi Neyeloff, Usuária Externa**, em 08/03/2022, às 11:06, 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 09/03/2022, às 15:10, 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 09/03/2022, às 19:35, 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?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1277819**

e o código CRC **BB6802A1**.

Ativar o Windows

Acesse Configurações para ativar o Windows.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Eliane Viana Mancuzo

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

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

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

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Fernanda Fonseca Ramos – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Agradeço a cada um do grande time de colaboradores que foi necessário para a execução deste estudo e que, mesmo nos momentos mais difíceis, perseveraram no propósito de gerar conhecimento de qualidade e útil à nossa sociedade.

Ao Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG, que foi o primeiro lugar que me acolheu e fomentou em mim o desejo da ciência.

À minha orientadora, professora Milena Soriano Marcolino, que durante anos me ensinou e inspirou a ser uma profissional exemplar e uma pesquisadora apaixonada. E à minha co-orientadora professora Patrícia Klarmann Ziegelmann, que pacientemente me abriu caminhos para sair da minha zona de conforto e explorar novas áreas da ciência.

À minha família, em especial à minha mãe que sempre foi minha principal incentivadora, meu saudoso pai que, por ser um pesquisador tão apaixonado e criativo, foi o primeiro a despertar em mim o interesse pela ciência e à minha irmã a quem sempre procuro ser um modelo e exemplo.

Ao Pedro, meu companheiro de mais de uma década. Obrigada por sempre estar ao meu lado e me fazer descobrir minhas melhores versões.

RESUMO

Introdução: A pandemia de covid-19 gerou sobrecarga ao sistema de saúde hospitalar em diversos países. No entanto, pouco se foi estudado sobre fatores relacionados à organização dos serviços de saúde e seus impactos na mortalidade por covid-19. **Objetivos:** Analisar as características socioeconômicas regionais, hospitalares gerais e específicas das unidades de terapia intensiva (UTI) associadas à mortalidade por covid-19 em hospitais brasileiros. **Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva multicêntrica conduzida em hospitais brasileiros. Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico laboratorial confirmatório de covid-19 admitidos entre março e setembro de 2020. Dados dos pacientes foram obtidos pela revisão do prontuário. Dados dos hospitais foram obtidos por formulários preenchidos pela equipe e por meio de informações disponíveis em base de dados nacionais abertas. Modelos lineares generalizados mistos com função de ligação logit foram usados para testar a associação entre as estimativas de mortalidade e características hospitalares. Dois modelos foram construídos, um testando características hospitalares gerais e regionais, seguido por uma análise de fatores específicos das UTIs. Os modelos foram ajustados para a proporção de pacientes em alto risco à admissão. **Resultados:** Foram incluídos 31 hospitais, com número médio de leitos de $320,4 \pm 186,6$, 19 eram acadêmicos e 22 eram referência para atendimento de covid-19. A mortalidade entre as instituições variou entre 9,0 e 48,0%. A primeira análise incluiu todos os hospitais. Foi observada menor mortalidade em instituições privadas ($\beta = -0,37$; 95% IC: -0,71 a -0,04; $p = 0,029$) e localizadas em áreas com um maior produto interno bruto (PIB) per capita ($\beta = -0,40$; 95% IC: -0,72 a -0,08; $p = 0,014$) quando ajustados pela proporção de pacientes em alto risco de morte. O segundo modelo incluiu 23 hospitais e mostrou que equipes médicas com maior proporção de intensivistas ($\beta = -0,59$; 95% IC: -0,98 a -0,20; $p = 0,003$) e menor proporção de médicos residentes ($\beta = -0,40$; 95% CI: -0,68 a -0,11; $p = 0,006$) na escala da UTI covid-19 associou-se à menor mortalidade. Além disso, quanto maior a proporção de pacientes de alto risco admitidos, maior foi a diferença de mortalidade entre equipes com diferentes níveis de experiência (6,5% de diferença com menos pacientes graves e 14,1% com mais pacientes graves). **Conclusão:** A mortalidade variou significativamente nos hospitais participantes da coorte. Instituições privadas e localizadas em áreas com o maior PIB per capita apresentaram menor mortalidade. Hospitais com equipes médicas com mais experientes em terapia intensiva apresentaram menor mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Sistemas de saúde; Assistência hospitalar; Unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Background: The COVID-19 pandemic caused unprecedented pressure over health care systems worldwide. Hospital-level data that may influence the prognosis in COVID-19 patients still needs to be better investigated. Therefore, this study analyzed regional socioeconomic, general hospital, and intensive care units (ICU)-specific characteristics associated with in-hospital mortality in COVID-19 patients admitted to Brazilian institutions. **Methods:** This multicenter retrospective cohort study is part of the Brazilian COVID-19 Registry. Patients ≥ 18 years-old with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to the participating hospitals from March to September 2020, were enrolled. Patients' data were obtained through hospital records. Hospitals' data were collected through forms filled in loco and through open national databases. Generalized linear mixed models with logit link function were used for pooling mortality and to assess association between hospital characteristics and mortality estimates. Two models were built, one testing general and regional hospital characteristics and another testing ICU-specific organizational factors. All analyses were adjusted for the proportion of high-risk patients at admission. **Results:** Thirty-one hospitals were included. The mean number of beds was 320.4 ± 186.6 , 19 hospitals were academic, and 22 were COVID-19 reference centers. Estimated in-hospital mortality ranged from 9.0% to 48.0%. The first model included those 31 hospitals and showed that a private source of funding ($\beta = -0.37$; 95% CI: -0.71 to -0.04; $p = 0.029$) and location in areas with a high gross domestic product (GDP) per capita ($\beta = -0.40$; 95% CI: -0.72 to -0.08; $p = 0.014$) were independently associated with lower mortality. The second model included 23 hospitals and showed that a hospital with a more experienced medical staff in the ICU work shift with a higher proportion of intensivists ($\beta = -0.59$; 95% CI: -0.98 to -0.20; $p = 0.003$) and lower proportion of medical residents ($\beta = -0.40$; 95% CI: -0.68 to -0.11; $p = 0.006$) were independently associated with lower mortality. **Conclusions:** In-hospital mortality varied significantly among Brazilian hospitals. Private-funded hospitals and those located in municipalities with a high GDP had lower mortality. When analyzing ICU-specific characteristics, a more experienced medical staff was associated with lower mortality.

Key words: COVID-19, healthcare, hospital, intensive care, mortality

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Adaptação da tríade epidemiológica clássica para a compreensão do resultado doença	21
Figura 2. Leitos de UTI por 10.000 habitantes por unidade federativa do Brasil.....	30
Figura 3. Instrumento de coleta de dados dos pacientes da coorte no REDCap™.....	33
Figura 4. Fluxograma da coleta de dados.....	34
Figure 1. Flowchart of hospitals and COVID-19 patients included in the study.....	52
Figure 2. A: Geographical distribution of the participating hospitals. B: Geographical distribution of the patients admitted to the hospitals	57
Figure 3. Forest plot showing the mortality estimated (with 95% CI) for each hospital, their main source of funding and the proportion of high-risk patients.....	60
Figure 4. Impact of the experience of the critical care team on mortality by the proportion of high-risk patients.....	65
Figure 5. Differences in mortality. A: Comparing a hospital with a high percentage of intensivists (>50%) with one that has a low percentage (<50%) in two scenarios (<10% residents and >10% residents). B: Comparing a hospital with a high percentage of residents (>10%) with one that has a low percentage (<10%) in two scenarios (<50% intensivists and >50% intensivists).....	66
Supplementary Figure 1. A: Correlation between the proportion of patients classified as “high risk” or “very high risk” using the ABC2-SPH score and in-hospital mortality, $p < 0.001$. B: Correlation between patient risk and in-hospital mortality only with patients with complete information (excluding missings), $n = 3,728$	79

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Denominação das variantes de preocupação reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).....	22
Tabela 1. Disponibilidade de leitos de UTI SUS e privados por 10.000 habitantes por região brasileira (capital e interior).....	29
Tabela 2. Dados coletados em formulário de registro eletrônico.....	35
Tabela 3. Variáveis e pontuação do escore de risco ABC ₂ -SPH de mortalidade por covid-19 à admissão	38
Table 1. General hospital characteristics of the participating hospitals by main source of income (public or private)	58
Table 2. ICU-specific characteristics of the participating hospitals by main source of income (public or private)	59
Table 3. General hospital characteristics and city-level variables associated with mortality in the bivariate and multivariate analysis (n = 31).....	61
Table 4. ICU-specific characteristics associated with in-hospital mortality	64
Supplementary Box 1. STROBE checklist for cohort studies.....	77
Supplementary Table 1. Clinical and demographic characteristics of the population according to the hospital's main source of income (public or private)	80
Supplementary Table 2. In-hospital mortality estimates under different scenarios of medical team experience.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CFS	<i>Clinical Frailty Scale</i>
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
CPK	Creatinofosfoquinase
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
JCI	<i>Joint Commission International</i>
LDH	Lactato desidrogenase
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
MS	Ministério da Saúde do Brasil
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONA	Organização Nacional de Acreditação
PIB	Produto Interno Bruto
PCR	Proteína C reativa
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SARS-CoV-1	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SOFA	<i>Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1. Epidemiologia da covid-19	16
2.2. Virologia e patogênese de SARS-CoV-2.....	16
2.3. Vias de transmissão do SARS-CoV-2.....	17
2.4. Manifestações clínicas da covid-19.....	18
2.5. Fatores de risco para gravidade e mortalidade por covid-19	20
2.5.1. Fatores do patógeno	21
2.5.2. Fatores do hospedeiro.....	22
2.5.3. Fatores ambientais.....	25
2.6. Organização do sistema de saúde brasileiro.....	28
2.7. Expansão para a pandemia	30
3. OBJETIVOS	
3.1. Objetivos gerais	31
3.2. Objetivos específicos	31
4. MÉTODOS	
4.1. Delineamento do estudo	32
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	32
4.3 Coleta de dados de pacientes.....	32
4.4 Coleta de dados das instituições hospitalares	37
4.5 Escolha dos desfechos e das variáveis analisadas	37
4.6 Revisão e qualidade dos dados	37
4.7 Análise estatística	43
4.8 Aspectos éticos.....	44
5. RESULTADOS	
5.1. Artigo científico	45
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
7. REFERÊNCIAS.....	84
8. ANEXOS	91

1 INTRODUÇÃO

A covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2. A doença foi primeiramente identificada após a China reportar a presença de um *cluster* de pneumonia de origem desconhecida. Uma semana após o relato inicial, os pesquisadores confirmaram a identificação de um novo coronavírus (SARS-CoV-2) como o causador da doença naqueles pacientes (WHO, 2020d). Cerca de três meses após a sua identificação, a doença foi declarada uma pandemia no dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), momento no qual existiam 118.000 casos acumulados e 4.291 mortes confirmadas em 114 países.

Por ser uma doença até então desconhecida, a pandemia gerou uma situação emergencial, em que gestores, pesquisadores e profissionais da área da saúde buscavam entender suas origens, modos de transmissão, fatores de risco, gravidade e letalidade. Os primeiros dados obtidos com base no surto chinês indicavam que cerca de 20% das pessoas desenvolveram sintomas de moderados a graves que necessitaram de hospitalização. Cerca de 5% ficaram gravemente enfermas, necessitando de suporte em terapia intensiva e 2 a 3% evoluíram ao óbito (ZHOU *et al.*, 2020). Devido à potencial gravidade dos indivíduos infectados e à alta transmissibilidade da doença, logo foi constatado que a covid-19 poderia provocar surtos que gerariam um aumento na demanda de atenção à saúde, especialmente nos 20% que podem necessitar de suporte hospitalar durante o curso da doença (MOGHADAS *et al.*, 2020; NORONHA *et al.*, 2020).

Desta maneira, fez-se necessário entender melhor quais são os fatores que colocam uma pessoa infectada em maior risco de morrer, para assim conseguir identificar e intervir em pontos estratégicos. Após quase dois anos de pandemia, diversos fatores foram extensamente estudados por pesquisadores do mundo todo. Entre estes, destacam-se principalmente fatores relacionados ao paciente, como idade avançada, sexo masculino, comorbidades cardiovasculares e pulmonares, diabetes mellitus e obesidade (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; IZCOVICH *et al.*, 2020; MAHAMAT-SALEH *et al.*, 2021). Além disso, outros estudos identificaram variáveis clínicas, laboratoriais e radiológicas que podem se relacionar e até mesmo prever a gravidade (LIANG *et al.*, 2020; MARCOLINO *et al.*, 2021). Todo este conhecimento foi vital para a organização e gestão da pandemia, priorizando proteção e vacinação de grupos em risco e construindo protocolos e escores que permitiram maior eficiência no manejo e identificação precoce dos sinais de deterioração clínica.

No entanto, ao se considerar a tríade epidemiológica clássica, a ocorrência de uma doença infecciosa é o resultado de uma complexa interação entre fatores do hospedeiro, do patógeno e do ambiente (GORDIS, 2013). Diante desta premissa, grande parte dos estudos em covid-19 até o momento focaram em fatores do hospedeiro e do patógeno. Por um outro lado, as influências ambientais são amplas e complexas de serem mensuradas e, por isso, ainda são poucos os estudos que abordam estes fatores de maneira consistente. A organização do sistema de saúde hospitalar é um dos fatores ambientais que necessita ser explorado, principalmente, por ser um fator modificável por meio da readequação da gestão e recursos hospitalares (DANESH; ARROLIGA, 2020). Estudos anteriores realizados em outras populações de pacientes críticos em um cenário pré-pandemia demonstraram que fatores relacionados à estrutura e organização de hospitais se relacionam ao desfecho adverso e mortalidade em pacientes hospitalizados (GERSHENGORN *et al.*, 2017; MACHADO *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2015; WORTEL *et al.*, 2021).

Entretanto, como a covid-19 é uma doença nova, existem poucas evidências sobre tais associações nesta população. Poucos estudos analisaram variáveis a nível hospitalar e todos são de países desenvolvidos, que possuem realidade socioeconômica muito diferente de países emergentes (CHURPEK *et al.*, 2021; RIMMELÉ *et al.*, 2021; TACCONE *et al.*, 2021). No Brasil, estudos demonstraram variabilidade na mortalidade por covid-19 entre regiões do país. Entretanto, não existem estudos específicos avaliando o impacto de variáveis a nível hospitalar na mortalidade desses pacientes (BRIZZI *et al.*, 2021; CASTRO *et al.*, 2021). A pandemia levou os serviços de saúde a ter que adaptar e aumentar sua capacidade de atendimento em um curto período para absorver o enorme aumento de demanda. Principalmente após a onda da doença no início de 2021, certas regiões relataram sobrecarga do sistema, com falta de insumos e leitos, o que também afetou a mortalidade dos pacientes hospitalizados (ALVES, 2021).

Deste modo, o presente estudo busca explorar fatores relacionados aos hospitais participantes do *Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2 (covid-19)* que podem estar associados com mortalidade intra-hospitalar. Ao levantar esses fatores, o objetivo é fornecer elementos que possam ajudar a aprimorar o cuidado hospitalar destes pacientes.

A ideia da presente dissertação surgiu do trabalho realizado a partir da coorte multicêntrica nacional para estudo dos pacientes na qual me envolvi desde o início do projeto – em abril de 2020 - como bolsista de pesquisa com a função de supervisionar a coleta de alguns

dos centros participantes do projeto. Ao escrever o primeiro artigo com os dados desta coorte (MARCOLINO *et. al*, 2021), percebemos uma heterogeneidade da mortalidade entre os hospitais participantes o que motivou a busca por explorar os motivos, além dos fatores relacionados ao paciente, que se relacionassem com esse achado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da covid-19

Em 31 de dezembro de 2019, a China reportou à Organização Mundial de Saúde (OMS) a presença de um *cluster* de pneumonia de origem desconhecida. Uma semana após este fato, os pesquisadores confirmaram a identificação de um novo coronavírus como causador de doença naqueles pacientes (WHO, 2020a). Pouco menos de um mês após sua identificação, a OMS classificou a covid-19 como uma emergência de importância internacional. A doença foi declarada uma pandemia pela OMS no dia 11 de março de 2020, momento em que 118.000 casos e 4.291 mortes tinham sido confirmadas em 114 países (WHO, 2020e).

Na data de 19 de janeiro de 2022, registros apontam para 332.617.707 casos confirmados com 5.551.314 óbitos acumulados desde o primeiro caso conhecido (WHO, 2020e). Entretanto, este número pode ser até dez vezes maior do que o registrado, devido à subnotificação. Estudos baseados em inquéritos sorológicos reforçam a tese da subnotificação, pois foram identificados um número de indivíduos com anticorpos para a doença superior ao número de casos reportados no mesmo período (MWANANYANDA *et al.*, 2021)

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado na cidade de São Paulo no dia 26 de fevereiro de 2020. Um homem de 57 anos que havia retornado recentemente da região de Lombardia, Itália, onde um surto da doença de grandes proporções estava em curso. 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 2.977 casos da doença e 77 mortes (WHO, 2020e). Até 19 de janeiro de 2022, o Brasil é o terceiro país em número acumulado de casos da doença e em número de mortes acumuladas (WHO, 2022).

2.2 Virologia e patogênese de SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus pertencente à família Coronaviridae, vírus envelopados de RNA positivo. O sequenciamento genômico e a comparação filogenética demonstraram que este vírus pertence ao mesmo subgênero de outro coronavírus que causa síndrome respiratória aguda grave em humanos (SARS-CoV-1), bem como a alguns outros coronavírus que causam doença em morcegos. Já o outro coronavírus de importância à saúde humana, o vírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), parece ter origem filogenética mais distante do SARS-CoV-2 (CEVIK *et al.*, 2020).

A origem do SARS-CoV-2 como causador de doença em humanos ainda é desconhecida, embora a teoria mais provável seja a de que tenha sido originado de

betacoronavírus RaTG13 encontrados em morcegos, que apresentaram grande similaridade (96,2%) na análise genética comparativa com o SARS-CoV-2. No entanto, ainda não está claro se o vírus migrou diretamente do morcego para o humano ou se houve algum hospedeiro intermediário neste processo (CEVIK *et al.*, 2020). Após quase dois anos da descoberta da doença em humanos, dúvidas sobre o assunto permanecem. A OMS publicou os resultados de uma força-tarefa de cooperação internacional na China em que não foi identificada a origem zoonótica do vírus (WHO, 2021b). Existem outras teorias menos aceitas pela comunidade científica internacional, como bioterrorismo ou contaminação proveniente de espécimes estudados em laboratórios de virologia. Embora estas sejam menos prováveis, nenhuma hipótese está formalmente descartada pela OMS e mais estudos são necessários para a elucidação da questão (WHO, 2021b).

A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas ocorre de maneira muito similar ao mecanismo anteriormente descrito para o SARS-CoV-1. O envelope viral é revestido pela glicoproteína *spike* (S), envelope viral (E) e as proteínas de membrana (M). A entrada viral é mediada pela proteína S. A subunidade S1 desta proteína 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 como receptor, o material genético viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira, permitindo os estágios da replicação, maturação e liberação viral (CEVIK *et al.*, 2020).

Por terem um sistema de revisão do material genético sintetizado na célula hospedeira, a replicação do material genético dos coronavírus está menos sujeita a mutações quando comparado com outros vírus de RNA, como o vírus Influenza. No entanto, este é um vírus altamente transmissível, com um número de reprodução (R0) mais elevado do que outros coronavírus que causam doença em humanos, como SARS-CoV-1 e MERS-CoV. A nível celular, o que explica a maior transmissibilidade é o fato de que as proteínas de membrana do SARS-CoV-2 permitem uma ligação muito forte ao receptor ECA-2 humano, o que reflete a maior eficiência na invasão celular do hospedeiro (CEVIK *et al.*, 2020).

2.3 Vias de transmissão do SARS-CoV-2

A principal via de transmissão do SARS-CoV-2 é pessoa-a-pessoa por gotículas respiratórias. As secreções geradas pela fala, espirros ou tosse de pessoas contaminadas podem ser inaladas por outra pessoa, especialmente quando há o contato em uma distância inferior a 1

metro. Além disso, existem relatos de transmissão por meio de superfícies e fômites contaminados com as secreções de pessoas infectadas, embora esta não seja a principal via de transmissão.

A transmissão por aerossóis tem sido cada vez mais reconhecida como importante via de transmissão e alguns autores defendem que esta é a principal via (GREENHALGH *et al.*, 2021). Relatos de *clusters* de casos descritos na literatura descreveram dinâmicas de infecção em transportes, hotéis, coral, restaurantes e hospitais que reforçam a hipótese de transmissão por aerossol (EICHLER *et al.*, 2021; KLOMPAS *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2021). Todos estes relatos ocorreram em ambientes fechados e mal ventilados, por isso, a ventilação dos ambientes é uma medida eficaz para reduzir a transmissão de SARS-CoV-2. Atualmente, existem até mesmo calculadoras disponíveis e validadas para estimar a ventilação ideal de um ambiente para prevenir a transmissão por aerossóis (REHVA, 2021).

Embora o vírus tenha sido identificado em amostras de sangue, sêmen e fezes, formas de transmissão por via fecal-oral ou sexual não foram comprovadas (CHEN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). O risco de transmissão por animais também é incerto, embora existam relatos de infecção sintomática em gatos e assintomática em cachorros (CALVET *et al.*, 2021). No entanto, essas infecções foram confirmadas em casos nos quais os tutores estavam infectados, sendo mais provável que o ser humano tenha transmitido para o animal doméstico. Não há relatos de casos em que os animais domésticos transmitiram a doença para o humano.

A transmissão de SARS-CoV-2 pode ocorrer a partir de indivíduos sintomáticos, assintomáticos ou pré-sintomáticos (infectados, mas ainda sem sintomas). Essa descoberta foi importante para entender a dinâmica de transmissão da doença, pois indivíduos assintomáticos ou pré-sintomáticos podem transmitir a doença mesmo sem apresentar sinais clínicos. Ainda não é consenso acerca do impacto deste tipo de transmissão na propagação da doença, mas o modelo matemático do Centro de Controle de Doenças (CDC) americano estima que até 59% de todas as transmissões sejam por indivíduos sem sintomas (JOHANSSON *et al.*, 2021).

2.4 Manifestações clínicas da covid-19

A sintomatologia da doença é variada, porém os sintomas mais frequentes observados foram tosse, mialgia e cefaleia. Em uma avaliação do CDC americano, um relatório que avaliou mais de 370.000 indivíduos positivos, os principais sintomas foram (STOKES *et al.*, 2020):

- Tosse: 50%
- Febre (relatada ou aferida > 38,0°C): 43%
- Mialgia: 36%
- Cefaleia: 34%
- Dispneia: 29%
- Odinofagia: 20%
- Diarreia: 19%
- Náuseas ou vômitos: 12%
- Outros (rinorreia, anosmia, ageusia): < 10%

As manifestações clínicas da covid-19 ocorrem em um espectro, que pode variar desde infecções assintomáticas à doença grave e morte. Em geral, os casos ocorrem entre 2 e 14 dias após a exposição, com um período de incubação médio de 5 dias.

Infecção assintomática é bem descrita na literatura, embora a estimativa do percentual de pessoas que não desenvolvem sintomas variou muito entre os estudos, principalmente pela dificuldade em se diferenciar os assintomáticos daqueles que ainda não desenvolveram sintomas (pré-sintomáticos) e da dificuldade em se medir sintomas devido à variação na percepção individual. Em uma revisão sistemática que avaliou quatro estudos populacionais transversais, uma mediana de 46% (44 – 62%) dos pacientes não apresentavam sintomas no momento da pesquisa. Nesta mesma análise, na avaliação de 14 estudos longitudinais, aproximadamente 72% das pessoas que testaram positivo assintomáticas permaneceram sem sintomas. Portanto, utilizando os dados destes dois tipos de estudos, os pesquisadores desta revisão sistemática estimaram que a proporção de assintomáticos seja aproximadamente 33% (ORAN; TOPOL, 2021).

Dos casos sintomáticos, o espectro de gravidade varia entre casos leves a casos graves e óbito. Os centros de prevenção de doenças da China e dos Estados Unidos da América (EUA) encontraram a seguinte distribuição dos casos conforme o espectro de gravidade (WU; MCGOOGAN, 2020):

- Casos leves (81%): definidos como casos sintomáticos, sem evidência clínica ou radiológica de pneumonia e necessidade de suporte hospitalar durante o curso da doença.

- Casos moderados (14%): são casos que evoluem com sinais e sintomas de gravidade, como dispneia e hipóxia ou com evidência clínica ou radiológica de acometimento pulmonar maior que 50% do parênquima pulmonar.
- Casos graves (5%): casos de insuficiência respiratória ou choque circulatório com necessidade de suporte em terapia intensiva.
- Óbito (2 a 3%).

No entanto, as estimativas de mortalidade chinesas e norte-americanas se baseiam apenas nos casos que foram documentados e testados (*case fatality rate*). Como uma parcela significativa dos casos são assintomáticos ou oligossintomáticos, é provável que estas estimativas estejam superestimadas. Além disso, muitos países enfrentam dificuldades na implementação de programas de testagem em massa para identificação dos casos, especialmente em tempos de pandemia onde os recursos são escassos (WHO, 2020b). Estudos de seroprevalência e de rastreamento de contatos, que permitem a identificação de casos leves e assintomáticos, demonstraram uma taxa de letalidade por infecção (*infection fatality rate*) entre 0,15% e 1% (PEREZ-SAEZ *et al.*, 2021; STRINGHINI *et al.*, 2020). Entretanto, esses estudos foram realizados em países desenvolvidos (Suíça). Uma revisão sistemática de 27 estudos sobre o tema estratificou os resultados de taxa de letalidade por infecção conforme a idade, e demonstrou um grande aumento conforme a faixa etária. A taxa de letalidade é muito baixa em crianças e em adultos jovens (por exemplo, 0,002% aos 10 anos e 0,01% aos 25 anos), porém aumenta progressivamente com a idade e é bem mais significativa em adultos de meia-idade (0,4% aos 55 anos) e idosos (1,4% aos 65 anos, 4,6% aos 75 e 15% aos 85 anos) (LEVIN *et al.*, 2020).

2.5 Fatores de risco para gravidade e mortalidade por covid-19

Considerando o conceito da tríade epidemiológica clássica, temos que a ocorrência da covid-19 depende de fatores do hospedeiro, do patógeno e de fatores ambientais (Figura 1). Estes fatores relacionam-se entre si de maneira complexa para produzir o resultado adoecimento. Além disso, a identificação destes fatores explica por que alguns indivíduos desenvolvem versões mais graves da doença enquanto outros permanecem assintomáticos ou oligossintomáticos.



Figura 1. Tríade epidemiológica para a compreensão do resultado doença na covid-19.

2.5.1 Fatores do patógeno

Grande parte das mutações ocorrem com a disseminação e evolução do vírus e, em sua grande maioria, não representam vantagens reprodutivas ou mudanças significativas no comportamento viral. No entanto, durante o monitoramento filogenético do SARS-CoV-2 coordenado pela OMS, identificaram-se vírus com mutações capazes de impactar no comportamento viral, podendo ser divididas em: variantes de interesse, variantes de preocupação e variantes de alta consequência.

A definição da OMS estabelece a denominação “variantes de interesse” àquelas que possuem mudanças genéticas que podem potencialmente afetar as características virais, tais como transmissibilidade, gravidade da doença e escape imunológico (natural ou adquirido por vacinas), diagnóstico ou terapêutico.

Além disso, devem ter sido identificadas como causadoras de transmissão comunitária sustentada ou em *clusters* em múltiplos países, com aumento progressivo de sua incidência e número de casos ao longo do tempo ou causar algum outro impacto epidemiológico aparente que sugira um potencial risco para saúde pública global.

Em 07 de janeiro de 2022, a OMS reconhece as variantes de interesse Lambda, que foi identificada no Peru em dezembro de 2020 e reconhecida como variante de interesse em junho de 2021; e Mu, que foi identificada na Colômbia em janeiro de 2021 e reconhecida como variante de interesse em junho de 2021.

Já o termo “variante de preocupação” inclui a definição descrita para variante de interesse, mas deve ter uma associação demonstrada com um ou mais mudanças que geram impacto na saúde pública global (WHO, 2021a):

- Maior transmissibilidade ou mudança danosa à epidemiologia anterior de covid-19;
- Aumento da virulência ou mudanças na apresentação clínica da doença;
- Redução da eficácia de medidas de saúde pública, sociais ou de medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos atualmente disponíveis.

Em 07 de janeiro de 2022, existem cinco variantes de preocupação identificadas e reconhecidas pela OMS, sendo elas denominadas Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron (Quadro 1).

Quadro 1. Denominação das variantes de preocupação reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

Variante (Denominação OMS)	Primeira identificação	Reconhecimento como variante de preocupação
Alfa	Vários países em dezembro de 2020	17 de março de 2021
Beta	Estados Unidos da América em novembro de 2020	24 de março de 2021
Gama	Índia em outubro de 2020	04 de abril de 2021
Delta	Peru em dezembro de 2020	14 de junho de 2021
Ômicron	África do Sul em novembro de 2021	26 de novembro de 2021

Além disso, existe uma outra categoria de variantes denominada “variantes de alta consequência”, em que a eficácia de vacinas, medicamentos ou testes diagnósticos têm sua eficácia drasticamente reduzida. No entanto, felizmente, não há nenhuma variante de alta consequência descrita para o SARS-CoV-2 até o momento.

2.5.2 Fatores do hospedeiro

A identificação dos fatores de risco de gravidade e mortalidade por covid-19 foi fundamental para que as estratégias de prevenção e tratamento da doença pudessem ser mais bem direcionadas aos grupos vulneráveis.

Idade

A idade avançada foi primeiramente identificada como fator de risco para covid-19 grave em estudos de perfil descritivos realizados em coortes de pacientes hospitalizados de diferentes países, onde foi observado que a maioria dos hospitalizados e dos óbitos ocorriam em pacientes acima de 60 anos de idade. Em uma revisão sistemática e meta-análise realizada com 3027 pacientes a idade foi o fator de risco com maior associação com mortalidade (OR = 6,06, IC 95% [3,98; 9,22]) (HO *et al.*, 2020). Um estudo de coorte que avaliou 1.830 pacientes com maiores de 50 anos em uma instituição hospitalar brasileira concluiu que a razão de risco para mortalidade em 30 dias foi maior quanto maior a fragilidade estimada de acordo com o escore *Clinical Frailty Scale* (CFS). A razão de risco neste estudo variou de 1,40 (95% IC [1,10 – 1,70]) em pacientes com fragilidade leve a 2,30 (95% IC [1,80 – 2,90]) em pacientes gravemente frágeis. Apesar disso, mesmo com o ajuste para a fragilidade, a idade ainda se manteve como um fator de risco independente para mortalidade por covid-19 (ALIBERTI *et al.*, 2021).

Sexo masculino

O sexo masculino foi identificado como fator de risco para gravidade da doença, hospitalização e mortalidade. Inicialmente, os primeiros estudos que analisaram coortes de pacientes hospitalizados descreveram uma maior proporção de homens internados em enfermaria e UTI, mas ainda não havia evidência se a mortalidade aumentada se devia a uma proporção aumentada de infecções neste sexo por maior engajamento em comportamentos de risco ou se realmente tratava-se de doença mais grave. Em uma meta-análise realizada sobre fatores de risco na mortalidade por covid-19, foram analisados 46 estudos com um total de 423.117 pacientes, em que sexo masculino esteve associado à mortalidade com uma razão de chances de 1,45 (95% IC [1,41 – 1,1]) e razão de risco de 1,24 (95% IC [1,07 – 1,41]). As razões para a maior vulnerabilidade observada no sexo masculino não estão elucidadas, mas um dos motivos mais estudados está na diferença na resposta imunológica entre os sexos, pois foi observado menores números de células T CD8+ e CD4+ e células B comparado às mulheres (DESSIE; ZEWOTIR, 2021; PECKHAM *et al.*, 2020).

Comorbidades

Certas comorbidades também foram identificadas como fatores de risco em pacientes com covid-19. Embora tais associações tenham sido observadas em diversas condições de

saúde, três se destacam devido à alta prevalência destas condições na população: obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes.

A associação da obesidade com mortalidade após infecção por SARS-CoV-2 foi demonstrada em diversos estudos. Uma meta-análise que avaliou 45 estudos e 858.374 pacientes hospitalizados com covid-19 estimou um risco relativo de 1,45 (95% IC [1,31 – 1,61]) comparando obesos (índice de massa corporal [IMC] maior ou igual a 30kg/m²) a não-obesos (MAHAMAT-SALEH *et al.*, 2021). Sabe-se que a obesidade é um fator de risco em diversas doenças respiratórias infecciosas, pois pode estar associada à diminuição do volume expiratório pulmonar, capacidade funcional e complacência pulmonar. Além disso, o acúmulo de tecido adiposo está relacionado a fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos crônicos, o que coloca indivíduos obesos em maior risco de doença grave (SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020). A obesidade foi observada como um fator de risco muito importante em indivíduos mais jovens, nos quais a idade não representa um risco adicional. Esta associação esteve presente desde indivíduos com sobrepeso até aqueles com obesidade grau III, mas existe uma relação com valor do IMC e, portanto, os obesos com IMC acima de 40kg/m² possuem risco adicional (LIGHTER *et al.*, 2020).

Quanto às doenças cardiovasculares, uma alta prevalência de tais condições têm sido observada em pacientes hospitalizados por covid-19 e diversas destas doenças mostraram associação com maior mortalidade. Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 56 estudos e 159.698 pacientes com covid-19 indicou que hipertensão (OR 2,60, IC 95% [2,19 - 3,19]), insuficiência cardíaca (OR 6,72, IC 95% de 3,34 a 13,52) e doença coronariana (OR 3,78, IC 95% de 2,42 a 5,90) tiveram associação com maior mortalidade (HESSAMI *et al.*, 2021). Quanto à diabetes, uma revisão de 112 revisões sistemáticas sobre o tema encomendada pela Organização Mundial de Saúde, demonstrou que a diabetes é um fator de risco bem estabelecido tanto para mortalidade por covid-19 quanto para admissão em unidade de terapia intensiva. Neste mesmo estudo, o risco foi maior em pacientes com diabetes tipo 1 quando comparado com os portadores de diabetes tipo 2 (HARTMANN-BOYCE *et al.*, 2021).

Biomarcadores laboratoriais

Um estudo de revisão sistemática identificou biomarcadores que indicam risco de evolução mais grave da doença (JI *et al.*, 2020). A identificação destes parâmetros, juntamente a outros critérios clínicos e radiológicos, foi importante para o desenvolvimento de escores de risco para predição de mortalidade à admissão.

Valores elevados dos exames laboratoriais de D-dímero, troponina, ferritina, proteína C reativa (PCR) sérica, lactato desidrogenase (LDH) e creatinofosfoquinase (CPK) foram identificadas em estudos para prever gravidade e mortalidade, embora não estejam bem definidos os valores de corte para este risco (GOYAL *et al.*, 2020; JI *et al.*, 2020).

Existem diversos escores de risco que foram desenvolvidos para predição de mortalidade em pacientes com covid-19. Além disso, escores desenvolvidos inicialmente para outras condições, tais como CURB-65 utilizado para avaliação inicial de pacientes com pneumonia (o acrônimo significa *confusion, uremia, respiratory rate, blood pressure and age ≥ 65 years*) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foram inicialmente utilizados para estratificação de risco destes pacientes, embora a acurácia deles não tenha se mostrado alta em estudos que analisaram este tema (RASCHKE *et al.*, 2021; SATICI *et al.*, 2020).

Em artigo produzido por nosso grupo de pesquisa, foi desenvolvido o escore de risco ABC₂-SPH para ser utilizado à admissão hospitalar utilizando uma amostra da coorte de pacientes brasileiros do Registro Nacional Multicêntrico de Pacientes com covid-19 (MARCOLINO *et al.*, 2021). O escore é composto de sete variáveis clínicas e laboratoriais coletadas à admissão do paciente: idade, ureia, comorbidades, PCR, razão entre a saturação periférica de O₂ (SpO₂) e a fração inspirada de oxigênio (FiO₂), plaquetas e frequência cardíaca. O modelo apresentou alta acurácia e valor discriminatório (área sob a curva ROC 0,844, IC 95% [0,82 – 0,859]).

2.5.3 Fatores ambientais

O impacto dos determinantes sociais e econômicos na ocorrência de doenças tem ganhado maior destaque nos últimos anos. Fatores individuais de condições de moradia, educação, trabalho e acesso a serviços de saúde estão sendo estudados para uma gama de condições de saúde. Além disso, parâmetros regionais de desenvolvimento socioeconômico regional também têm sido usados para avaliar a influência de tais determinantes na ocorrência e gravidade de doenças (STRINGHINI *et al.*, 2017).

Na covid-19, os estudos apontam para a importância de tais fatores para a ocorrência da doença e como um fator de risco para gravidade e mortalidade. Primeiramente, regiões menos desenvolvidas apresentaram dificuldade na implementação e adesão às medidas de saúde pública para reduzir a transmissão da doença. Por exemplo, a prática do distanciamento social depende da renda, do acesso a oportunidades de trabalho remoto, acesso à internet e condições de moradia adequadas. A lavagem de mãos depende do acesso à saneamento básico. Acesso à

máscara, álcool em gel e desinfetantes dependem da renda e bem como da capacidade de entendimento do indivíduo. Além disso, a vulnerabilidade socioeconômica individual e regional também está implicada em uma maior incidência de doenças não comunicáveis, tais como diabetes e hipertensão, condições de risco para gravidade e mortalidade por covid-19 (SINGU *et al.*, 2020).

A análise étnica e racial também tem sido utilizada como uma métrica tanto para fatores individuais (genético e culturais) quanto para análise dos determinantes socioeconômicos devido às diferenças sociais, econômicas, culturais e históricas entre diversas etnias e raças. Uma revisão sistemática norte-americana incluiu 68 estudos com um total de 4.318.929 de pacientes analisou a incidência de covid-19, risco de hospitalização, admissão à UTI e morte em diferentes grupos raciais e étnicos com diferentes status socioeconômicos e de acesso em saúde (MAGESH *et al.*, 2021). Os resultados demonstraram que indivíduos afro-americanos (RR 3,54, 95% IC [1,38 – 9,07]) e hispânicos (RR: 4,68, IC 95% [1,28 – 17,20]) tiveram maior risco relativo de contrair covid-19 quando comparado com os brancos. Entre os grupos analisados, os asiáticos-americanos apresentaram maior risco de serem admitidos na UTI (RR: 1,93, IC 95% [1,60 - 2,34]). No entanto, quando realizado ajuste para fatores socioeconômicos, as diferenças foram atenuadas, demonstrando a importância do componente socioeconômico nesta análise. No Brasil, um estudo transversal observacional utilizou dados de pacientes hospitalizados com covid-19 da base de dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe). Os indivíduos identificados como pardos ou negros que foram admitidos ao hospital com covid-19 apresentaram um maior risco de mortalidade (RR: 1,45, IC 95% [1,33 – 1,58] para pardos e 1,32, IC 95% [1,15 – 1,52] para negros) (BAQUI *et al.*, 2020).

Outro importante aspecto é o acesso ao sistema de saúde. Sabe-se que a disponibilidade de leitos e profissionais de saúde por habitante é menor em regiões mais vulneráveis socioeconomicamente, o que pode implicar no atraso no acesso ao diagnóstico e tratamento adequados. No Brasil, um estudo transversal observacional utilizando dados das primeiras 250.000 hospitalizações por covid-19 da base de dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) observou diferenças regionais importantes na mortalidade hospitalar. Em pacientes menores de 60 anos, a mortalidade hospitalar foi de 31% no Nordeste versus 15% no Sul. Além disso, a disponibilidade de leitos clínicos e de terapia intensiva também variou entre as regiões, sendo menor no Norte e maior no Sudeste (RANZANI *et al.*, 2021).

Impacto de fatores organizacionais na mortalidade de pacientes hospitalizados

Na literatura, o impacto de características hospitalares na mortalidade de pacientes hospitalizados já foi analisado em outras populações. Alguns fatores estruturais, tais como tamanho, volume de pacientes atendidos, financiamento, localização do hospital, acreditação e certificação como hospital de ensino também já foram investigados como possíveis fatores que influenciam a mortalidade de pacientes hospitalizados por diversas causas, clínicas ou cirúrgicas. No Brasil, um estudo em 78 UTIs brasileiras incluiu fatores organizacionais (tipo de financiamento, número de leitos, padrões relacionados à equipe de saúde, discussão de casos, checklists e protocolo implementados) que influenciam no desfecho de pacientes críticos (SOARES *et al.*, 2015). Neste estudo, o número de protocolos na UTI foi um fator independente para mortalidade em pacientes críticos. Em outro estudo brasileiro, com a população de pacientes sépticos, hospitais privados apresentaram menor mortalidade (55.5% versus 37.0%, $p < 0.001$) (CONDE *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2017; QUINTANO NEIRA; HAMACHER; JAPIASSU, 2018).

Além disso, a maior parte das evidências na literatura está relacionada aos fatores da terapia intensiva, onde os pacientes mais graves se concentram. Quanto a isso, já foram estudados fatores tais como: número de médicos, enfermeiros e técnicos por leito, aderência a protocolos e experiência da equipe (GERSHENGORN *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2010; NEURAZ *et al.*, 2015; SAKR *et al.*, 2015; WELED *et al.*, 2015; WILCOX *et al.*, 2013; WORTEL *et al.*, 2021).

No entanto, por ser uma doença ainda nova, ainda não há poucos dados na população de pacientes com covid-19. Uma carta ao editor publicada na revista *New England Medical Journal* descreveu resultados preliminares, que demonstraram variabilidade na mortalidade entre hospitais nos pacientes com covid-19 no Reino Unido mesmo quando ajustados para gravidade, embora mais estudos sejam necessários para entender quais são as diferenças que levaram a este resultado (QIAN *et al.*, 2020). Os outros estudos que analisaram variáveis a nível hospitalar são de países desenvolvidos que têm realidades socioeconômicas muito diferentes de países em desenvolvimento, tais como o Brasil (CHURPEK *et al.*, 2021; RIMMELÉ *et al.*, 2021; TACCONE *et al.*, 2021). Um estudo belga e outro norte-americano demonstraram que a situação emergencial gerou uma sobrecarga nas UTIs covid-19 e que a superlotação das unidades também impactou no aumento de mortalidade dos pacientes hospitalizados (CHURPEK *et al.*, 2021; TACCONE *et al.*, 2021). Um estudo francês verificou que a

mortalidade por covid-19 foi maior durante os finais de semana, o que poderia ser parcialmente explicado pela menor disponibilidade de profissionais de saúde por leito durante feriados e finais de semana (RIMMELÉ *et al.*, 2021).

2.6 Organização do sistema de saúde brasileiro

O Brasil possui um dos maiores sistemas de saúde pública do mundo, com uma cobertura de aproximadamente 214 milhões de pessoas, cerca de 90% da população brasileira. Deste total, aproximadamente 76% dependem exclusivamente do Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, existe uma importante variação regional no percentual da população que depende exclusivamente do SUS, com os dados mais recentes indicando que na região Norte 90% da população é atendida exclusivamente pelo SUS, 88% no Nordeste, 80% no Centro-Oeste, 76% no Sule e apenas 66% no Sudeste (CASTRO *et al.*, 2019; MASSUDA *et al.*, 2018).

Os dados mais recentes obtidos pelo Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) demonstram que no período anterior à pandemia, em dezembro de 2019, havia 45.092 leitos totais de UTI no Brasil, somando-se leitos gerais, específicos, adultos e pediátricos. Contudo, existe uma grande variabilidade na disponibilidade de leitos a depender da região, do tipo de atendimento (SUS ou privado) e da localização (capital ou interior). A região Norte possui menor disponibilidade, com 1,23 leitos de UTI disponíveis por 10.000 habitantes, enquanto a região Sudeste é a com maior disponibilidade, com 2,58 leitos de UTI disponíveis por 10.000 habitantes (BRASIL, 2021).

Além disso, existe uma variabilidade significativa em todas as regiões ao comparar leitos que atendem SUS e privados, com uma oferta de leitos de cerca de 3 a 5 vezes maior na saúde privada. Por fim, também se observa diferença na disponibilidade de leitos entre capitais e interior, com uma oferta de 2 a 3 vezes superior nos grandes centros comparado com o interior. (Tabela 1) (AMIB, 2020).

Tabela 1. Disponibilidade de leitos de UTI SUS e privados por 10.000 habitantes por região brasileira (capital e interior)

Região	Leitos SUS por 10.000 habitantes	Leitos privados por 10.000 habitantes	Total por 10.000 habitantes
Norte – capitais	1,9	7,22	3,07
Norte – interior	0,32	2,09	0,40
Norte – total	0,75	5,64	1,23
Nordeste – capitais	3,22	5,70	4,02
Nordeste - interior	0,40	3,83	0,60
Nordeste – total	0,88	4,97	1,35
Centro-Oeste – capitais	2,51	7,90	4,18
Centro-Oeste – interior	0,54	4,74	1,07
Centro-Oeste – total	1,17	6,61	2,24
Sudeste – capitais	3,27	6,00	4,64
Sudeste – interior	1,32	3,35	1,91
Sudeste – total	1,69	4,32	2,58
Sul – capitais	5,11	4,45	4,79
Sul – interior	1,38	2,79	1,66
Sul – total	1,71	3,23	2,07

*Produzida pelo autor. Adaptada de: IBGE – Estimativa Populacional 2016 / ANS TABNET / AMIB

2.7 Expansão da capacidade hospitalar para a pandemia

Devido à pandemia de covid-19, houve uma sobrecarga do sistema de saúde, sobretudo nos leitos de terapia intensiva e de pronto atendimento. O Brasil teve que rapidamente expandir a sua capacidade hospitalar para suprir a demanda crescente de atendimento gerada pela nova doença. Até novembro 2021, o país possuía 31.225 leitos de UTI adulto e pediátrico exclusivos para atendimento de pacientes com covid-19 e 48.200 leitos de UTI totais não-covid-19, o que representou uma expansão superior a 50% em relação à capacidade anterior à pandemia.

No entanto, a distribuição dos leitos de UTI para atendimento dos pacientes com SARS-CoV-2 também apresentou variação conforme os estados brasileiros. O Espírito Santo é o estado com a maior oferta de leitos de UTI covid-19, com 2,83 por 10.000 habitantes, enquanto Maranhão é o estado com menor quantidade, 0,83 por 10.000 habitantes (Figura 2).

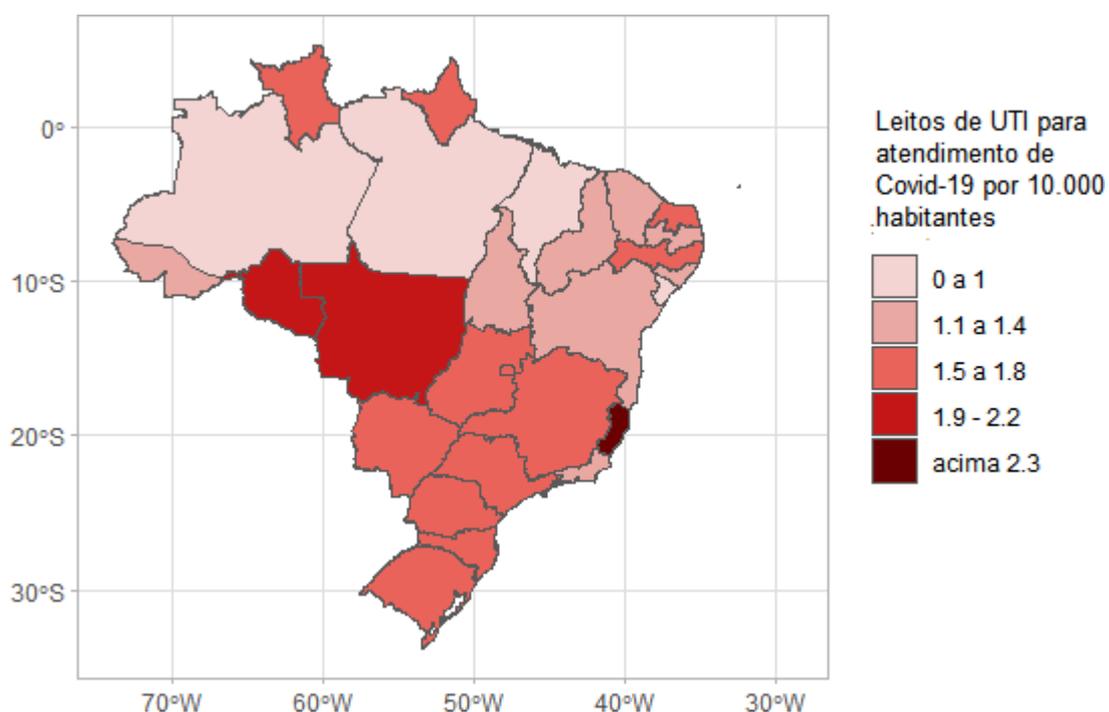


Figura 2. Leitos de UTI covid-19 por 10.000 habitantes por unidade federativa do Brasil. Produzida pelo autor. Fonte dos dados: Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (Acessado em 01 de outubro de 2021)

3 OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

3.1 Objetivos Gerais

Analisar as características hospitalares gerais, socioeconômicas regionais a nível de município e específicas de terapia intensiva quanto à possível associação com mortalidade por covid-19 com base em uma coorte retrospectiva multicêntrica conduzida em hospitais brasileiros.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a mortalidade a nível hospitalar em instituições participantes do estudo;
- Delinear o perfil e características dos hospitais participantes da coorte;

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de análise realizada a partir do estudo intitulado “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 de instituições hospitalares em 16 cidades brasileiras em 3 regiões geográficas (Sul, Sudeste e Nordeste). O período de inclusão no estudo foi de 01 de março de 2020 a 30 de setembro de 2020.

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- a. Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos;
- b. Diagnóstico laboratorial confirmatório de covid-19 por RT-PCR ou sorologia IgM positiva, conforme critérios da OMS (WHO, 2020c);
- c. Hospitalizados nas instituições participantes.

Critérios de exclusão

- a. Instituições hospitalares com < 60 registros consecutivos completos inseridos no REDCap™;
- b. Instituições hospitalares que não seguiram o protocolo do estudo;
- c. Pacientes hospitalizados por outras causas não covid-19;
- d. Transferidos para outras instituições hospitalares de mesmo nível ou maior complexidade antes de 72 horas da admissão.

4.3 Coleta de dados de pacientes

Os dados dos pacientes elegíveis foram coletados a partir da revisão do prontuário hospitalar e as informações foram transferidas à plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap™) hospedada pelo Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da UFMG (HARRIS *et al.*, 2019; HARRIS *et al.*, 2009) (Figura 3).

Formulário 1

 Data Collection Instrument	Admissão hospitalar	Internação	Alta/ Óbito
Identificação primária e história pregressa	<input checked="" type="radio"/>		
Avaliação clínica admissão	<input checked="" type="radio"/>		
Achados laboratoriais admissão	<input checked="" type="radio"/>		
Achados eletrocardiográficos admissão	<input checked="" type="radio"/>		
Achados radiológicos admissão	<input checked="" type="radio"/>		
Avaliação clínica internação - 3º dia		<input checked="" type="radio"/>	
Avaliação clínica internação - 5º dia		<input checked="" type="radio"/>	
Achados laboratoriais internação		<input checked="" type="radio"/>	
Achados radiológicos internação		<input checked="" type="radio"/>	
Intervenção terapêutica		<input checked="" type="radio"/>	
Desfechos			<input checked="" type="radio"/>
Desfechos eletrocardiográficos			<input checked="" type="radio"/>
Delete all data on event:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Figura 3. Instrumento de coleta de dados dos pacientes da coorte no REDCap™

Foram coletados registros de pacientes admitidos em instituições hospitalares (por demanda espontânea, transferidos de outro serviço ou encaminhados pelo serviço pré-hospitalar). As informações coletadas se concentraram em três períodos distintos da internação: admissão hospitalar, período durante a internação e desfecho (alta, óbito ou transferência) (Figura 4).

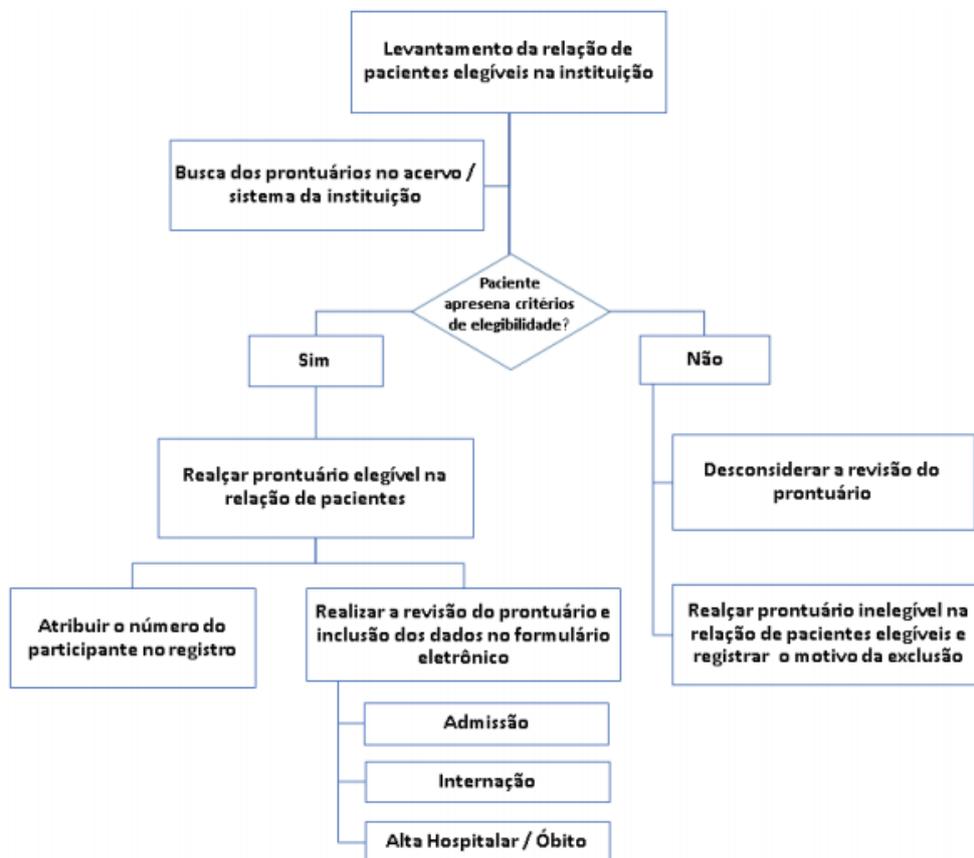


Figura 4. Fluxograma da coleta de dados. Fonte: protocolo do estudo.

Os pesquisadores que coletaram os dados no campo foram devidamente orientados para a inserção dos dados por meio de treinamento por videoconferência, além do fornecimento de manual do passo-a-passo do sistema, da coleta dos dados e do protocolo do estudo. Além disso, para cada instituição hospitalar participante foi designado um supervisor de centro que estava disponível para contato por telefone e e-mail para esclarecer dúvidas. Durante a coleta, foram avaliadas as variáveis descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Dados coletados em formulário de registro eletrônico

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 isquêmico, doença de Chagas, valvulopatia reumática, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, 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; digitálico; 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, troponina).

PERÍODO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR – Avaliação 2

-
- Avaliação clínica no terceiro e quintos dias de internação (D3 e D5, respectivamente, contando o dia de admissão como D1): escala de coma de Glasgow, estado/nível de consciência, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de 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 extracorpórea (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, antiarrítmico, 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 Coleta dos dados das instituições hospitalares

A coleta de dados referentes às instituições hospitalares estava prevista no protocolo do estudo e foi realizada por meio de formulário preenchido pelos coordenadores locais do centro, pesquisadores de campo ou gestores locais. Em um primeiro formulário, foram coletadas informações referentes às características gerais dos hospitais (Anexo 1). Quando disponíveis, os dados preenchidos foram confirmados e revisados utilizando a base de dados públicos do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) (BRASIL, 2021).

Além disso, os centros foram convidados a fornecer dados adicionais em um segundo formulário que levantou informações sobre os processos instituídos em terapia intensiva (Anexo 2). Todas as variáveis para análise foram escolhidas conforme a literatura científica que aborda sobre o tema.

4.5 Revisão e qualidade dos dados

A 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, os dados possivelmente equivocados também foram identificados por meio do monitoramento dos supervisores de campo por revisão manual de casos selecionados. Esses casos eram repassados pelos supervisores dos centros aos pesquisadores de campo para nova conferência e ajuste do dado.

4.6 Escolha dos desfechos e das variáveis analisadas

O desfecho estudado foi a estimativa de mortalidade – pontual e precisão de estimativa por meio do cálculo do intervalo de confiança (IC) 95% - para cada instituição hospitalar incluída no estudo. A proporção de pacientes de cada instituição classificados como alto ou muito alto risco pelo escore de risco de mortalidade por covid-19 à admissão hospitalar – ABC₂-SPH (MARCOLINO *et al.*, 2021) foi utilizada como variável de ajuste.

O escore ABC₂-SPH foi escolhido para ajuste dos modelos bivariado e multivariado por ter sido desenvolvido e validado para a população brasileira. O desenvolvimento deste instrumento foi realizado por este mesmo grupo de pesquisa utilizando uma amostra desta

coorte de pacientes com data de admissão entre março e junho de 2020 e pacientes com data de admissão entre julho e setembro de 2020 para validação temporal.

O escore possui sete variáveis às quais são atribuídos pontos em uma escala de 0 a 22 (Tabela 3). Pacientes com pontuação superior a 4 pontos são classificados como pacientes com um risco alto ou muito alto de óbito.

Após analisar o padrão dos dados faltantes, estes valores foram tratados como faltas ao acaso (*missing at random*) e a técnica de imputação múltipla *multiple imputation with chained equations* (MICE) foi utilizada para a inferência desses valores. O resultado das 10 bases de dados imputadas, cada uma com 10 iterações, foi combinado usando a média da proporção de pacientes classificados como de risco alto ou muito alto pelo escore em cada um dos bancos.

Tabela 3. Variáveis e pontuações do escore de risco ABC₂-SPH de mortalidade por covid-19 à admissão

Variável	Pontuação	Variável	Pontuação
Idade (em anos)		SpO ₂ /FiO ₂	
< 60	0	> 315	0
60 – 69	1	235 - 315	1
70 – 79	3	150 – 235	3
≥ 80	5	≤ 150	6
Ureia (mg/dL)		Plaquetas (x10 ⁹ /L)	
< 90	0	> 150	0
≥ 90	3	100 – 150	1
Comorbidades		< 100	2
0 – 1	0		
≥ 2	1	Frequência cardíaca (bpm)	
Proteína C reativa (mg/L)		≤ 90	0
< 100	0	91 – 130	1
≥ 100	1	≥ 131	2

Variáveis analisadas

A escolha das variáveis hospitalares analisadas se deu por meio de revisão da literatura nas bases *Google Scholar*, *PubMed* e *Scielo*. A busca incluiu artigos que abordavam a associação de um ou mais fator hospitalar geral ou relacionado à terapia intensiva e a mortalidade de pacientes hospitalizados. Por covid-19 ser uma doença nova, foram incluídos estudos que abordaram este tema em outras populações de pacientes hospitalizados (e.g. pacientes sépticos). Após a revisão da literatura, as variáveis foram divididas em três categorias:

a. ***Variáveis hospitalares gerais***: objetivaram a análise de classificação e fatores estruturais dos hospitais.

Número de leitos totais: variável quantitativa. Foram contabilizados os leitos ativos cadastrados no CNES no mês de pico de casos de covid-19 durante o período do estudo (01 de março a 30 de setembro de 2020).

Números de leitos de UTI totais: variável quantitativa. Foram contabilizados os leitos de UTI covid-19 e não covid-19 ativos cadastrados no CNES no mês de pico de casos de covid-19 durante o período do estudo (01 de março a 30 de setembro de 2020).

Número de leitos de UTI covid-19: variável quantitativa. Foram contabilizados os leitos de UTI específicos para o atendimento de covid-19 ativos cadastrados no CNES no mês de pico de casos de covid-19 durante o período do estudo (01 de março a 30 de setembro de 2020).

Número de leitos clínicos covid-19: variável quantitativa. Foram contabilizados os leitos clínicos (não-UTI) específicos para o atendimento de covid-19 ativos cadastrados no CNES no mês de pico de casos de covid-19 durante o período do estudo (01 de março a 30 de setembro de 2020).

Volume de pacientes covid-19 hospitalizados no período: variável quantitativa. Foram contabilizados os pacientes com covid-19 laboratorialmente confirmada que ficaram hospitalizados nas instituições participantes durante o período do estudo.

Proporção de leitos covid-19 por leitos totais: variável quantitativa. Foi analisada a relação entre leitos para atendimento covid-19 sobre leitos totais para a verificação do quão dedicado ao atendimento de covid-19 era a estrutura hospitalar.

Proporção de pacientes admitidos provenientes de municípios de fora da origem: variável quantitativa. O racional para esta métrica vem de estudos anteriores em pacientes pré-

pandemia em que se demonstrou uma associação com maior mortalidade em pacientes que residiam mais distantes do hospital (menor acesso à saúde).

Tamanho do hospital: variável categórica. Foi utilizada a classificação proposta pelo Ministério da Saúde (MS) para a divisão dos hospitais nas categorias pequeno (até 50 leitos), médio (50 a 150 leitos), grande (150 a 500 leitos), grande com capacidade extra (acima de 500 leitos).

Acadêmico: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisada a classificação disponível no CNES e definida pelo MS.

Financiamento: variável qualitativa. Esta variável foi analisada nas categorias privado, misto (financiamento parte privado e parte público) e público (atendimento exclusivo do SUS).

Acreditação: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisado se o hospital possui acreditação pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) ou pela *Joint Commission International* (JCI).

Hospital de referência: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisado se o hospital foi escolhido por gestores locais como referência municipal ou regional para atendimento de pacientes com covid-19.

b. ***Dados da localização dos hospitais:*** objetivam a inclusão de aspectos socioeconômicos regionais da cidade onde o hospital está localizado. Os dados e definições analisadas foram definidas a partir dos critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (ESTATÍSTICA, 2020; IBGE).

Produto interno bruto (PIB) per capita: variável quantitativa. Métrica para mensuração do desenvolvimento econômico de uma região (para este estudo, o parâmetro foi a nível de cidade). É a soma (em reais) de todos os bens e serviços finais produzidos por uma região durante um determinado período. Para este estudo, esta variável foi analisada tanto em termos quantitativos quanto em categoria, podendo ser o PIB per capita da cidade maior ou menor do que o PIB per capita nacional.

Índice de desenvolvimento humano (IDH) per capita: variável quantitativa. Métrica utilizada de forma complementar ao PIB per capita para mensuração do desenvolvimento social, econômico e humano de uma região. São analisados três pilares: saúde (medida pela expectativa de vida), educação (número médio de anos estudados para adultos e expectativa de

anos de estudos para as crianças) e renda (medido pela renda bruta nacional expressa em paridade de poder de compra em dólares). O cálculo varia de 0 a 1, sendo que países com IDH superior a 0,800 são considerados “IDH elevado”, entre 0,500 e 0,799 com “IDH médio” e até 0,499 com “IDH baixo”. Para este estudo, esta variável foi analisada tanto em termos quantitativos quanto em categoria, podendo ser o IDH per capita da cidade maior ou menor do que o IDH per capita nacional.

Número de leitos por 1.000 habitantes: variável quantitativa contínua. Métrica recomendada pela OMS e IBGE para análise da oferta de leitos hospitalares (não-UTI) à uma determinada população. Medida pela quantidade de leitos ativos disponíveis na cidade e com cadastro no CNES dividido pelo número de habitantes da cidade.

Localização em região geográfica: variável qualitativa. Métrica proposta pelo IBGE para a divisão geográfica do território brasileiro em cinco regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul.

Localização em áreas metropolitanas: variável dicotômica (sim ou não). Métrica utilizada pelo IBGE para definir um território urbano complexo que exerce influência econômica, política e sociocultural na região.

b. *Variáveis específicas da terapia intensiva:* estas variáveis foram escolhidas conforme a revisão da literatura sobre o tema tanto para pacientes covid-19 quanto para não covid-19.

Leitos de UTI por médico, enfermeiro e técnicos de enfermagem: variável quantitativa. Foi realizada uma média ponderada dos profissionais escalados para atendimento da covid-19 na terapia intensiva nos dias de semana (manhã, tarde e noite), sábado e domingos e feriados durante o mês de pico da doença no período do estudo. O mês de pico foi analisado pelos centros individualmente de acordo com a epidemiologia local. O valor obtido foi transformado em variável dicotômica (sim ou não) ao comparar às recomendações do MS para o funcionamento de unidades de terapia intensiva, sendo eles (BRASIL, 2004): médicos (mínimo de 01 médico a cada 10 leitos), enfermeiros (mínimo de 01 enfermeiro a cada 10 leitos) e técnicos de enfermagem (mínimo de 01 técnico a cada 02 leitos).

Proporção de médicos intensivistas ou com mais de 2 anos de atuação em terapia intensiva: variável quantitativa. Foi analisada a proporção de médicos com maior experiência em terapia intensiva utilizando os critérios recomendados pelo MS e pela evidência da literatura

anterior. O critério para definir profissionais experientes foi titulação na especialidade Medicina Intensiva ou em outra área médica desde que houvesse tempo maior ou igual a dois anos de atuação em terapia intensiva. A variável foi dicotomizada após a análise do padrão da variável contínua para simplificação do modelo.

Proporção de médicos residentes na terapia intensiva: variável quantitativa. Foi analisada a proporção de médicos residentes em relação ao total de médicos escalados para atendimento em UTI covid-19. A variável foi dicotomizada após a análise do padrão da variável contínua para simplificação do modelo.

Proporção de médicos remanejados de outras áreas para terapia intensiva: variável quantitativa. Foi analisada a proporção de médicos que tiveram que ser remanejados de outras áreas e especialidades para atendimento em UTI covid-19. A variável foi dicotomizada após a análise do padrão da variável contínua para simplificação do modelo.

Proporção de enfermeiros intensivistas ou com mais de 2 anos de atuação em terapia intensiva: variável quantitativa. Foi analisada a proporção de enfermeiros com maior experiência em terapia intensiva utilizando os critérios recomendados pelo MS e pela evidência da literatura anterior. O critério para definir profissionais experientes foi titulação na especialidade Medicina Intensiva ou em outra área desde que houvesse tempo maior ou igual a dois anos de atuação em terapia intensiva. A variável foi dicotomizada após a análise do padrão da variável contínua para simplificação do modelo.

Proporção de enfermeiros remanejados de outras áreas para terapia intensiva: variável quantitativa. Foi analisada a proporção de enfermeiros que tiveram que ser remanejados de outras áreas e especialidades para atendimento em UTI covid-19. A variável foi dicotomizada após a análise do padrão da variável contínua para simplificação do modelo.

Treinamento da equipe de saúde: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisado se os profissionais atendendo linha de frente dos pacientes com covid-19 passaram por treinamento específico para o manejo clínico dos casos.

Corrida de leito e discussão multidisciplinar de casos: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisado se havia corrida de leito e discussão dos casos hospitalizados em terapia intensiva maior ou igual a 5 vezes por semana.

Protocolo de admissão hospitalar e em terapia intensiva de pacientes com covid-19: variável dicotômica (sim ou não). Foi analisado se houve implementação de protocolos recomendados para terapia intensiva até maio de 2020.

Número de protocolos implementados na UTI: O racional para a escolha dos protocolos analisados veio de um estudo anterior que analisou UTI brasileiras em que o número de protocolos implementados na UTI se mostrou associado à menor mortalidade. Foram analisados os seguintes protocolos (SOARES *et al.*, 2015): mobilização do paciente no leito, sedação, sepse, ventilação mecânica protetora, prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica, prevenção de infecção associada à cateter central, hipotermia na parada cardiorrespiratória, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico e intubação de pacientes com covid-19.

4.7 Análise estatística

Na análise descritiva do perfil hospitalar, as variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa, e as variáveis contínuas por medidas de tendência central (média e desvio-padrão ou mediana e quartis), segundo o resultado do teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados foram apresentados em tabela e classificados pelo financiamento do hospital nas categorias majoritariamente público ou majoritariamente privado.

Para avaliar associação entre características hospitalares e mortalidade por covid-19 foram utilizados modelos lineares generalizados. O desfecho primário foi a mortalidade estimada de forma independente para cada hospital. A mortalidade (estimativa pontual e precisão da estimativa) foi modelada em conjuntos com os fatores explicativos a nível hospitalar. Esta modelagem estatística foi escolhida para permitir que a precisão da estimativa de cada hospital fosse incorporada.

Um gráfico do tipo floresta (*forest plot*) foi construído com as informações de financiamento (majoritariamente público ou majoritariamente privado), a proporção de pacientes em alto risco mensurados pelo escore de risco ABC₂-SPH e as estimativas de mortalidade de cada hospital para demonstrar a heterogeneidade do desfecho estudado.

Após esta análise, foram construídos dois modelos independentes utilizando a mesma metodologia: o primeiro testou as características de localização e gerais dos hospitais e o segundo testou as variáveis específicas da terapia intensiva. A realização de dois modelos independentes foi escolhida pelo número de respostas aos questionários (n = 31 responderam

ao primeiro questionário e $n = 23$ responderam ao segundo questionário) para que não houvesse perda de informações em uma amostra pequena. Cada variável foi analisada individualmente em um modelo bivariado que incluía a característica testada e o ajuste pela proporção de pacientes classificados como alto risco pelo escore. Todas as variáveis que atingiram valor- $p < 0.20$ foram nesta etapa foram incluídas na análise multivariada. O modelo multivariado final foi ajustado de forma hierárquica iniciando com o modelo completo e, excluindo a variável com pior desempenho em cada estágio até que todas as variáveis atingissem um valor- $p < 0.05$.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software de distribuição livre R e RStudio, versão 4.0.3 (pacotes dplyr, ggplot, meta, metar).

4.8 Aspectos éticos

A coleta de dados foi 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 (Anexo 3). O banco de dados na plataforma REDCap™ não possui identificação dos pacientes, garantido absoluto sigilo e impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os dados coletados sobre os pacientes e sobre as instituições participantes foram utilizados apenas para os propósitos dessa pesquisa.

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em formato de artigo científico, que foi publicado em pré-print e submetido à revisão por pares em revista científica.

Original article

Hospital characteristics associated with COVID-19 mortality: data from the multicenter cohort Brazilian COVID-19 Registry

Authors: Maira Viana Rego Souza-Silva MD¹, Patricia Klarmann Ziegelmann PhD², Vandack Nobre PhD¹, Virginia Mara Reis Gomes³, Ana Paula Beck da Silva Etges PhD⁴, Alexandre Vargas Schwarzbald PhD⁵, Aline Gabrielle Sousa Nunes MD⁶, Amanda de Oliveira Maurílio MD⁷, Ana Luiza Bahia Alves Scotton MD⁸, André Soares de Moura Costa MD⁹, Andressa Barreto Glaeser MSc¹⁰, Bárbara Lopes Farace MD¹¹, Bruno Nunes Ribeiro MD¹², Carolina Marques Ramos MD¹³, Christiane Corrêa Rodrigues Cimini MD¹⁴, Cíntia Alcantara de Carvalho¹⁵, Claudete Rempel PhD¹⁶, Daniel Vitorio Silveira MD⁶, Daniela dos Reis Carazai¹⁷, Daniela Ponce PhD¹⁸, Elayne Crestani Pereira PhD¹⁹, Emanuele Marianne Souza Kroger MD¹³, Euler Roberto Fernandes Manenti PhD²⁰, Evelin Paola de Almeida Cenci²¹, Fernanda Barbosa Lucas MD²², Fernanda Costa dos Santos¹⁷, Fernando Anschau PhD¹⁷, Fernando Antonio Botoni PhD¹³, Fernando Graça Aranha MD¹⁹, Filipe Carrilho de Aguiar MD²³, Frederico Bartolazzi MD²², Gabriela Petry Crestani²⁰, Giovanna Grunewald Vietta PhD¹⁹, Guilherme Fagundes Nascimento MD⁶, Helena Carolina Noal MSc⁵, Helena Duani PhD¹, Heloisa Reniers Vianna MD²⁴, Henrique Cerqueira Guimarães PhD¹¹, Joice Coutinho de Alvarenga MD¹⁵, José Miguel Chatkin PhD²⁶, Júlia Drumond Parreiras de Moraes MD²⁴, Juliana da Silva Nogueira Carvalho MSc²³, Juliana Machado Rugolo²⁷, Karen Brasil Ruschel PhD²⁰, Lara de Barros Wanderley Gomes²⁵, Leonardo Seixas de Oliveira¹⁴, Liege Barella Zandoná¹⁶, Lílian Santos Pinheiro²⁸, Liliane Souto Pacheco MD⁵, Luanna da Silva Monteiro Menezes MD¹, Lucas de Deus Sousa MD⁸, Luis Cesar Souto de Moura PhD²⁹, Luisa Elem Almeida Santos³⁰, Luiz Antonio Nasi ScD¹⁰, Máderson Alvares de Souza Cabral MD¹, Maiara Anschau Floriani MSc¹⁰, Maíra Dias Souza MD³¹, Marcelo Carneiro PhD³², Mariana Frizzo de Godoy MD²⁶, Marilia Mastrocolla de Almeida Cardoso PhD²⁷, Matheus Carvalho Alves

Nogueira MD⁹, Mauro Oscar Soares de Souza Lima MD¹², Meire Pereira de Figueiredo²², Milton Henriques Guimarães-Júnior MD¹², Natália da Cunha Severino Sampaio³³, Neimy Ramos de Oliveira MD³³, Pedro Guido Soares Andrade MD³⁴, Pedro Ledic Assaf MD³⁵, Petrônio José de Lima Martelli PhD²³, Raphael Castro Martins²⁹, Reginaldo Aparecido Valacio MD³¹, Roberta Pozza PhD²⁹, Rochele Mosmann Menezes MSc³², Rodolfo Lucas Silva Mourato⁷, Roger Mendes de Abreu MD³⁵, Rufino de Freitas Silva MD⁷, Saionara Cristina Francisco MSc³⁵, Silvana Mangeon Mereilles Guimarães MD³⁴, Silvia Ferreira Araújo MD³⁴, Talita Fischer Oliveira MD³¹, Tatiana Kurtz PhD³², Tatiani Oliveira Fereguetti MD³³, Thainara Conceição de Oliveira²¹, Yara Cristina Neves Marques Barbosa Ribeiro MD³⁵, Yuri Carlotto Ramires MD³⁷, Carisi Anne Polanczyk PhD^{4,38}, Milena Soriano Marcolino PhD¹

Affiliations:

¹ Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² Departament of Statistics and Post Graduation Program of Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

³ Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴ Institute for Health Technology Assessment (IATS/ CNPq), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

⁵ Hospital Universitário de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil

⁶ Hospital UNIMED, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁷ Hospital São João de Deus, Divinópolis, Minas Gerais, Brazil

⁸ Hospital Regional Antônio Dias, Patos de Minas, Minas Gerais, Brazil

⁹ Hospitais da Rede Mater Dei, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

¹⁰ Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

¹¹ Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

¹² Hospital Márcio Cunha, Ipatinga, Minas Gerais, Brazil

¹³ Hospital Júlia Kubistchek, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

¹⁴ Hospital Santa Rosália, Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brazil

¹⁵ Hospital João XXIII, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

¹⁶ Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brazil

¹⁷ Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

¹⁸ Medical School, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, São Paulo, Brazil

¹⁹ Hospital SOS Córdio, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

²⁰ Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

- ²¹ Hospital Universitário de Canoas, Canoas, Rio Grande do Sul, Brazil
- ²² Hospital Santo Antônio, Curvelo, Minas Gerais, Brazil
- ²³ University Hospital, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil
- ²⁴ University Hospital, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
- ²⁵ Faculdade de Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano, Minas Gerais, Brazil
- ²⁶ Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
- ²⁷ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, São Paulo, Brazil
- ²⁸ Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Teófilo Otoni, Minas Gerais, Brazil
- ²⁹ Hospital Tacchini, Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul, Brazil
- ³⁰ Centro Universitário de Patos de Minas, Patos de Minas, Minas Gerais, Brazil
- ³¹ Hospital Metropolitano Odilon Behrens, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
- ³² Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil
- ³³ Hospital Eduardo de Menezes, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
- ³⁴ Hospital Semper, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
- ³⁵ Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
- ³⁷ Hospital Bruno Born, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brazil
- ³⁸ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic caused unprecedented pressure over health care systems worldwide. Hospital-level data that may influence the prognosis in COVID-19 patients still needs to be better investigated. Therefore, this study analyzed regional socioeconomic, hospital, and intensive care units (ICU)-specific characteristics associated with in-hospital mortality in COVID-19 patients admitted to Brazilian institutions.

Methods: This multicenter retrospective cohort study is part of the Brazilian COVID-19 Registry. Patients ≥ 18 years-old with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to the participating hospitals from March to September 2020, were enrolled. Patients' data were obtained through hospital records. Hospitals' data were collected through forms filled *in loco* and through open national databases. Generalized linear mixed models with logit link function were used for pooling mortality and to assess association between hospital characteristics and mortality estimates. Two models were built, one testing general hospital characteristics and another testing ICU-specific organizational factors. All analyses were adjusted for the proportion of high-risk patients at admission.

Results: Thirty-one hospitals were included. The mean number of beds was 320.4 ± 186.6 , 19 hospitals were academic, 26 had residency programs, and 22 were COVID-19 reference centers. These hospitals had eligible 6,556 COVID-19 admissions during the study period. Estimated in-hospital mortality ranged from 9.0% to 48.0%. The first model included those 31 hospitals and showed that a private source of funding ($\beta = -0.37$; 95% CI: -0.71 to -0.04; $p = 0.029$) and location in areas with a high gross domestic product (GDP) per capita ($\beta = -0.40$; 95% CI: -0.72 to -0.08; $p = 0.014$) were independently associated with lower mortality. The second model included 23 hospitals and showed that a hospital with an ICU work shift composed of less than 10% of medical residents ($\beta = -0.40$; 95% CI: -0.68 to -0.11; $p = 0.006$) and a hospital with an ICU

unit with more than 50% of intensivists ($\beta=-0.59$; 95%CI: -0.98 to -0.20; $p=0.003$) were independently associated with lower mortality. The impact of those association increased according to the proportion of high-risk patients at admission.

Conclusions: In-hospital mortality varied significantly among Brazilian hospitals. Private-funded hospitals and those located in municipalities with a high GDP had lower mortality. When analyzing ICU-specific characteristics, the experience of the medical team was associated with in-hospital mortality.

Key words: COVID-19, healthcare, hospital, intensive care, mortality.

Background

Since the World Health Organization (WHO) announced the COVID-19 pandemic, hospitals worldwide have faced the challenging task of improving their capacity to handle the unusual influx of patients. Even though COVID-19 more frequently causes mild to moderate symptoms, this novel disease significantly increased hospital resource utilization in many countries (1).

The pressure over the health care system was especially challenging in low - and middle - income countries (LMICs), such as Brazil, where the pre-pandemic resources were already scanty (2, 3). In this country, the system struggled to adapt to the higher rate of hospitalization. Reports of a shortage of equipment and medication throughout the country increased amid the second surge in 2021 (4). As of November 2021, Brazil remains one of the countries most affected by the pandemic, ranking third in the number of cumulative confirmed cases, and second in the number of cumulative deaths (5).

Previous studies explored different factors influencing COVID-19 mortality mostly at an individual- level, such as increasing age, sex, genetics, race, socioeconomic status, and the presence of certain comorbidities (6-8). At a hospital-level, it is known from pre-pandemic studies that the way a hospital system is structured and organized may affect the quality of care and patient outcome (9-11). In the COVID-19 pandemic, variations in mortality across hospitals and intensive care units (ICU) have been described, however, the role of organizational hospital characteristics on the patient outcome remains unclear (12, 13). To this moment, few observational studies have examined one or more hospital-level variables and COVID-19 related mortality, and all are from high-income countries (14-16), which may not fully translate to emerging countries. In LMICs, after thoroughly literature search, we could not find detailed data analyzing hospital-level characteristics associated with the outcome of COVID-19

patients. This is a pivotal information to identify potentially modifiable factors related to organizational characteristics.

Therefore, this study sought to analyze regional socioeconomic, hospital and ICU-specific characteristics and their association with mortality in COVID-19 patients admitted to Brazilian hospitals.

Methods

Study Design

This study is part of the Brazilian COVID-19 Registry, a multicenter retrospective cohort detailed in a previous report (17). Brazilian hospitals were invited to participate with an open call sent through email, website, and radio. The registry is being conducted according to a predefined protocol in 37 Brazilian hospitals. We followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines for observational cohort studies (Supplementary Table 1) (18).

Study participants

Consecutive adult (≥ 18 years old) patients with laboratory-confirmed COVID-19 admitted to the participating hospitals from March 1 to September 30, 2020, were enrolled. Confirmatory COVID-19 diagnosis followed the World Health Organization guidance (19).

Patients transferred to step-down beds, such as hospice care, nursing homes, long-term stay care, or lower-complexity hospitals, were considered discharged. Between-hospital transfers were included if they occurred between participating institutions in the first three days of hospitalization, otherwise, the patient was excluded. In the case of transference, we considered the data from the receiving institution for the purpose of this analysis. All other patients who had been transferred to a non-participant institution were excluded, as well as

patients who developed COVID-19 symptoms while admitted for other conditions. Finally, hospitals that did not complete at least 30 consecutive patients or did not comply with the study protocol were excluded (Figure 1).

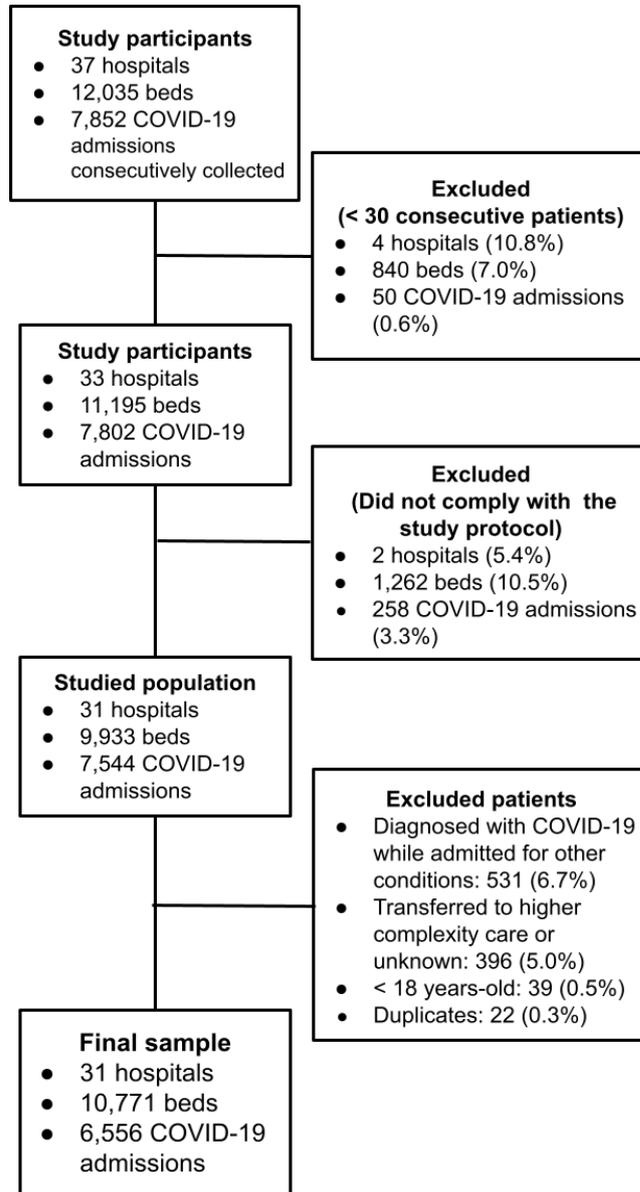


Figure 1. Flowchart of hospitals and COVID-19 patients included in the study

Patient-level data

Patient's data were obtained through hospital records and collected on a standardized case report form using Research Electronic Data Capture (REDCap™) online tool, hosted at the

Telehealth Center, University Hospital, *Universidade Federal de Minas Gerais* (20, 21). Data contained patients' demographics, clinical, laboratory and imaging findings, treatments, complications, and outcomes during the hospital stay. To assure data quality, all data underwent a series of manual and automated verifications to identify inconsistencies and non-conforming values, as previously described (17, 22).

Hospital-level data

Data regarding hospitals' characteristics were collected on forms filled by the hospital staff or managers, or on the open national database from *Cadastro Nacional de Estabelecimentos da Saúde- CNES* (National Registry of Health Facilities) (23) and from the *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE* (Brazilian Institute of Geography and Statistics) (24). We chose characteristics in accordance with the previous literature on the topic (10, 11, 25-27).

A first form was developed to collect information about hospitals classification, structure, and location. It included source of income (public, mixed – partly public and partly private - or private), accreditation, academic status, number of COVID-19 specific beds (ward and ICU), and whether the institution had been selected as a COVID-19 reference center. If available, the information was cross-referenced against the one available in the open database. If any disagreement between sources were identified, we asked the hospital research team to re-check the information. In addition to that, we collected variables about the hospital's location at a city-level to assess the socioeconomic and infrastructure aspects of the attended areas. For this purpose, we evaluated the size, geographic region, number of beds per 1,000 inhabitants, gross development product (GDP) per capita, and average human development index (HDI) at a municipality-level (24).

A second form was used to collect information about ICU-specific characteristics. This form was filled *in loco* by the hospital's staff or manager. The variables were divided into two

domains. The first one consisted of staff information: ICU staff (nurses and physicians) previous experience in critical care, availability of the critical care staff (physicians, nurses, and technicians), and the need for emergency hiring of healthcare personnel to work with COVID-19 patients. The second one contemplated organizational aspects, such as COVID-19 specific protocol for hospital and ICU admission, training of the healthcare team, implementation of daily ICU clinical multidisciplinary rounds, and the number of clinical protocols for the management of critical patients implemented in the COVID-19 ICU.

To assess the experience of the team involved in the care of COVID-19 critical patients, we considered as experienced staff the proportion of the staff (physicians or nurses) on COVID-19 ICU duty. They also should be board-certified specialists in intensive care or have more than two years of clinical experience in critical care at the beginning of the study period. To identify less experienced professionals, we considered the proportion of medical doctors in training (residency or specialization) in the ICU work shift. We also evaluated the proportion of staff transferred from other areas to work in COVID-19 ICUs. We calculated staff availability using the absolute number of professionals (physicians, nurses, and nurse technicians) in a COVID-19 ICU shift on weekdays, weekends, and holidays at the month of the peak of the pandemic during the study period. The bed-to-staff ratio was calculated using the weighted average of the number of professionals in a shift divided by the total number of available ICU beds. This ratio was compared with the minimum standards recommended by the Brazilian legislation, which are, 10 beds per physician, 10 beds per nurse, and two beds per nurse assistant (28). Emergency hiring included physicians, nurses, nurse technicians, and other allied health professionals (psychotherapists, pharmacists, nutritionists, social workers, or psychologists) who were hired under emergency hiring calls due to the pandemic.

Organizational processes inquired about the implementation of general and COVID-19 specific protocols, including for COVID-19 hospital and ICU patient admission. We also

evaluated the number of clinical protocols for the critically ill patients fully implemented in the COVID-19 ICU. This included 10 different protocols that showed association with mortality in a pre-pandemic study in Brazilian ICUs (11): early mobilization, sedation, sepsis, lung protective mechanical ventilation, prevention of ventilator-associated pneumonia, prevention of central line-associated bloodstream infection, cardiorespiratory arrest, acute coronary syndrome, cerebrovascular accident. In addition, we also included a protocol regarding intubation and mechanical ventilation in COVID-19 patients.

Statistical analysis

Hospitals' categorical characteristics were described as absolute or relative frequency while the continuous ones were studied using central tendency statistics (mean and standard deviation, or median and quartiles according to the Shapiro-Wilk's test).

The main outcome was COVID-19 in-hospital mortality, estimated independently for each hospital. As the outcome was an aggregated data, we used generalized linear mixed models with logit link function for pooling mortality and to assess association between hospital characteristics and mortality estimates. First, we constructed a forest plot to show the heterogeneity among mortality estimates in each hospital. Second, we built two independent models, using the same methodology: one for general hospital characteristics and another for ICU-specific characteristics. The methodology tested first all hospital characteristics individually in a bivariate model (characteristic + proportion of high-risk patients). Then, variables that achieved $p < 0.20$ in the bivariate analysis were included in a multivariate analysis in a stepwise approach, dropping variables with the poorest performance on each step. As all variables analyzed in the multivariate analysis were categorical, and the collinearity was studied using cross-tabulation. A p-value lower than 0.05 denoted significance in the final models. We included the proportion of high-risk patients at admission as an adjustment variable. The proportion of high-risk patients was defined as

those patients who scored more than 4 (“high risk” or “very high-risk”) corresponded to > 15% mortality risk, according to the ABC₂-SPH scoring system. This score predicts COVID-19 in-hospital mortality at hospital admission and was developed and externally validated from a sample of this cohort in a previous study, demonstrating high discriminatory capacity (22).

To calculate ABC₂-SPH score, seven variables are necessary, including age, the number of comorbidities, heart rate, FiO₂/SpO₂ rate, and laboratory values of serum urea, reactive C protein, and platelets (22). Clinical and laboratory variables that had missing values were considered missing at random after a thorough analysis of missing data patterns. We used multiple imputations with chained equations (MICE) to handle these values. Ten imputed datasets were generated and combined using the mean proportion of high-risk patients per hospital in each dataset.

Finally, a sensitivity analysis was done with the 3,728 patients who had complete information, after excluding patients with any missing (Supplementary figure 2).

We used the R project for statistical computing (version 4.0.3) to all analyses. Packages included *dplyr* (version 1.0.7), *ggplot2* (version 3.3.5), *meta* (version 4.18-2), and *metafor* (version 3.0-2).

Ethics approval and consent to participate

The Brazilian National Commission for Research Ethics approved the study protocol (CAAE: 30350820.5.1001.0008). This commission waived off the requirement for informed consent due to the severity of the pandemic circumstances and since we used only de-identified data based solely on medical records review.

Results

Thirty-one hospitals from 16 Brazilian cities in four states were included (Figure 2A). These hospitals received COVID-19 patients from 370 municipalities across 12 different states (Figure 2B).

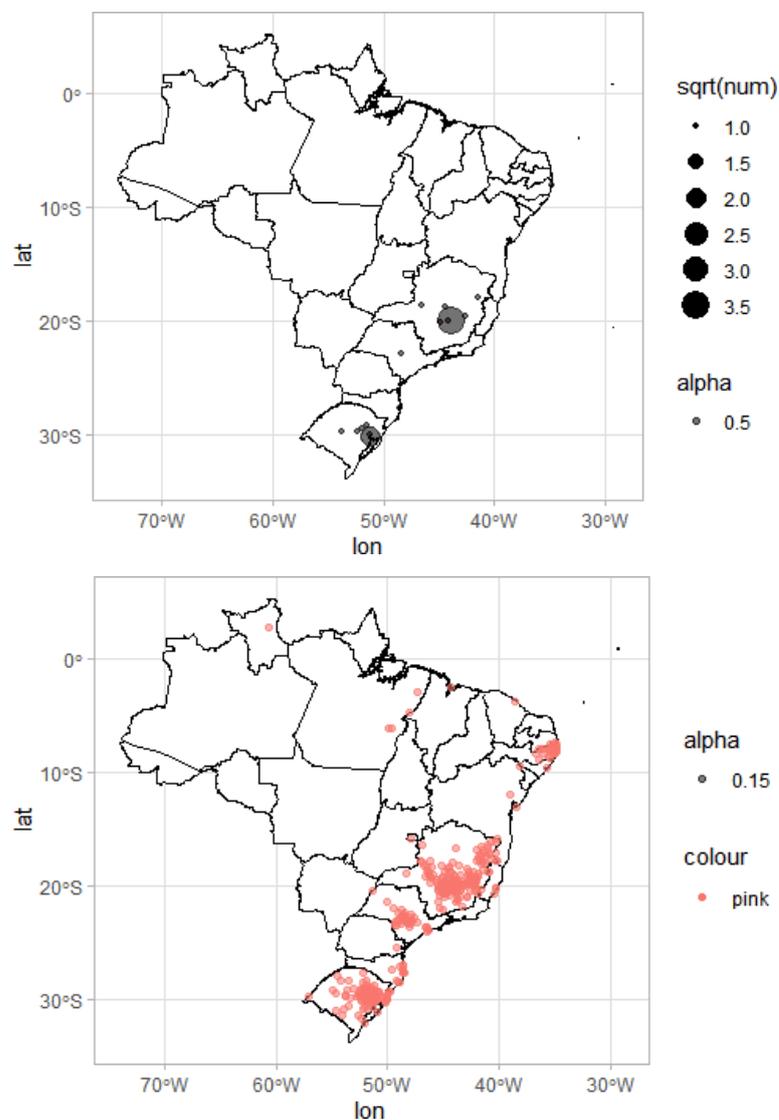


Figure 2. A: Geographical distribution of the participating hospitals. B: Geographical distribution of the patients admitted to the hospitals.

General and ICU-specific characteristics stratified by the hospital main source of income (public or private) are summarized in Table 1 and 2. For ICU-specific characteristics, 23 out of the 31 participating hospitals answered the form (15 provided complete information and 8 partial information).

Table 1. General hospital characteristics of the participating hospitals by main source of income (public or private).

General hospital characteristics	All hospitals (n = 31)	Public (n = 23)	Private (n = 8)
Number of ICU beds, median (IQR)	44.0 (31.0 - 60.0)	40.0 (30.0 – 60.0)	48.0 (41.0 - 59.3)
Number of COVID-19 ward beds, median (IQR)	40.0 (20.0 - 79.5)	42.0 (22.0 - 75.5)	25.0 (15.0 - 85.8)
Number of COVID-19 ICU beds, median (IQR)	21.0 (15.5 - 38.5)	20.0 (11.0 - 38.0)	24.0 (19.0 – 37.8)
Volume of COVID-19 patients, median (IQR)	244.0 (143.0 - 512.5)	244.0 (137.5 - 473.0)	252.0 (212.0 – 551.0)
Proportion of ICU capacity to COVID-19, mean \pm SD	0.57 \pm 0.22	0.58 \pm 0.23	0.55 \pm 0.19
Classification of the hospital size, n (%)			
Medium (50-150 beds)	8 (25.8)	4 (17.4)	4 (50.0)
Large (150 – 500 beds)	17 (54.8)	13 (56.5)	4 (50.0)
Very large (> 500 beds)	6 (19.4)	6 (26.1)	0 (0.0)
Academic hospitals, n (%)	19 (61.3)	15 (65.2)	4 (50.0)
Accreditation, n (%)	13 (41.9)	7 (30.4)	6 (75.0)
COVID-19 reference center, n (%)	22 (71.0)	19 (82.6)	3 (37.5)
Proportion of patients from other municipalities, mean \pm SD	0.35 \pm 0.16	0.36 \pm 0.16	0.31 \pm 0.19
<i>Hospital location (city-level)</i>			
Brazilian geographic region, n (%)			
Southeast	21 (67.7)	16 (69.6)	5 (62.5)
South	9 (29.0)	6 (26.1)	3 (37.5)
Northeast	1 (3.2)	1 (4.3)	0 (0.0)
Metropolitan areas, n (%)	21 (67.7)	13 (56.5)	8 (100.0)
GDP per capita higher than national average, n (%)	24 (77.4)	16 (69.6)	8 (100.0)
HDI per capita higher than national average, n (%)	25 (80.6)	18 (78.3)	7 (87.5)
Hospital beds/1,000 inhabitants, mean \pm SD	3.48 \pm 0.94	3.41 \pm 0.97	3.70 \pm 0.88

ICU: intensive care unit; GDP: gross domestic product. HDI: human development index. Results for continuous numbers are expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile range). Categorical variables are expressed in counts (percentage).

Table 2. ICU-specific characteristics of the participating hospitals by main source of income (public or private).

ICU-specific characteristics	All hospitals	Public	Private
Experience of staff on duty, n (%)	n = 16	n = 14	n = 2
> 50% experienced physicians	12 (75.0)	10 (71.4)	2 (100.0)
> 50% redeployed physicians	4 (25.0)	4 (28.6)	0 (0.0)
> 10% medical residents	6 (35.3)	6 (42.9)	0 (0.0)
> 50% experienced nurses	9 (60.0)	8 (61.5)	1 (50.0)
> 50% redeployed nurses	4 (26.7)	4 (30.8)	0 (0.0)
Staff availability, n (%)	n = 19	n = 14	n = 5
\leq 10 beds per physician	19 (100.0)	14 (100.0)	5 (100.0)
\leq 10 beds per nurse	18 (94.7)	13 (92.9)	5 (100.0)
\leq 2 beds per nurse technician	13 (68.4)	8 (57.1)	5 (100.0)
Protocols, n (%)	n = 22	n = 16	n = 6
Hospital admission	19 (86.4)	13 (81.2)	6 (100.0)
ICU admission	19 (86.4)	14 (87.5)	5 (83.3)
Number of protocols, median (IQR)	9.0 (7.0 – 10.0)	8.0 (7.0 – 10.0)	9.0 (8.0 – 10.0)
Clinical processes, n (%)	n = 18	n = 15	n = 3
Clinical training	18 (100.0)	15 (100.0)	3 (100.0)
Daily multidisciplinary rounds	18 (100.0)	15 (100.0)	3 (100.0)
Emergency hiring, n (%)	n = 20	n = 15	n = 5
Physicians	19 (95.0)	14 (93.3)	5 (100.0)
Nurses	20 (100.0)	15 (100.0)	5 (100.0)
Nurse technicians	20 (100.0)	15 (100.0)	5 (100.0)
Other healthcare professionals	18 (90.0)	13 (86.7)	5 (100.0)

Regarding the characteristics of the studied population, 6,556 patients were eligible. Overall, 54.6% were male and the median age was 61 (IQR 48-72) years old. Hypertension (54.8%), diabetes mellitus (29.2%) and obesity (17.8%) were the most frequent comorbidities. Of all admitted patients, 38.1% needed ICU, 28.0% required invasive mechanical ventilation and 20.8% (CI 95% 18.0 to 24.0%) died (Supplementary Table 1).

In-hospital mortality estimation

In-hospital mortality was 21.0% (95% CI: 18.0 to 24.0%) with high heterogeneity ($I^2=87\%$; $p<0.01$) among hospitals (between 9.0% and 48.0%). Hospitals with the lowest mortality rates were private, but also had a lower proportion of high-risk patients, whilst the eight hospitals with worst mortality rates were public but had a higher proportion of high-risk patients (Figure 3). A positive, linear, and significant ($p < 0.001$) correlation was found between the proportion of high-risk patients and the logit of the in-hospital mortality (Supplementary Figure 2B).

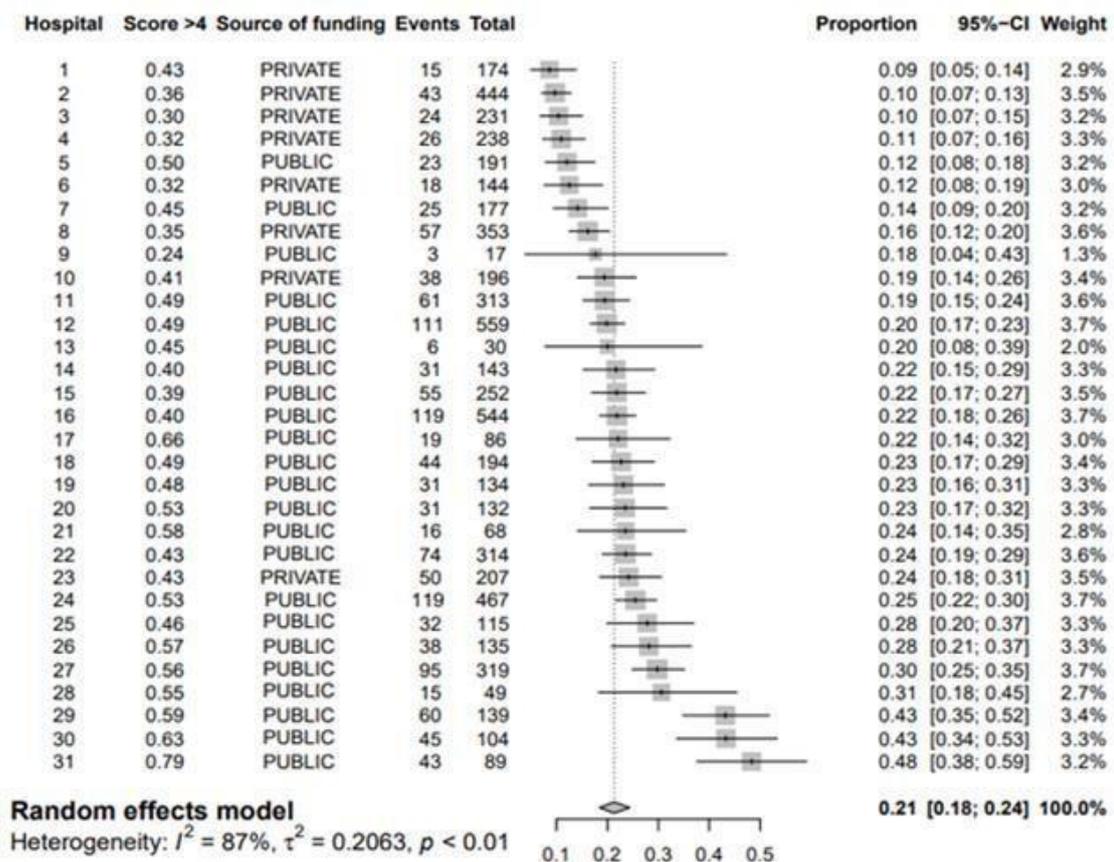


Figure 3. Forest plot showing the mortality estimated (with 95% CI) for each hospital, their main source of funding and the proportion of high-risk patients.

Association between general hospital characteristics and in-hospital mortality

A total of 31 hospitals were included in this analysis. Five from the 17 general hospital characteristics tested in the bivariate model achieved a $p < 0.20$ and were included in the multivariate analysis (Table 3). After a stepwise exclusion, two variables remained independently associated with mortality. Hospitals with a private source of income had a lower mortality compared to public ones ($\beta=-0.37$; 95% CI: -0.71 to -0.04; $p=0.029$). Hospitals located in municipalities with a GDP per capita lower than the Brazilian average had a higher mortality compared to locations with a GDP higher than the average ($\beta=-0.40$; 95% CI: -0.72 to -0.08; $p=0.014$).

Table 3. General hospital characteristics and city-level variables associated with mortality in the bivariate and multivariate analysis (n = 31).

Variables	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	β^* (95% CI)	P value	β^* (95% CI)	P value
GDP per capita higher than Brazilian average	-0.39 (-0.72; -0.06)	0.019	-0.40 (-0.72; -0.08)	0.014
Source of income				
Private	-0.37 (-0.73; -0.01)	0.044	-0.37 (-0.71; -0.04)	0.029
Mixed (public and private)	-0.20 (-0.48; 0.07)	0.148	- 0.20 (-0.46; 0.06)	0.127
Public	Reference category	NA	Reference category	NA
> 50% Patients admitted from other municipalities	0.25 (-0.02; 0.51)	0.070		
Academic hospitals	0.17 (-0.07; 0.41)	0.168		
Covid-19 reference center	-0.10 (-0.22; 0.41)	0.556		
Accreditation	-0.03 (-0.28; 0.21)	0.805		

Hospital size		
150 – 500 beds	-0.04 (-0.32; 0.24)	0.771
> 500 beds	0.16 (-0.18; 0.50)	0.348
50 – 150 beds	Reference category	NA
Proportion COVID-19 ICU beds	0.23 (-0.36; 0.82)	0.440
Number of COVID-19 ICU beds	0.002 (-0.007; 0.01)	0.719
Number of COVID-19 ward beds	-0.001 (-0.004;0.002)	0.421
Volume of COVID-19 patients	0.0002 (-0.0004; 0.0004)	0.909
Geographic region		
South region	0.09 (-0.17; 0.35)	0.503
Southeast region	Reference category	NA
Metropolitan	-0.13 (-0.40; 0.15)	0.371
HDI less than average	-0.05 (-0.37; 0.27)	0.762
Beds per 1,000 inhabitants	0.06 (-0.07; 0.19)	0.339

*Estimates are reported in the logit scale of the in-hospital mortality. GDP: gross development product; ICU: intensive care unit; Analyses were adjusted by the proportion of high-risk patients. HDI: human development index.

Association between ICU-specific characteristics and in-hospital mortality

A total of 23 hospitals were included in this analysis. Four from the 11 ICU-specific characteristics tested in the bivariate model achieved a $p < 0.20$ and were included in the multivariate analysis (Table 3). The variables "daily multidisciplinary rounds" and "staff training" could not be tested because all hospitals provided the same answer. After a stepwise exclusion, two variables remained independently associated with mortality. Hospitals with more than 50% of experienced medical professionals on COVID-19 ICU team had lower

mortality ($\beta = -0.59$; 95% CI: -0.98 to -0.20; $p=0.003$) while hospitals with less experienced medical professionals (>10% of medical residents or trainees) on COVID-19 ICU duty had higher mortality ($\beta = 0.40$; 95% CI: 0.11 to 0.68; $p=0.006$). The β 's estimates are in the logit scale of mortality. Negative values mean reduced mortality and positive ones increased mortality. Also, higher values in modulus mean greater impact.

Table 4. ICU-specific characteristics associated with in-hospital mortality

Variables	N	Bivariate Models		Multivariate Model	
		β^* (CI 95%)	P value	β^* (CI 95%)	P value
> 50% of intensivists	16	-0.69 (-1.17; -0.20)	0.005	-0.59 (-0.98; -0.20)	0.003
> 10% medical residents	17	0.45 (0.12; 0.79)	0.008	0.40 (0.11; 0.68)	0.006
> 50% intensivist nurses	15	0.15 (-0.32; 0.62)	0.520		
> 50% redeployed physicians	16	0.15 (-0.36; 0.67)	0.559		
> 50% redeployed nurses	15	0.19 (-0.41; 0.79)	0.537		
< 10 protocols implemented	21	-0.30 (-0.63; 0.04)	0.080		
Bed to nurse ratio ≤ 10	19	-0.10 (-0.84; 0.63)	0.788		
Bed to nurse technician ≤ 2	19	-0.23 (-0.63; 0.16)	0.250		
Hospital admission protocol	22	-0.18 (-0.66; 0.30)	0.457		
ICU admission protocol	22	0.12 (-0.33; 0.57)	0.593		
Emergency contract of staff	20	0.35 (-0.14; 0.84)	0.157		

*Estimates are reported in the logit scale of the in-hospital mortality. ICU: intensive care unit; Analyses are adjusted by the proportion of high-risk patients.

Figure 4, Figure 5, and Supplementary Table 2 show the results of the multivariate model in the mortality scale. Mortality increases with the proportion of high-risk patients. Furthermore, regardless the proportion of high-risk patients, mortality is lower depending on whether a hospital has less than 50% of intensivists and more than 10% of medical residents. For example, if the proportion of high-risk patients estimated in a hospital is 40%, mortality is estimated as 14.4% for scenario 1 (high experience: <10% residents and >50% intensivists), 20.0% for scenario 2 (moderate experience: >10% residents and >50% intensivists), 23.3% for

scenario 3 (low experience: <10% residents and <50% intensivists) and 31.1% for scenario 4 (very low experience: >10% residents and <50% intensivists) (Figure 4).

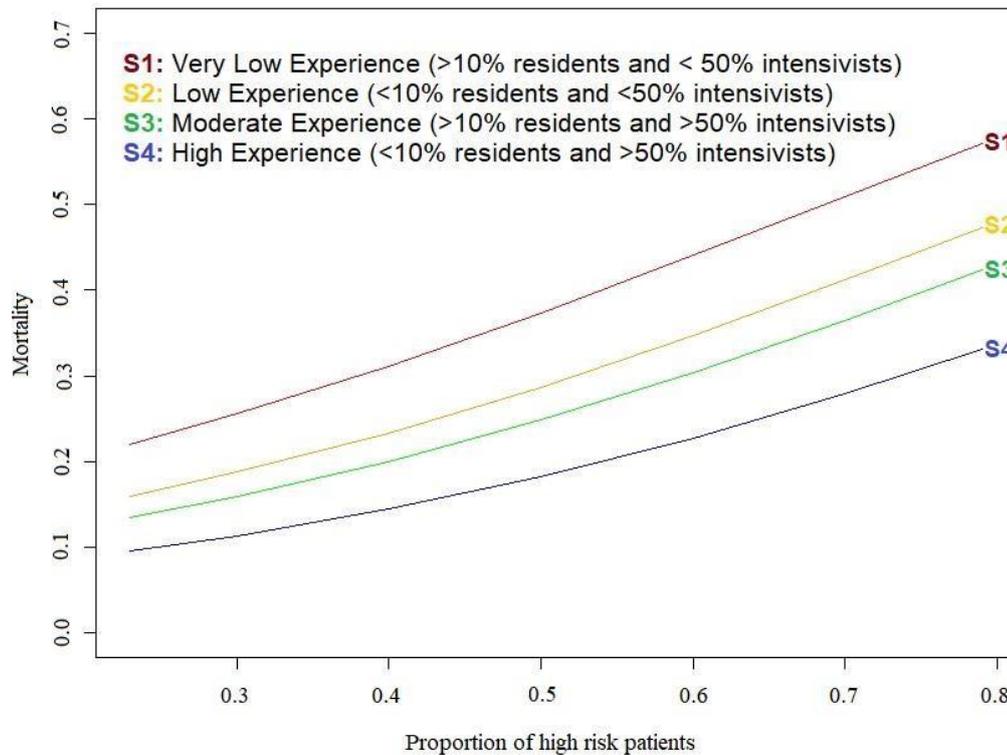


Figure 4. Impact of the experience of the critical care team on mortality by the proportion of high-risk patients

Differences in mortality comparing a hospital that has more intensivists (>50%) with one that has less intensivists (<50%) depends on the patients' severity and whether the hospital has many (>10%) or few (<10%) residents. The difference increases with the proportion of high-risk patients and are higher when a hospital has more residents (Figure 5A). Difference in mortality comparing a hospital that has more residents (>10%) with one that has less residents (<10%) also increases with the proportion of high-risk patients, however the differences are smaller when the hospital has many (>50%) intensivists (Figure 5B).

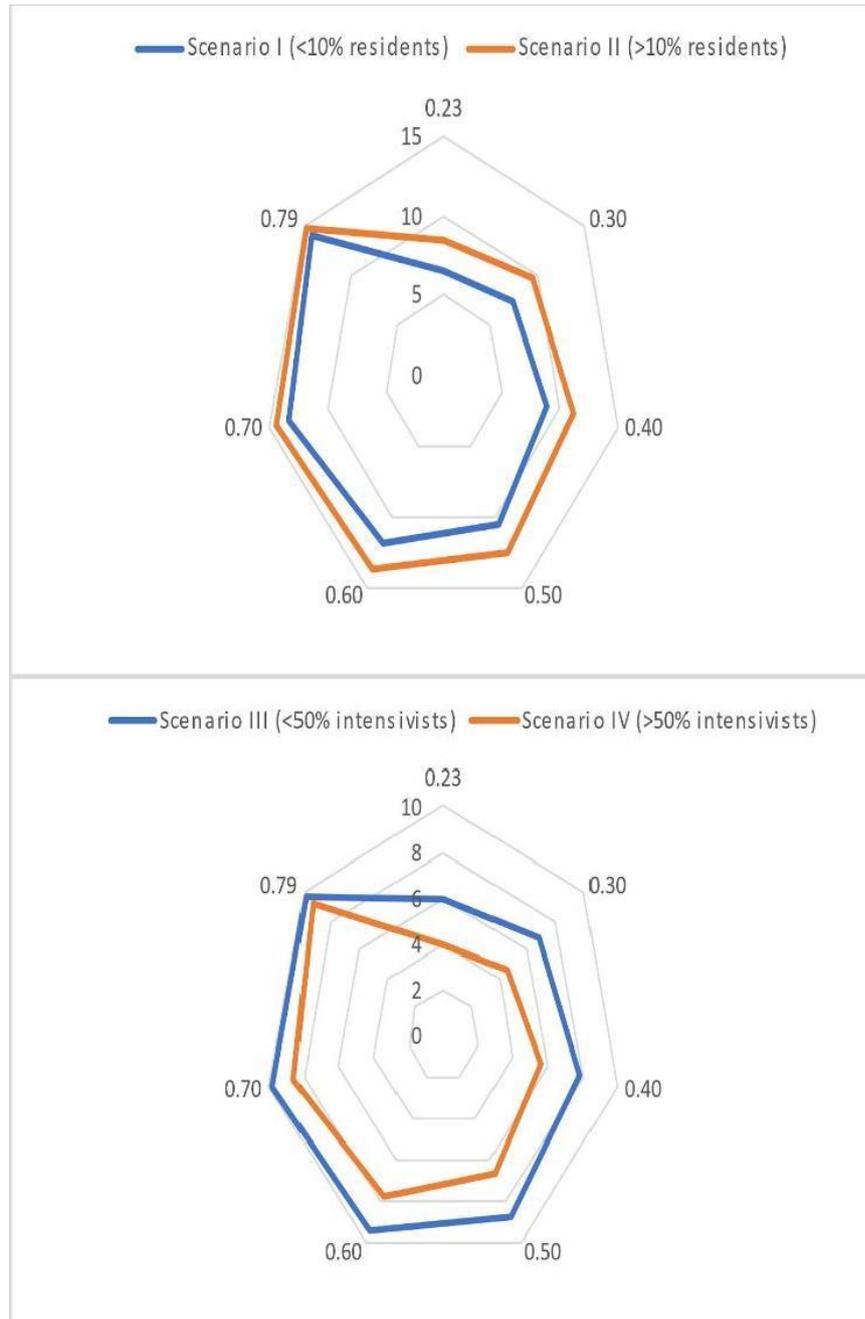


Figure 5. Differences in mortality. **A:** Comparing a hospital with high percentage of intensivists (>50%) with one that has low percentage (<50%) in two scenarios (<10% residents and >10% residents). **B:** Comparing a hospital with high percentage of residents (>10%) with one that has low percentage (<10%) in two scenarios (<50% intensivists and >50% intensivists).

Discussion

In this study, we investigated the association between general hospitals, city-levels, and ICU-specific characteristics with mortality in a Brazilian multicenter study of COVID-19

patients. Mortality varied significantly across the institutions, ranging from 9.0% to 48.0%. Private hospitals, as well as those located in areas with a high GDP per capita, had lower mortality. In the analysis of ICU-specific characteristics, hospitals with a less experienced critical care team had higher mortality.

The association between hospital and ICU characteristics with COVID-19 mortality have not been previously extensively explored. Most studies on this topic focused on limited aspects of care. For instance, two studies explored the association between the pressure on hospital capacity imposed by the pandemic and the increased mortality but did not assess other topics such as resource availability and other organizational aspects (14, 16). A French study found that in-hospital mortality of COVID-19 patients was higher during weekends, which could be partially explained by the lower availability of staff on weekends, although this parameter was not directly measured by the authors, and they did not evaluate a correlation between staff experience and mortality (15). These discordant results might be related to the different definition of staff experience used in that study and ours. Rimmelé et al (15) considered number of COVID-19 patients admitted by the ICU team during the study period, while we assessed the professional background of the staff. We did not find any study assessing such detailed metrics, including the implementation of protocols, clinical rounds, or staff training, which could be associated with in-hospital mortality according to pre-pandemic evidence (9, 15, 29). On top of that, it is noteworthy that all studies on this topic were from high-income countries and no studies analyzed the association of hospital-level characteristics and COVID-19 mortality in LMICs.

In this study, mortality varied remarkably between hospitals. Although previous studies reported the overall COVID-19 mortality in Brazil ranging from 22.0% to 38.0% (17, 30), at a hospital-level we observed a wider variation, reaching up to 48.0%. Earlier analyses of this cohort showed considerable differences in patient's characteristics such as lower age and fewer

number of comorbidities observed in private hospitals (31). Conversely, in the present study, public hospitals had a higher proportion of high-risk patients. We hypothesize that patients admitted to public hospitals tend to present a more severe condition when compared to patients from private hospitals due to the unequal provision of hospital beds between the two healthcare systems, with private hospitals having more beds available (32, 33). However, even after adjusting for disease severity, the increased risk of death observed in public hospitals persisted, indicating that aspects other than those related to the patient influenced COVID-19 mortality.

Previous studies showed that socioeconomic status is an independent risk factor for COVID-19 mortality (8, 34-36). In Brazil, there are reports of higher mortality in socioeconomically deprived populations, residents in the Brazilian poorest regions (North and Northeast of the country), and in black and *pardo* people (30, 34). In the first questionnaire, our findings reiterate those associations, as higher mortality rates were found in public hospitals and in those located in cities with low GDP per capita. In this country, public hospitals are managed by the Brazilian Unified Health System (SUS - *Sistema Único de Saúde*) which is a universal health system implemented since the 1988 healthcare reform (37). Currently, approximately 77% of the Brazilian population depends exclusively on this modality of care. Private healthcare is represented by out-of-pocket services and paid by health insurance. This modality of care covers about 23% of the population, and, as it is a paid system, most of the insured people are in the wealthiest areas of the country (38). Although SUS is paramount for the goal of achieving universal healthcare for the Brazilian population, this system has been underfunded and understaffed for years (37, 39). When the COVID-19 pandemic struck, there was immediate concern about how the public health system would respond to the overwhelming demand. The situation was particularly pressing for hospitals and ICUs because of the low availability and uneven distribution of critical care resources across the country (33).

The second questionnaire provided detailed information on ICU-specific characteristics. In this analysis, higher staff experience in critical care was associated with lower mortality. As the pandemic evolved, countries needed to expand hospital and ICU capacity to supply the demands. However, creating new hospital beds, especially the ICU ones, is a complex process that requires infrastructure expansion, new equipment, medications, and qualified professionals (40-42). To meet the health care needs in an emergency scenario, such as the COVID-19 pandemic, increasing the number of personnel is one of the most intricate adaptations to make, especially where the number of skilled professionals had already been scarce before the event (2). Current guidelines recommend that alternatives must be employed, such as anticipating graduation from final-year health students, redeploying staff from other sectors, hiring new staff, having volunteers from other states or countries, and calling upon retired professionals (40, 41). Implementing these strategies, however, create a situation where professionals may lack the training to deal with the novel situation, which can compromise the quality of care (41, 43). This is especially true for environments such as ICUs where practical skills to perform invasive procedures are often needed (41, 43). In addition to that, taking into consideration the worker's perspective, training is a way to support and make them more confident (44, 45). In a systematic review that analyzed the workers' experiences and views during the pandemic, frontline staff reported the feeling of not being prepared and having insufficient training and support to deal with the novel situation (44). In our cohort, even though hospitals that had an ICU medical team less experienced had worse outcomes, hospitals managers answered that all frontline workers had training for the management of COVID-19 patients. More studies are needed to investigate how and how often the training was done, and even what training strategy would be more effective in this context.

Some pre-pandemic studies, including one in Brazilian ICUs, found an association between the implementation of clinical protocols in the ICU and mortality (10, 11, 46). In the

present study, even though the number of protocols implemented in ICUs was included in the multivariate analysis, this variable did not remain in the final model. We believe that could be because most hospitals in our cohort reported a high number of protocols implemented, hampering the analysis of a possible association in our sample. This same situation applies to the analysis of staff availability, with a high number of hospitals complying with the Brazilian recommendation guidelines (28). In addition to that, the evidence from previous studies of an association of staff availability with mortality showed mixed results, and the optimal bed-to-staff ratio is yet to be determined (27, 47).

This study provided a detailed examination of the variability in the COVID-19 mortality in a Brazilian cohort. As the pandemic continues to spread around the world due to the surge of new variants of concern and low immunization coverage due to vaccine hesitancy in several countries, it is paramount to continue the investigation of potentially modifiable factors that can help to reduce mortality. As this study showed that the professional experience of the medical team was associated with lower mortality, investing in training and senior supervision of the medical team could improve outcomes in emergency situations, such as the COVID-19 pandemic. Different training and organizational strategies could be employed, such as supervision from senior staff, the use of simulators for training, and implementing telestrategies in the ICU, and the use of daily checklists and multidisciplinary rounds (43, 46, 48, 49).

This study has limitations. Our cohort of hospitals is small and mostly located in the wealthiest areas of the country, thus, it is not possible to state that it is representative of the Brazilian reality. We sought to analyze detailed organizational metrics which have not been examined to this point. However, despite our efforts to obtain detailed information from all participating ICU, both *in loco* and through open databases, eight hospitals partially responded to the questionnaire, mostly because of the difficulties in gathering staff information.

Conclusion

In-hospital mortality varied significantly among Brazilian hospitals. Private-funded hospitals located in cities with high GDP per capita had lower mortality. In the ICU, a less experienced critical care medical team assisting COVID-19 patients were associated with higher mortality.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study followed the STROBE guidelines for reporting observational studies, and it is in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Brazilian National Commission for Research Ethics (CAAE: 30350820.5.1001.0008). Individual informed consent was waived due to the severity of the pandemic situation and the use of deidentified data, based on medical chart review only.

Conflicts of interest

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Data availability statement

Data is available upon reasonable request.

Data Access, Responsibility, and Analysis

The lead authors (MVRSS, MSM and PKZ) had full access to all the data in the study and took responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Transparency declaration

The lead authors (MVRSS, MSM and PKZ) affirm that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as originally planned (and, if relevant, registered) have been explained.

Funding

This study was supported in part by Minas Gerais State Agency for Research and Development (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG) [grant number APQ-00208-20], National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS)/ National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq) [grant number 465518/2014-1].

Role of the funder/sponsor

The sponsors had no role in study design; data collection, management, analysis, and interpretation; writing the manuscript; and decision to submit it for publication. MSM, MVRSS and PKZ had full access to all the data in the study and had responsibility for the decision to submit for publication.

Author contribution

Substantial contributions to the conception or design of the work: MVRSS, MSM and PKZ.

Substantial contributions to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work:
MVRSS, MSM, PKZ

Drafted the work: MVRSS, MSM and PKZ.

Revised the manuscript critically for important intellectual content: all authors.

Final approval of the version to be published: all authors.

Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved: MVRSS, MSM and PKZ.

References

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
2. Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, Baguelin M, Winskill P, Hamlet A, et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science*. 2020;369(6502):413-22. DOI: 10.1126/science.abc0035
3. Noronha KVMS, Guedes GR, Turra CM, Andrade MV, Botega L, Nogueira D, et al. The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. *Cad Saude Publica*. 2020;36(6):e00115320. DOI: 10.1590/0102-311X00115320
4. Alves L. Brazilian ICUs short of drugs and beds amid COVID-19 surge. *Lancet*. 2021;397(10283):1431-2. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00836-9
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Available from: <https://covid19.who.int>. Accessed: 27 Dec 2021.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
7. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
8. 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(11):e2134147. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34147.
9. Weled BJ, Adzhigirey LA, Hodgman TM, Brill R, Spevetz A, Kline AM, et al. Critical Care Delivery: The Importance of Process of Care and ICU Structure to Improved Outcomes: An Update From the American College of Critical Care Medicine Task Force on Models of Critical Care. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1520-5. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000978
10. Sakr Y, Moreira CL, Rhodes A, Ferguson ND, Kleinpell R, Pickkers P, et al. The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. *Crit Care Med*. 2015;43(3):519-26. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000754

11. Soares M, Bozza FA, Angus DC, Japiassú AM, Viana WN, Costa R, et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2149-60. DOI: 10.1007/s00134-015-4076-7
12. Qian Z, Alaa AM, van der Schaar M, Ercole A. Between-centre differences for COVID-19 ICU mortality from early data in England. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1779-80. DOI: 10.1007/s00134-020-06150-y
13. Danesh V, Arroliga A. Hospital characteristics and COVID-19: Hidden figures in COVID-19 risk models. *Heart Lung.* 2020;49(6):873-4. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.09.003
14. Churpek MM, Gupta S, Spicer AB, Parker WF, Fahrenbach J, Brenner SK, et al. Hospital-Level Variation in Death for Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021. DOI: 10.1164/rccm.202012-4547OC
15. Rimmelé T, Pascal L, Polazzi S, Duclos A. Organizational aspects of care associated with mortality in critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):119-21. DOI: 10.1007/s00134-020-06249-2
16. Taccone FS, Van Goethem N, De Pauw R, Wittebole X, Blot K, Van Oyen H, et al. The role of organizational characteristics on the outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU in Belgium. *The Lancet Regional Health – Europe.* 2021;2. DOI: 10.1016/j.lanepe.2020.100019
17. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, do 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
18. 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(7624):806-8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
19. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/lab_testing/2020.1.
20. 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(2):377-81. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
21. 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
22. Marcolino MS, Pires MC, Ramos LEF, Silva RT, Oliveira LM, Carvalho RLR, et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. *Int J Infect Dis.* 2021;110:281-308. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.049
23. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde. Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/>. Accessed 21 November 2021.
24. IBGE - Cidades. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Accessed 21 November 2021.

25. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5
26. Lam MB, Figueroa JF, Feyman Y, Reimold KE, Orav EJ, Jha AK. Association between patient outcomes and accreditation in US hospitals: observational study. *BMJ.* 2018;363:k4011. DOI: 10.1136/bmj.k4011
27. Gershengorn HB, Harrison DA, Garland A, Wilcox ME, Rowan KM, Wunsch H. Association of Intensive Care Unit Patient-to-Intensivist Ratios With Hospital Mortality. *JAMA Intern Med.* 2017;177(3):388-96. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.8457
28. Brazil. Ministério da Saúde. Portaria GM - MS n1044. Brazil, 2004.
29. Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LA, Fleisher LF, Kahn JM. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170(4):369-76. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.521
30. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407-18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9
31. 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.
32. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2013;8(6):e64790. DOI: 10.1371/journal.pone.0064790
33. Palamim CVC, Marson FAL. COVID-19 - The Availability of ICU Beds in Brazil during the Onset of Pandemic. *Ann Glob Health.* 2020;86(1):100. DOI: 10.5334/aogh.3025
34. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1018-e26. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30285-0
35. Bamba C, Riordan R, Ford J, Matthews F. The COVID-19 pandemic and health inequalities. *J Epidemiol Community Health.* 2020;74(11):964-8. DOI: 10.1136/jech-2020-214401
36. Gutierrez JP, Bertozzi SM. Non-communicable diseases and inequalities increase risk of death among COVID-19 patients in Mexico. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240394. DOI: 10.1371/journal.pone.0240394
37. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health.* 2018;3(4):e000829. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-000829
38. Souza Júnior PRB, Szwarcwald CL, Damacena GN, Stopa SR, Vieira MLFP, Almeida WDS, et al. Health insurance coverage in Brazil: analyzing data from the National Health Survey, 2013 and 2019. *Cien Saude Colet.* 2021;26(suppl 1):2529-41. DOI: 10.1590/1413-81232021266.1.43532020

39. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet*. 2019;394(10195):345-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31243-7
40. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, Evans L, Citerio G, Fischkoff K, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1303-25. DOI: 10.1007/s00134-020-06092-5
41. Sprung CL, Zimmerman JL, Christian MD, Joynt GM, Hick JL, Taylor B, et al. Recommendations for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster: summary report of the European Society of Intensive Care Medicine's Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med*. 2010;36(3):428-43. DOI: 10.1007/s00134-010-1759-y
42. Sandrock C. Chapter 4. Manpower. Recommendations and standard operating procedures for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Med*. 2010;36 Suppl 1:S32-7. DOI: 10.1007/s00134-010-1767-y
43. Li L, Xv Q, Yan J. COVID-19: the need for continuous medical education and training. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e23. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30125-9
44. Billings J, Ching BCF, Gkofa V, Greene T, Bloomfield M. Experiences of frontline healthcare workers and their views about support during COVID-19 and previous pandemics: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):923. DOI: 10.1186/s12913-021-06917-z
45. Fernandez R, Lord H, Halcomb E, Moxham L, Middleton R, Alananzeh I, et al. Implications for COVID-19: A systematic review of nurses' experiences of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic. *Int J Nurs Stud*. 2020;111:103637. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103637
46. Barcellos RA, Chatkin JM. Impact of a multidisciplinary checklist on the duration of invasive mechanical ventilation and length of ICU stay. *J Bras Pneumol*. 2020 Mar 27;46(3):e20180261. DOI: 10.36416/1806-3756/e20180261
47. Wortel SA, de Keizer NF, Abu-Hanna A, Dongelmans DA, Bakhshi-Raiez F. Number of intensivists per bed is associated with efficiency of Dutch intensive care units. *J Crit Care*. 2021;62:223-9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.008
48. Kumar S, Merchant S, Reynolds R. Tele-ICU: Efficacy and Cost-Effectiveness Approach of Remotely Managing the Critical Care. *Open Med Inform J*. 2013;7:24-9. DOI: 10.2174/1874431101307010024
49. Subramanian S, Pamplin JC, Hravnak M, Hielsberg C, Riker R, Rincon F, et al. Tele-Critical Care: An Update From the Society of Critical Care Medicine Tele-ICU Committee. *Crit Care Med*. 2020;48(4):553-61. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004190

Supplementary Files

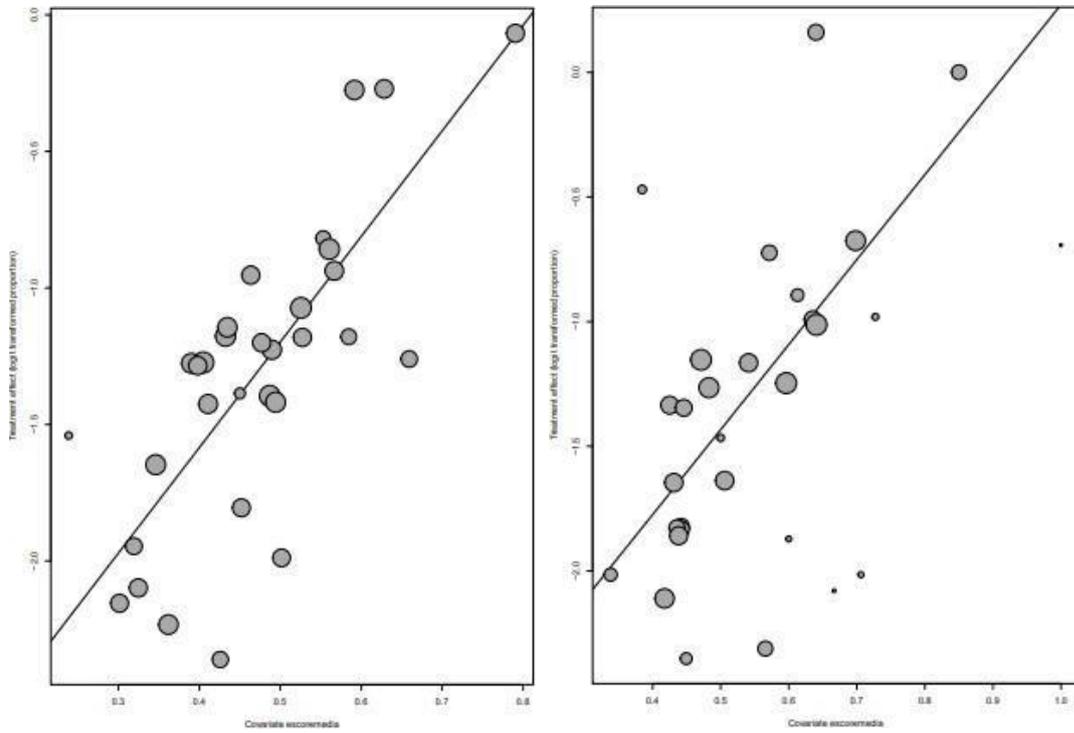
Supplementary Box 1. STROBE checklist for cohort studies

	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	8
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	9
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	9
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	10
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	10 - 11
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	11
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	Not Applicable
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	12 - 14
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	12
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	13
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	12
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	13
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	13
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	13
		(c) Explain how missing data were addressed	13

		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	13
		(e) Describe any sensitivity analyses	13
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	16 - 17
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	16
		(c) Consider use of a flow diagram	12
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	17, 18
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	17,18
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	Not applicable
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	20

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

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 <http://www.strobe-statement.org>.



Supplementary Figure 1. A: Correlation between the proportion of patients classified as “high risk” or “very high risk” using the ABC₂-SPH score and in-hospital mortality, $p < 0.001$. **B:** Correlation between patient risk and in-hospital mortality only with patients with complete information (excluding missings), $n = 3,728$.

Supplementary Table 1. Clinical and demographic characteristics of the population according to the hospital's main source of income (public or private).

Variables	Total number of patients (n= 6556)	Public hospitals (n = 4645)	Private hospitals (n = 2011)
Age (years), median (IQR)	61 (48 – 72)	62 (49 - 73)	59 (46 – 72)
≥ 65 years-old, n (%)	2789 (41.9)	1999 (43.0)	790 (39.3)
Male, n (%)	3632 (54.6)	2453 (52.8)	1179 (58.6)
Comorbidities, n (%)			
<i>Cardiovascular diseases</i>			
Hypertension	3644 (54.8)	2655 (57.2)	989 (49.2)
Heart failure	434 (6.5)	314 (6.8)	120 (6.0)
Coronary artery disease	366 (5.5)	275 (5.9)	91 (4.5)
Ischemic stroke	250 (3.8)	192 (4.1)	58 (2.9)
Atrial fibrillation/flutter	221 (3.3)	144 (3.1)	77 (3.8)
Chagas heart disease	24 (0.4)	21 (0.5)	3 (0.2)
Rheumatic valve disease	9 (0.1)	6 (0.1)	3 (0.2)
Other cardiovascular conditions	337 (5.1)	208 (4.5)	129 (6.4)
None	2741 (41.2)	1825 (39.3)	916 (45.6)
<i>Respiratory diseases</i>			
COPD	431 (6.5)	346 (7.5)	85 (4.2)
Asthma	411 (6.2)	255 (5.5)	156 (7.8)
Pulmonary fibrosis	37 (0.6)	29 (0.6)	8 (0.4)
<i>Metabolic diseases</i>			
Diabetes mellitus	1945 (29.2)	1441 (31.0)	504 (25.1)
Obesity	1181 (17.8)	749 (16.1)	432 (21.5)
<i>Other health conditions</i>			
Psychiatric disorders	490 (7.4)	296 (6.4)	194 (9.7)
Chronic kidney disease	362 (5.4)	278 (6.2)	75 (3.7)
Cancer	357 (5.4)	261 (5.6)	96 (4.8)

Rheumatic diseases	118 (1.8)	68 (1.5)	50 (2.5)
HIV infection	60 (0.9)	50 (1.1)	10 (0.5)
Previous transplantation	60 (0.9)	52 (1.1)	8 (0.4)
Cirrhosis	37 (0.6)	31 (0.7)	6 (0.3)
ABC ₂ -SPH score at admission, n (%)			
High or very high risk (> 4 points)	2972 (45.3)	1420 (49.4)	716 (35.7)
In-hospital mortality, n (%)	1385 (20.8)	1112 (23.9)	273 (13.6)
ICU admission, n (%)	2534 (38.1)	1870 (40.3)	664 (33.0)
Mortality after ICU, n (%)	1142 (45.1)	915 (48.9)	227 (34.2)
Mechanical ventilation (MV), n (%)	1821 (28.0)	1438 (32.0)	383 (19.1)
Mortality after MV, n (%)	1103 (60.6)	888 (61.8)	215 (56.1)

Supplementary Table 2. In-hospital mortality estimates under different scenarios of medical team experience

	Proportion of high-risk patients						
	23%	30%	40%	50%	60%	70%	79%
<i>Scenario 1: low proportion of residents (< 10%) AND</i>							
A: Low proportion of intensivists (< 50%)	16.0	18.8	23.3	28.7	34.6	41.1	47.3
B: High proportion of intensivists (> 50%)	9.5	11.3	14.4	18.2	22.7	27.9	33.2
Difference	6.5	7.4	8.9	10.5	11.9	13.3	14.1
<i>Scenario 2: high proportion of residents (> 10%) AND</i>							
A: Low proportion of intensivists (< 50%)	22.0	25.5	31.1	37.4	44.0	50.9	57.1
B: High proportion of intensivists (> 50%)	13.5	15.9	20.0	24.8	30.3	36.5	42.4
Difference	8.5	9.6	11.1	12.5	13.7	14.4	14.7
<i>Scenario 3: low proportion of intensivists (< 50%) AND</i>							
A: High proportion of residents (> 10%)	22.0	25.5	31.1	37.4	44.0	50.9	57.1
B: Low proportion of residents (< 10%)	16.0	18.8	23.3	28.7	34.6	41.1	47.3
Difference	6.0	6.8	7.8	8.7	9.4	9.8	9.8
<i>Scenario 4: high proportion of experienced staff (> 50% intensivists) AND</i>							
A: High proportion of residents (> 10%)	13.5	15.9	20.0	24.8	30.3	36.5	42.4
B: Low proportion of residents (< 10%)	9.5	11.3	14.4	18.2	22.7	27.9	33.2
Difference	4.0	4.6	5.6	6.6	7.7	8.6	9.3

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, uma análise detalhada de fatores hospitalares associadas à mortalidade por covid-19 em uma coorte de instituições brasileiras foi apresentada. Os fatores hospitalares gerais e análise das características socioeconômicas das cidades onde estas instituições estão localizadas reforçam que as vulnerabilidades socioeconômicas são fatores que influenciam a mortalidade por covid-19. O reconhecimento de tais diferenças e vulnerabilidades são pontos críticos para organização do sistema de saúde e alocação de recursos no combate à pandemia.

Além disso, uma análise pormenorizada dos fatores relacionados à organização das unidades de terapia intensiva demonstrou a necessidade de educação continuada dos profissionais que estão no cuidado dos pacientes mais graves. Em tempos de pandemia e outras emergências sanitárias, a demanda por mão de obra experiente e qualificada para atendimento de vítimas muitas vezes supera a oferta de tais profissionais no mercado. Diante desta situação, é necessário se pensar em estratégias para dar suporte ao profissional que compõe a linha de frente, seja por meio de supervisão, orientação, treinamentos e outras estratégias de educação continuada.

Como perspectivas futuras, este estudo abre portas para o estudo mais detalhado e em amostras maiores de fatores relacionados à organização hospitalar para buscar o aperfeiçoamento do cuidado ao paciente em um cenário de emergência sanitária. Esperamos que com os nossos achados, mais estudos possam abordar estes importantes fatores, especialmente por serem fatores que podem ser modificados por meio da ação organizacional de gestores e alocação de recursos.

7 REFERÊNCIAS

ALIBERTI, M. J. R. *et al.* COVID-19 is not over and age is not enough: Using frailty for prognostication in hospitalized patients. **J Am Geriatr Soc**, 69, n. 5, p. 1116-1127, 05 2021. DOI: 10.1111/jgs.17146.

ALVES, L. Brazilian ICUs short of drugs and beds amid COVID-19 surge. **Lancet**, 397, n. 10283, p. 1431-1432, 04 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00836-9.

Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). **AMIB apresenta dados atualizados sobre leitos de UTI no Brasil.** 2020. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/28/dados_uti_amib.pdf. Acesso em: 15 jan. 2022.

BAQUI, P. *et al.* Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. **Lancet Glob Health**, 8, n. 8, p. e1018-e1026, 08 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30285-0.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1044 de 01 de junho de 2004. 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt1044_01_06_2004.html. Acesso em: 15 jan. 2022.

BRASIL. Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde (CNES). 2021. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br>. Acesso em: 15 jan. 2022.

BRIZZI, A. *et al.* **Factors driving extensive spatial and temporal fluctuations in COVID-19 fatality rates in Brazilian hospitals.** Imperial College: 6-Oct-2021. 2021. Disponível em: <https://spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/91875>. Acesso em: 15 jan. 2022.

CALVET, G. A. *et al.* Investigation of SARS-CoV-2 infection in dogs and cats of humans diagnosed with COVID-19 in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, 16, n. 4, p. e0250853, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0250853.

CASTRO, M. C. *et al.* Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. **BMJ Open**, 11, n. 5, p. e049089, 05 04 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049089.

CASTRO, M. C. *et al.* Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **Lancet**, 394, n. 10195, p. 345-356, 07 27 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31243-7.

CEVIK, M. *et al.* Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. **BMJ**, 371, p. m3862, 10 23 2020. DOI: 10.1136/bmj.m3862.

CHEN, W. *et al.* Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. **Emerg Microbes Infect**, 9, n. 1, p. 469-473, 2020. DOI: 10.1080/22221751.2020.1732837.

CHURPEK, M. M. *et al.* Hospital-Level Variation in Death for Critically Ill Patients with COVID-19. **Am J Respir Crit Care Med**, 04 23 2021. DOI: 10.1164/rccm.202012-4547OC.

CONDE, K. A. *et al.* Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. **PLoS One**, 8, n. 6, p. e64790, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0064790.

DANESH, V.; ARROLIGA, A. Hospital characteristics and COVID-19: Hidden figures in COVID-19 risk models. **Heart Lung**, 49, n. 6, p. 873-874, 2020 Nov - Dec 2020. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.09.003.

DESSIE, Z. G.; 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**, 21, n. 1, p. 855, Aug 21 2021. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3.

EICHLER, N. *et al.* Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 during Border Quarantine and Air Travel, New Zealand (Aotearoa). **Emerg Infect Dis**, 27, n. 5, p. 1274-1278, May 2021. DOI: 10.3201/eid2705.210514.

GERSHENGORN, H. B. *et al.* Association of Intensive Care Unit Patient-to-Intensivist Ratios With Hospital Mortality. **JAMA Intern Med**, 177, n. 3, p. 388-396, 03 2017. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.8457.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 5th ed. Canada: Elsevier Sanders Company, 2013.

GOYAL, P. *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. **N Engl J Med**, 382, n. 24, p. 2372-2374, 06 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.

GREENHALGH, T. *et al.* Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. **Lancet**, 397, n. 10285, p. 1603-1605, 05 01 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00869-2.

HARRIS, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. **J Biomed Inform**, 95, p. 103208, 07 2019. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208.

HARRIS, P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, 42, n. 2, p. 377-381, Apr 2009. DOI: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.

HARTMANN-BOYCE, J. *et al.* Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. **Diabetes Care**, 44, n. 12, p. 2790-2811, 12 2021. DOI: 10.2337/dc21-0930.

HESSAMI, A. *et al.* Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. **Am J Emerg Med**, 46, p. 382-391, Aug 2021. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022

IBGE. **Regiões de influência das cidades**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. (Coleção Ibgeana. 9786587201047. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/redes-e-fluxos-geograficos/15798-regioes-de-influencia-das-cidades.html>. Acesso em: 15 jan. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). IBGE - Cidades. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

IZCOVICH, A. *et al.* Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. **PLoS One**, 15, n. 11, p. e0241955, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955.

Ji, P. *et al.* Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, 99, n. 47, p. e23315, Nov 20 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000023315.

JOHANSSON, M. A. *et al.* SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA Netw Open**, 4, n. 1, p. e2035057, Jan 4 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.35057.

KIM, M. M. *et al.* The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. **Arch Intern Med**, 170, n. 4, p. 369-376, Feb 22 2010. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.521.

KLOMPAS, M. *et al.* A SARS-CoV-2 Cluster in an Acute Care Hospital. **Ann Intern Med**, 174, n. 6, p. 794-802, 06 2021. DOI: 10.7326/M20-7567.

LEVIN, A. T. *et al.* Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. **Eur J Epidemiol**, 35, n. 12, p. 1123-1138, Dec 2020. DOI: 10.1007/s10654-020-00698-1.

LI, D. *et al.* Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. **JAMA Netw Open**, 3, n. 5, p. e208292, 05 01 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.

LI, Y. *et al.* Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. **Build Environ**, 196, p. 107788, Jun 2021. DOI: 10.1016/j.buildenv.2021.107788.

LIANG, W. *et al.* Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. **JAMA Intern Med**, 180, n. 8, p. 1081-1089, Aug 1 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.

LIGHTER, J. *et al.* Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. **Clin Infect Dis**, 71, n. 15, p. 896-897, 07 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa415.

MACHADO, F. R. *et al.* The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **Lancet Infect Dis**, 17, n. 11, p. 1180-1189, 11 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.

MAGESH, S. *et al.* Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open**, 4, n. 11, p. e2134147, Nov 01 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34147

MAHAMAT-SALEH, Y. *et al.* Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **BMJ Open**, 11, n. 10, p. e052777, 10 25 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052777.

MARCOLINO, M. S. *et al.* ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. **Int J Infect Dis**, 110, p. 281-308, Sep 2021. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.049.

MASSUDA, A. *et al.* The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. **BMJ Glob Health**, 3, n. 4, p. e000829, 2018. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-000829.

MOGHADAS, S. M. *et al.* Projecting hospital utilization during the COVID-19 outbreaks in the United States. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 117, n. 16, p. 9122-9126, 04 2020. DOI: 10.1073/pnas.2004064117.

MWANANYANDA, L. *et al.* Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. **BMJ**, 372, p. n334, 02 17 2021. DOI: 10.1136/bmj.n334.

NEURAZ, A. *et al.* Patient Mortality Is Associated With Staff Resources and Workload in the ICU: A Multicenter Observational Study. **Crit Care Med**, 43, n. 8, p. 1587-1594, Aug 2015. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001015.

NORONHA, K. V. M. S. *et al.* The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios. **Cad Saude Publica**, 36, n. 6, p. e00115320, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00115320.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. **Ann Intern Med**, 174, n. 5, p. 655-662, 05 2021. DOI: 10.7326/M20-6976.

PECKHAM, H. *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. **Nat Commun**, 11, n. 1, p. 6317, 12 09 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-19741-6.

PEREZ-SAEZ, J. *et al.* Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. **Lancet Infect Dis**, 21, n. 4, p. e69-e70, 04 2021. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30584-3.

QIAN, Z. *et al.* Between-centre differences for COVID-19 ICU mortality from early data in England. **Intensive Care Med**, 46, n. 9, p. 1779-1780, 09 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06150-y.

QUINTANO NEIRA, R. A.; HAMACHER, S.; JAPIASSU, A. M. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. **PLoS One**, 13, n. 4, p. e0195873, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0195873.

RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **Lancet Respir Med**, 9, n. 4, p. 407-418, 04 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30560-9

RASCHKE, R. A. *et al.* Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. **JAMA**, 325, n. 14, p. 1469-1470, Apr 13 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.1545.

REHVA. **COVID-19 Ventilation Calculator - to estimate the effect of ventilation on COVID-19 airborne transmission**. 2021. Disponível em: <https://www.rehva.eu/covid19-ventilation-calculator>. Acesso em: 15 jan. 2022.

RIMMELÉ, T. *et al.* Organizational aspects of care associated with mortality in critically ill COVID-19 patients. **Intensive Care Med**, 47, n. 1, p. 119-121, 01 2021. DOI: 10.1007/s00134-020-06249-2.

SAKR, Y. *et al.* The impact of hospital and ICU organizational factors on outcome in critically ill patients: results from the Extended Prevalence of Infection in Intensive Care study. **Crit Care Med**, 43, n. 3, p. 519-526, Mar 2015. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000754.

SATICI, C. *et al.* Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. **Int J Infect Dis**, 98, p. 84-89, Sep 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.038.

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, 142, n. 1, p. 4-6, 07 07 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.

SINGU, S. *et al.* Impact of Social Determinants of Health on the Emerging COVID-19 Pandemic in the United States. **Front Public Health**, 8, p. 406, 2020. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00406

SOARES, M. *et al.* Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. **Intensive Care Med**, 41, n. 12, p. 2149-2160, Dec 2015. DOI: 10.1007/s00134-015-4076-7.

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, 69, n. 24, p. 759-765, Jun 19 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6924e2.

STRINGHINI, S. *et al.* Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. **Lancet**, 389, n. 10075, p. 1229-1237, Mar 25 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32380-7.

STRINGHINI, S. *et al.* Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. **Lancet**, 396, n. 10247, p. 313-319, 08 01 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-0.

TACCONE, F. S. *et al.* The role of organizational characteristics on the outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU in Belgium. **The Lancet Regional Health – Europe**, 2, 2021. DOI: 10.1016/j.lanepe.2020.100019.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, 323, n. 18, p. 1843-1844, 05 12 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.

WELED, B. J. *et al.* Critical Care Delivery: The Importance of Process of Care and ICU Structure to Improved Outcomes: An Update From the American College of Critical Care Medicine Task Force on Models of Critical Care. **Crit Care Med**, 43, n. 7, p. 1520-1525, Jul 2015. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000978.

WHO. **COVID-19 Strategic Preparedness and Response Plan**. Geneva, Switzerland, p. 28. 2020a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/strategic-preparedness-and-response-plan-for-the-new-coronavirus>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WHO. **Estimating mortality from COVID-19**. 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WHO. **Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 21 March 2020**. World Health Organization. Geneva: 2020. 2020c. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WHO. **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it**. 2020d. 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: 15 jan. 2022.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2020e. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

WHO. **Tracking SARS-CoV-2 variants**. 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WHO. **WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part**. 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WILCOX, M. E. *et al.* Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analyses. **Crit Care Med**, 41, n. 10, p. 2253-2274, Oct 2013. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318292313a.

WORTEL, S. A. *et al.* Number of intensivists per bed is associated with efficiency of Dutch intensive care units. **J Crit Care**, 62, p. 223-229, Apr 2021. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.12.008.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, 323, n. 13, p. 1239-1242, Apr 7 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, 395, n. 10229, p. 1054-1062, 03 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

8 ANEXOS

Anexo 1. Formulário enviado aos hospitais

1. Número de leitos ativos no hospital:
2. O hospital atende apenas SUS (100% dos leitos destinados aos pacientes SUS)? () sim () não Se não, qual é a porcentagem de leitos destinados aos pacientes não-SUS?
3. O hospital é acadêmico? () sim () não
4. O hospital foi selecionado como referência para atendimento de covid-19? () sim () não
5. O hospital tem acreditação? () sim () não Se sim, qual a acreditação?
6. Número de leitos de enfermaria dedicados aos pacientes de covid-19 no pico da pandemia no período do estudo (número máximo):
7. Número de leitos de UTI dedicados aos pacientes de covid-19 no pico da pandemia no período do estudo (número máximo):

Anexo 2. Formulário enviado aos hospitais

1ª parte: Processos hospitalares		
1.Quantas UTIs Covid-19 existem no hospital?		
2.Existe um protocolo de admissão hospitalar de pacientes com Covid-19? () Sim () Não		
3. Existe um protocolo de admissão à UTI Covid-19? () Sim () Não		
4. Existe “corrida de leito” ou discussão de casos multidisciplinar (> ou = 5 dias/semana) nos leitos de UTI Covid-19 (no mínimo com médico plantonista e horizontal)? () Sim () Não		
5.Assinale com X os protocolos assistenciais implementados na UTI Covid-19:		
Protocolo assistencial	Sim	Não
Protocolo de mobilização do paciente no leito		
Protocolo de sedação		
Protocolo de sepse		
Protocolo de ventilação mecânica protetora		
Protocolo de prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica		
Protocolo de prevenção de infecção associada à cateter central		
Protocolo de hipotermia na parada cardiorrespiratória		
Protocolo de Síndrome Coronariana Aguda		
Protocolo de Acidente Vascular Encefálico		
Protocolo de intubação de pacientes com Covid-19		
2ª parte: Recursos humanos		
1. Dos médicos escalados para atendimento em UTI Covid-19:		
1.1 Número total dos médicos atuantes em UTI Covid-19: _____		
1.2 Quantos possuem titulação em Medicina Intensiva ou titulação em outras especialidades clínicas e experiência > 2 anos em terapia intensiva: _____		
1.3 Quantos foram remanejados de outras áreas para terapia intensiva: _____		
1.4 Quantos são residentes médicos: _____		
2. Dos enfermeiros escalados para atendimento em UTI Covid-19:		
2.1 Número total de enfermeiros atuantes em UTI Covid-19: _____		
2.2 Quantos possuem especialização em Terapia Intensiva (enfermeiro intensivista) ou experiência > 2 anos em terapia intensiva: _____		
2.3 Quantos foram remanejados de outras áreas para terapia intensiva: _____		

3. Os profissionais escalados para atendimento em UTI Covid-19 passaram por treinamento específico para manejo dos pacientes com Covid-19? () Sim () Não

4. Escala de enfermeiros designados para atendimento dos leitos de tratamento intensivo (**UTI-Covid**) no pico da doença no período do estudo:

Dia da Semana	Número de profissionais manhã	Número de profissionais Tarde	Número de profissionais Vespertino	Número de profissionais noite
Dias úteis				
Sábado				
Domingo				
Horário de início e fim do turno (ex: 7h-19h)				

5. Escala de técnicos de enfermagem designados para atendimento dos leitos de tratamento intensivo (**UTI-Covid**) no pico da doença:

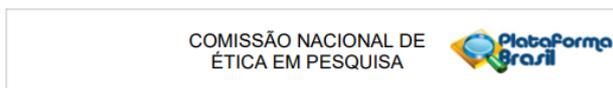
Dia da Semana	Número de profissionais manhã	Número de profissionais Tarde	Número de profissionais Vespertino	Número de profissionais noite
Dias úteis				
Sábado				
Domingo				
Horário de início e fim do turno (ex: 7h-19h)				

6. Escala de médicos plantonistas designados para atendimento dos leitos intensivo (**UTI-Covid**) no pico da doença:

Dia da Semana	Número de profissionais manhã	Número de profissionais Tarde	Número de profissionais Vespertino	Número de profissionais noite
Dias úteis				

Sábado				
Domingo				
Horário de início e fim do turno (ex: 7h-19h)				
3ª parte: Expansão para a pandemia				
1.Quantos leitos extras de enfermaria foram criados para atendimento dos pacientes de Covid-19?				
2.Quantos leitos extras de UTI foram criados para atendimento dos pacientes de Covid-19?				
3.Houve necessidade de contratação emergencial para compor o corpo clínico do atendimento Covid-19: Médicos () Sim () Não Enfermeiros () Sim () Não Técnicos de enfermagem () Sim () Não Equipe multidisciplinar (psicólogos, farmacêuticos, assistentes sociais, nutricionistas ou fisioterapeutas) () Sim () Não				

Anexo 3. Parecer e emendas aprovadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil laboratorial, radiológico e sintomatológico de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em hospitais do Estado de Minas Gerais

Pesquisador: Milena Soriano Marcolino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30350820.5.0000.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.950.840

Apresentação do Projeto:

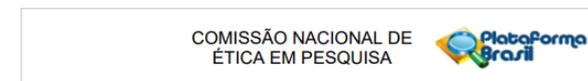
As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1530496.pdf" de 25/03/2020.

RESUMO

Com o rápido crescimento da pandemia associada ao novo coronavírus 2019 (COVID-19, SARS-CoV-2 ou 2019 nCoV) na sociedade brasileira, faz-se fundamental a obtenção de dados do perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes tratados em unidades locais, em especial no Estado de Minas Gerais. Percebe-se a inexistência generalizada de dados e relatos de casos dos pacientes infectados no cenário brasileiro, fator que impossibilita a obtenção de dados realísticos do panorama nacional e que fundamentem a prática terapêutica e propedêutica atualmente utilizada. Destarte, nesse projeto, pretende-se avaliar as multiplicidades e singularidades das infecções pelo novo coronavírus 2019 em hospitais do Estado de Minas Gerais (Brasil), determinando-se a incidência de sintomas, avaliação do perfil laboratorial e radiológico, assim como terapias utilizadas durante o tratamento. Ressalta-se, inicialmente, que nesse estudo recolheremos dados unitários de pacientes que foram atendidos em unidades hospitalares ou de atenção primária em saúde e que possuam virologia positiva para o SARS-CoV-2. Todos os

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

Página 01 de 07



Continuação do Parecer: 3.950.840

dados coletados serão obtidos via 1. avaliação retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos, mas que receberam alta de hospitais e centros de saúde do Estado, 2. avaliação e obtenção de prontuários dos pacientes internados em unidades hospitalares da rede pública ou privada ou 3. obtenção de dados a partir do repositório de notificação compulsória do Ministério da Saúde do Brasil. As informações geradas irão possibilitar um melhor entendimento do manejo clínico dos pacientes infectados com o novo patógeno supracitado, assim como irão fomentar ações posteriores associadas a prevenção de contágio, realísticas ao cenário brasileiro.

HIPÓTESES

1. Questão – As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira?

Hipótese – As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em municípios de Minas Gerais são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreio, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes soropositivos para o SARS-CoV-2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos no Estado de Minas Gerais?

Hipótese – As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia.

3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura?

Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais em Minas Gerais com COVID-19 não é semelhante à apresentada na literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados via sorologia ao novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2). 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);
2. Análise prospectiva dos pacientes internados nos respectivos centros hospitalares (análise e extração diária da evolução dos pacientes hospitalizados). Ademais, diante da existência 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:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 02 de 07

Continuação do Parecer: 3.950.840

sistemas de notificação compulsória do Ministério da Saúde, dados adicionais poderão ser obtidos por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretaria Estadual 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, d-dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica e terapêutica implementada, segurança do local, consciência do paciente, se houve solicitação de pedido de ajuda espontânea pelo passageiro, presença ou ausência de vias aéreas abertas, manutenção espontânea da respiração, presença ou não de pulso, presença ou não de hemorragias e o que foi feito perante a situação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos. Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes sorológicos de RT-PCR ou teste rápidos), admitidos em hospitais no estado de Minas Gerais. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Estado de Minas Gerais. Ademais, objetiva-se identificar avaliar desfechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia respiratória.

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

Página 03 de 07

Continuação do Parecer: 3.950.840

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- i. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto e miocardite, 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.

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 submetidos à criptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.
- ii. Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutiva: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma: 1. Sigla da Instituição médica 2. Número contínuo do caso 3. Cidade em que o paciente foi admitido. Ressalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014 16. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

BENEFÍCIOS

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos.

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.
2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos

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

Página 04 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.950.840

pacientes infectados pelo COVID-19 Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas intercorrências existentes.

3. Promoção de práticas educativas e de formação de forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo unicêntrico, nacional, observacional (com componentes retrospectivos e prospectivos) baseado em dados individuais de pacientes com COVID-19 confirmados. Pretende-se avaliar as multiplicidades e singularidades das infecções pelo novo coronavírus 2019 em hospitais do Estado de Minas Gerais (Brasil), determinando-se a incidência de sintomas, avaliação do perfil laboratorial e radiológico, assim como terapias utilizadas durante o tratamento. Serão coletados dados unitários de pacientes que foram atendidos em unidades hospitalares ou de atenção primária em saúde e que possuíram virologia positiva para o SARS-CoV-2. Todos os dados coletados serão obtidos via 1. avaliação retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos, mas que receberam alta de hospitais e centros de saúde do Estado, 2. avaliação e obtenção de prontuários dos pacientes internados em unidades hospitalares da rede pública ou privada ou 3. obtenção de dados a partir do repositório de notificação compulsória do Ministério da Saúde do Brasil. As informações geradas irão possibilitar um melhor entendimento do manejo clínico dos pacientes infectados com o novo patógeno supracitado, assim como irão fomentar ações posteriores associadas a prevenção de contágio, realísticas ao cenário brasileiro.

Tamanho da Amostra no Brasil: 500

Previsão de início da pesquisa: 24/03/2020

Previsão para término da pesquisa: 31/03/2021

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

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

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

Página 06 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.950.840

Recomendações:

Pesquisas científicas desenvolvidas a partir de dados constituídos fora do âmbito da pesquisa requerem a disponibilização dos dados pelo gestor (pesquisador responsável/instituição). Recomenda-se que o pesquisador obtenha aprovação do gestor (pesquisador responsável/instituição proponente) responsável de outras instituições para a coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

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 do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1530496.pdf	25/03/2020 20:14:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19F.docx	25/03/2020 20:14:06	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	25/03/2020 19:48:05	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.950.840

BRASÍLIA, 02 de Abril de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(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: BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

Página 07 de 07

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: 7

CAAE: 30350820.5.1001.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.155.564

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 da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1586195_E6.pdf de 10/07/2020) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

Com o rápido crescimento da pandemia associada ao novo coronavírus 2019 (COVID-19, SARS-CoV-2 ou 2019 nCoV) na sociedade brasileira, faz-se fundamental a obtenção de dados do perfil clínico, laboratorial, radiológico, terapêutico e de custos dos pacientes tratados em unidades locais, em todas as unidades federativas brasileiras. Percebe-se a inexistência generalizada de dados e relatos de casos dos pacientes infectados no cenário brasileiro, fator que impossibilita a obtenção de dados realísticos do panorama nacional e que fundamentem a prática terapêutica e propedêutica atualmente utilizada e orientem estratégias e remuneração para o tratamento da doença. Destarte, nesse projeto, pretende-se avaliar as múltiplas e singularidades das infecções pelo novo coronavírus 2019 em hospitais brasileiros, determinando-se a incidência de sintomas, avaliação do perfil laboratorial e radiológico das terapias utilizadas durante o tratamento, assim como o custo hospitalar do tratamento da COVID-19. Ressalta-se, inicialmente, que nesse estudo recolheremos dados unitários de pacientes que foram atendidos em unidades hospitalares.

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

Página 01 de 10

Continuação do Parecer: 4.155.564

ou de atenção primária em saúde e que possuíam virologia positiva para o SARS-CoV-2. Todos os dados coletados serão obtidos via 1. avaliação retrospectiva de prontuários dos pacientes admitidos, mas que receberam alta de hospitais e centros de saúde de diferentes estados brasileiros, 2. avaliação e obtenção de prontuários dos pacientes internados em unidades hospitalares da rede pública ou privada ou 3. obtenção de dados a partir do repositório de notificação compulsória do Ministério da Saúde do Brasil. As informações geradas irão possibilitar um melhor entendimento do manejo clínico dos pacientes infectados com o novo patógeno supracitado, assim como irão fomentar ações posteriores associadas à prevenção de contágio, e orientação de políticas de remuneração para o custeio do tratamento da doença realísticas ao cenário brasileiro.

HIPÓTESES

1. Questão – As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira?

Hipótese – As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em hospitais brasileiros são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreamento, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes seropositivos para o SARS-CoV-2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos nas diferentes unidades federativas do Brasil?

Hipótese – As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia.

3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura?

Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais brasileiros com COVID-19 não é semelhante à apresentada na literatura.

4. Qual o custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 considerando as comorbidades dos pacientes?

Hipótese – O custo do tratamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 tem variação em função 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?

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

Página 02 de 10

Continuação do Parecer: 4.155.564

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 via sorologia ao novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2). 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, d-dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica e terapêutica implementada, segurança do local, consciência do paciente, se houve solicitação de pedido de ajuda espontânea pelo passageiro, presença ou ausência de vias aéreas abertas, manutenção espontânea da respiração, presença ou não de pulso, presença ou não de hemorragias e o que foi feito perante a situação). 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. 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 consumo de recursos (profissionais, estrutura hospitalar, materiais e medicamentos), serão coletados de forma retrospectiva pela revisão de registros de evoluções clínicas e bases de dados administrativos das instituições.

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: conepe@saude.gov.br

Página 03 de 10

Continuação do Parecer: 4.155.564

Também serão coletados os dados de investimentos específicos em equipamentos para preparar as estruturas hospitalares no atendimento dos pacientes com SARS-COV-2, e de necessidade de reestruturações de práticas de controle de qualidade e segurança, vigilância e esterilização de equipamentos e ambiente. Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes serológicos de RTPCR ou teste rápidos), admitidos em hospitais brasileiros. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Brasil. Ademais, objetiva-se identificar avaliar des-fechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia respiratória.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- I. Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto e miocardite, 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.

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: conepe@saude.gov.br

Página 04 de 10

Continuação do Parecer: 4.155.564

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 submetidos à criptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.

II. Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutiva: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma:

1. Sigla da Instituição médica;
2. Número contínuo do caso;
3. Cidade em que o paciente foi admitido.

Resalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

BENEFÍCIOS

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos.

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.
2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos pacientes infectados pelo COVID-19. Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas intercorrências existentes.

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

Página 05 de 10

Continuação do Parecer: 4.155.564

3. Promoção de práticas educativas e de formação. De forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

EMENDA 6

A emenda propõe a inclusão de três novos centros participantes e um centro coparticipante.

Os documentos alterados na emenda foram:

- "Carta_Adendo_10072020.pdf"
- "FRA.pdf"

1. Projeto detalhado, arquivo "COVID19_Plataforma_Brasil_10072020.pdf".

Razão principal para alteração: Atualiza as informações referentes a inclusão dos novos centros participantes e seus respectivos representantes.

2. Folha de rosto, arquivo "FRA.pdf".

Não apresentou alterações de conteúdo em relação a Folha de Rosto anterior, postada em 22/03/2020.

3. Inclusão de centros de pesquisa e respectivos pesquisadores responsáveis.:

1- Associação Pró-Ensino em Santa Cruz do Sul.

Tatiana Kurtz;

2- Pronto S. Cardiológico de Pe. Prof. Luiz Tavares – PROCAPE.

Marília Teixeira de Siqueira;

3- Complexo Hospitalar HUOC/PROCAPE, Hospital Universitário Oswaldo Cruz.

Marília Teixeira de Siqueira;

4- Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (coparticipante).

Heloisa Reniers Vianna

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

Página 06 de 10

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.155.564

Lista de centros de pesquisa e respectivos pesquisadores responsáveis.

- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
Nome do Responsável: Juliana Machado Rugolo

- Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Nome do Responsável: Leila Beltrami Moreira

- Pronto S. Cardiológico de PE. Prof. Luiz Tavares PROCAPE
Nome do Responsável: Marília Teixeira De Siqueira

- Associação Mario
Nome do Responsável: Rodrigo Costa Pereira Vieira

- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH
Nome do Responsável: Alexandre Vargas Schwarzbald

- Irmandade de Santo Antônio do Curvelo
Nome do Responsável: Frederico Bartolazzi

- Complexo Hospital HUOC/PROCAPE
Nome do Responsável: Marília Teixeira De Siqueira

- Associação Hospitalar Santa Rosalia
Nome do Responsável: Christiane Correa Rodrigues Cimini

- Associação Dr Bartholomeu Tacchini
Nome do Responsável: Luis Cesar Souto De Moura

- Serviço Social Autônomo Hospital Metropolitan Doutor Celio De Castro
Nome do Responsável: Pedro Ledic Assaf

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

Página 07 de 10

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.155.564

- Universidade Federal de Pernambuco
Nome do Responsável: Filipe Carrilho De Aguiar

- Associação Pró-Ensino em Santa Cruz do Sul
Nome do Responsável: Tatiana Kurtz

- Fundação São Francisco Xavier
Nome do Responsável: Milton Henriques Guimarães Junior

- GAMP - Grupo de Apoio à Medicina Preventiva e à Saúde Pública
Nome do Responsável: Karen Brasil Ruschel

- Semper Sa Serviço Médico Permanente
Nome do Responsável: Sílvia Ferreira Araujo

- Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG
Nome do Responsável: Maria Aparecida Camargos Bicalho

- Fundação Educacional Lucas Machado FELUMA - Hospital Universitário São José
Nome do Responsável: Heloisa Reniers Vianna

- Associação Educadora São Carlos - AESC
Nome do Responsável: Euler Roberto Fernandes Manenti

- UNIMED Belo Horizonte Cooperativa de Trabalho Médico
Nome do Responsável: Ricardo Braga Coelho

- Hospital Mater Dei S/A
Nome do Responsável: Matheus Carvalho Alves Nogueira

- Hospital Nossa Senhora da Conceição SA
Nome do Responsável: Fernando Anschau

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

Página 08 de 10

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.155.564

- Fundação Geraldo Correa
Nome do Responsável: Rufino de Freitas Silva

- Hospital Júlia Kubitscheck
Nome do Responsável: Fernando Antônio Botoni

- Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Nome do Responsável: Tatiani Oliveira Fereguetti

- Hospital Municipal Odilon Behrens - MG
Nome do Responsável: Luanna Da Silva Monteiro

- Hospital Vera Cruz SA (Belo Horizonte - MG)
Nome do Responsável: Lilian Pires De Freitas Do Carmo

- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Nome do Responsável: Luciana Bertocco de Paiva Haddad

- Hospital Universitário Risoleta Tolentino Neves
Nome do Responsável: Henrique Cerqueira Guimarães

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.

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 E-mail: conep@saude.gov.br
Telefone: (61)3315-5877

Página 09 de 10

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.155.564

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_158619_5_E6.pdf	10/07/2020 19:01:51		Aceito
Outros	Carta_Adendo_10072020.pdf	10/07/2020 19:00:01	LUANA MARTINS OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19_Plataforma_Brasil_10072020.pdf	10/07/2020 18:59:32	LUANA MARTINS OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	07/04/2020 22:12:43	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASÍLIA, 15 de Julho de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(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: BRASÍLIA E-mail: conep@saude.gov.br
Telefone: (61)3315-5877

Página 10 de 10

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil laboratorial, radiológico e sintomatológico de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em hospitais brasileiros

Pesquisador: Milena Soriano Marcolino

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 30350820.5.1001.0008

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.047.478

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1552664_E3.pdf de 15/05/2020).

RESUMO

Com o rápido crescimento da pandemia associada ao novo coronavírus 2019 (COVID-19, SARS-CoV-2 ou 2019 nCoV) na sociedade brasileira, faz-se fundamental a obtenção de dados do perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes tratados em unidades locais, em especial no Estado de Minas Gerais. Percebe-se a inexistência generalizada de dados e relatos de casos dos pacientes infectados no cenário brasileiro, fator que impossibilita a obtenção de dados realísticos do panorama nacional e que fundamenta a prática terapêutica e propedêutica atualmente utilizada. Destarte, nesse projeto, pretende-se avaliar as multiplicidades e singularidades das infecções pelo novo coronavírus 2019 em hospitais do Estado de Minas Gerais (Brasil), determinando-se a incidência de sintomas, avaliação do perfil laboratorial e radiológico, assim como terapias utilizadas durante o tratamento. Ressalta-se, inicialmente, que nesse estudo recolheremos dados unitários de pacientes que foram atendidos em unidades hospitalares ou de atenção primária em saúde e que possuíram virologia positiva para o SARS-CoV-2. Todos os dados coletados serão obtidos via 1. avaliação retrospectiva de prontuários dos pacientes

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

Página 01 de 07

Continuação do Parecer: 4.047.478

admitidos, mas que receberam alta de hospitais e centros de saúde do Estado, 2. avaliação e obtenção de prontuários dos pacientes internados em unidades hospitalares da rede pública ou privada ou 3. obtenção de dados a partir do repositório de notificação compulsória do Ministério da Saúde do Brasil. As informações geradas irão possibilitar um melhor entendimento do manejo clínico dos pacientes infectados com o novo patógeno supracitado, assim como irão fomentar ações posteriores associadas a prevenção de contágio, realísticas ao cenário brasileiro.

HIPÓTESES

1. Questão – As descrições apresentadas na literatura internacional sobre infecções pelo novo coronavírus 2019 são aplicáveis para a realidade brasileira?

Hipótese – As descrições apresentadas na literatura acadêmica existentes sobre o perfil clínico, laboratorial, radiológico e terapêutico dos pacientes diagnosticados com o novo coronavírus 2019 e admitidos em municípios de Minas Gerais são diferentes, fator que faz fundamental a consideração das peculiaridades brasileiras durante o rastreo, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade.

2. Questão - Quais os principais sintomas apresentados pelos pacientes seropositivos para o SARS-CoV-2 brasileiros, em especial, dos pacientes admitidos no Estado de Minas Gerais?

Hipótese – As manifestações clínicas mais comuns nos pacientes brasileiros associados testados para o coronavírus estão relacionadas a febre, mialgia, sintomas respiratórios e cefaleia.

3. A mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospital com COVID-19 é semelhante à descrita na literatura?

Hipótese - O perfil de mortalidade hospitalar dos pacientes admitidos em hospitais em Minas Gerais com COVID-19 não é semelhante à apresentada na literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional, baseado na coleta de dados de pacientes confirmados via sorologia ao novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2). 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

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

Página 02 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.047.478

por esta plataforma mediante solicitação formal a esta instituição estadual (Secretaria Estadual 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, d-dímero, enzimas hepáticas, marcadores inflamatórios, e testes para outros patógenos), avaliação radiológica e terapêutica implementada, segurança do local, consciência do paciente, se houve solicitação de pedido de ajuda espontânea pelo passageiro, presença ou ausência de vias aéreas abertas, manutenção espontânea da respiração, presença ou não de pulso, presença ou não de hemorragias e o que foi feito perante a situação). Além disso, dados associados a exame físico presentes nos prontuários ou obtidos pelos integrantes do grupo de pesquisa serão obtidos. Ressalta-se que dados de identificação dos pacientes não serão obtidos em momento nenhum do estudo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos nesse estudo pacientes com COVID-19 confirmada (testes serológicos de RT-PCR ou teste rápidos), admitidos em hospitais no estado de Minas Gerais. Faremos a inclusão de todos os pacientes diagnosticados, independente de faixa etária, perfil de comorbidades previamente diagnosticadas, assim como rede hospitalar admitida (pública ou privada).

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Eventos médicos associados a outras enfermidades infectocontagiosas, como influenza e dengue, não serão contabilizados nesse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar o perfil clínico, laboratorial, radiológico, prática terapêutica e mortalidade de pacientes confirmados com infecção do novo coronavírus 2019 admitidos em hospitais da rede SUS, privados e filantrópicos no Estado de Minas Gerais. Ademais, objetiva-se identificar avaliar desfechos primários como mortalidade, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de hospitalização, duração em ventilação mecânica e terapia respiratória.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

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

Página 03 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.047.478

- Avaliar complicações: incidência de síndrome de disfunção respiratória do adulto e miocardite, necessidade de ventilação mecânica e terapia intensiva, além de dias de terapia intensiva em pacientes admitidos nos centros hospitalares parceiros;
- Obter e comparar dados dos eventos relacionados aos dados obtidos com dados apresentados na literatura internacional.

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:

- Possibilidade de extravio e furto de dados; medida resolutive: informações pessoais/tematicamente identificáveis não serão permanentemente armazenadas em drivers manuais, celulares smartphones ou laptops, exceto em casos em que tais dados estejam submetidos à criptação. Ademais, os conjuntos de dados obtidos e armazenados serão memorizados em um servidor institucional seguro, inacessível ao público em geral.
- Risco à imagem de pessoas físicas (passageiros/pacientes) atrelados a pesquisa; medida resolutive: cada indivíduo de pesquisa receberá um código de caso (Record Locator Number- RLN), estruturado da seguinte forma: 1. Sigla da Instituição médica 2. Número contínuo do caso 3. Cidade em que o paciente foi admitido. Ressalta-se que a obtenção de dados pessoais retroativos, vinculados aos pacientes do estudo encontra-se respaldada na Lei 13.709, de 14 de agosto de 2018, que dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei 12.965, de 23 de abril de 2014 16. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos ao final do projeto, através de publicações nacionais, internacionais e relatórios às classes médicas, ao Ministério da Saúde e à Anvisa.

BENEFÍCIOS

Mormente, vale destacar que os benefícios associados com a execução deste projeto científico são múltiplos.

1. Desenvolvimento de literatura específica e fidedigna Inicialmente, frente a lacuna literária detectada, espera-se desenvolver referências bibliográficas confiáveis e que reflitam a realidade brasileira, considerando todas as singularidades nacionais.
2. Análise da realidade epidemiológica brasileira e delineamento de atendimento emergencial aos pacientes infectados pelo COVID-19 Concomitantemente, deseja-se conhecer o cenário existente de pandemia, auxiliando as instituições relacionadas com eventos relacionados à saúde em

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

Página 04 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.047.478

doenças infectocontagiosas na elaboração de medidas preventivas, protocolos de atendimento e melhor treinamento da equipe (médicos e outros profissionais de saúde) nas intercorrências existentes.

3. Promoção de práticas educativas e de formação De forma similar, almeja-se a consolidação de campanhas informativas para diversas camadas populacionais (e seus nichos epidemiológicos), em parceria com o Conselho Federal de Medicina e universidades públicas e privadas, a fim de treinar profissionais da saúde para o atendimento de casos de COVID-19 no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 03

Justificativa: Mudar o título do estudo para "Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-COV-2 (COVID 19)", a fim de ficar claro que se trata de um registro hospitalar multicêntrico, acrescentar instituições participantes e adicionar o seguinte objetivo secundário de estudo: "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". em formato de bundled nas perspectivas de saúde pública e suplementar". A complementação do projeto com esse objetivo justifica-se devido à relevância de se avaliar a relação entre saúde e economia evidente durante a pandemia de COVID-19 com o aumento de custos diretos e indiretos causado em múltiplos setores e em todo o mundo. Para conter o contágio e estabelecer a maior capacidade de atendimento possível para os pacientes acometidos, de forma ágil, recursos providos pelos governos federal, estadual e municipal foram disponibilizados ao sistema de saúde e o atendimento de alta complexidade passou a se multiplicar. Para que ao longo do tempo a assistência em saúde se mantenha de forma sustentável, considera-se ser necessário conhecer o custo real que o tratamento hospitalar representa para as instituições, quais são seus determinantes, fatores econômicos locais, regionais ou internacionais, bem como oportunidades de ajuste e contenção. A partir dessas informações, torna-se possível propor estratégias de reembolso nas perspectivas de saúde pública e saúde suplementar que reflitam a realidade brasileira em tempos de pandemia e no cenário endêmico ou de controle da doença. Para alcançar o objetivo, os centros participantes no estudo base serão convidados a participar também da análise de custos, sendo adicionados dois formulários de coleta. Cada centro poderá optar por participar apenas do estudo base, ou também, do estudo de custos.

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 E-mail: conep@saude.gov.br
Telefone: (61)3315-5877

Página 05 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.047.478

O documento alterado na presente emenda foi

1. PROJETO DETALHADO, referente ao arquivo "COVID19_Plataforma_Brasil_15052020.pdf", postado na Plataforma Brasil em 15/05/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificados óbices éticos na emenda.

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_1552664_E3.pdf	15/05/2020 17:38:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19_Plataforma_Brasil_15052020.pdf	15/05/2020 17:33:40	LUANA MARTINS OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_Adendo_1052020.pdf	15/05/2020 17:33:18	LUANA MARTINS OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	FRA.pdf	07/04/2020 22:12:43	ISRAEL JUNIOR BORGES DO NASCIMENTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

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 E-mail: conep@saude.gov.br
Telefone: (61)3315-5877

Página 06 de 07

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.047.478

BRASÍLIA, 26 de Maio de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(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:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 07 de 07