

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina**  
**Tropical**

**Covid-19: Fatores associados à mortalidade e ao tempo de sobrevida intra-hospitalar em um Hospital Universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.**

**MÁDERSON ALVARES DE SOUZA CABRAL**

**Belo Horizonte**  
**2022**

**MÁDERSON ALVARES DE SOUZA CABRAL**

**Covid-19: Fatores associados à mortalidade e ao tempo de sobrevida intra-hospitalar em um Hospital Universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.**

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 como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Infecções Virais: HIV/AIDS, HTLV-I/II e outros vírus

Orientadores: Prof. Dr. Unai Tupinambás e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Duani.

**Belo Horizonte**

**2022**

C117c Cabral, Maderson Alvares de Souza.  
Covid-19 [recursos eletrônicos]: fatores associados à mortalidade e ao tempo de sobrevida intra-hospitalar em um Hospital Universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. / Maderson Alvares de Souza Cabral. - - Belo Horizonte: 2022.

51f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Unai Tupinambás.

Coorientador (a): Helena Duani.

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. Mortalidade. 4. Sobrevida. 5. Índices de Eritrócitos. 6. Dissertação Acadêmica. I. Tupinambás, Unai. II. Duani, Helena. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.2

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



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

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **09:00** horas do dia 15 de dezembro de 2022, na sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 413ª defesa de dissertação de **MÁDERSON ALVARES DE SOUZA CABRAL**, número de registro 2020717640, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube ao professor **UNAÍ TUPINAMBÁS**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. RENATA ELIANE DE AVILA (FHEMIG)**, **PROF. ENIO ROBERTO PIETRA PEDROSO (UFMG)**, **PROFA. HELENA DUANI – ORIENTADORA (UFMG)**, **PROF. UNAÍ TUPINAMBÁS - ORIENTADOR (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua *Dissertação de Mestrado*, intitulada: "*Covid-19: Fatores associados à mortalidade e ao tempo de sobrevida intra hospitalar em um Hospital Universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil*". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE Mestrado**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

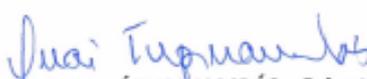
**Belo Horizonte, 15 de dezembro de 2022.**

Assinatura dos membros da banca examinadora:

  
**PROFA. RENATA ELIANE DE AVILA**  
FHEMIG

  
**PROF. ENIO ROBERTO PIETRA PEDROSO**  
UFMG

  
**PROFA. HELENA DUANI – Orientadora**  
UFMG

  
**PROF. UNAÍ TUPINAMBÁS - Orientador**  
UFMG



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

### FOLHA DE APROVAÇÃO

**"COVID-19: FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE E AO TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA INTRA HOSPITALAR EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL"**

**MÁDERSON ALVARES DE SOUZA CABRAL**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 15 de dezembro 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:

*Renata Eliane de Avila*  
PROFA. RENATA ELIANE DE AVILA

FHEMIG

*Enio Roberto Pietra Pedroso*  
PROF. ÊNIO ROBERTO PIETRA PEDROSO

UFMG

*Helena Duani*  
PROFA. HELENA DUANI – Orientadora

UFMG

*Unai Tupinambás*  
PROF. UNAÍ TUPINAMBÁS - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 15 de dezembro de 2022.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Prof<sup>ª</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof<sup>ª</sup>. Isabela Almeida Pordeus

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

Diretora da Faculdade de Medicina: Prof<sup>ª</sup>. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Prof<sup>ª</sup>. Cristina Gonçalves Alvim

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

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof<sup>ª</sup>. Eli Iola Gurgel Andrade

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

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

Membros titulares do Colegiado:

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof<sup>ª</sup>. Maria do Carmo Pereira Nunes

Prof. Daniel Vitor Vasconcelos Santos

Prof<sup>ª</sup>. Mariana Costa Duarte

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Representante discente: Camila Simões de Freitas

**Dedico essa dissertação a minha mãe,  
Fatima, sem a qual nada na vida seria  
possível.**

## **AGRADECIMENTOS**

A minha mãe, Fatima, exemplo de perseverança, por me incentivar e possibilitar a mudança de trajetória de vida de todo nosso grupo familiar através da educação.

À Universidade pública, gratuita e de excelência que se tornou casa e instrumento de mudança, que me acolhe há 10 anos.

Aos meus orientadores, Profa. Dra. Helena Duani e Prof. Dr. Unai Tupinambás, pelas reuniões, correções, sugestões e discussões, críticos para a execução com sucesso deste projeto de pesquisa.

À Profa. Dra. Carla Jorge Machado, docente do Departamento de Medicina Preventiva e Social, responsável pela análise estatística deste estudo, por toda a colaboração.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG por esse importante passo de formação.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com minha jornada.

“O mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas - mas que elas vão sempre mudando”.

Guimarães Rosa.

## RESUMO

**Introdução:** O espectro de apresentação da covid-19 é amplo, de assintomático a doença crítica e os fatores de risco associados a estas apresentações estão sendo amplamente estudados em conjunto com biomarcadores para tentar prever a evolução da doença. O presente estudo objetiva investigar os fatores de risco para mortalidade e sobrevida intra-hospitalar em pacientes admitidos com covid-19 em hospital universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Método:** Estudo observacional que incluiu pacientes maiores de 16 anos internados por covid-19 entre maio e outubro de 2020, com dados coletados prospectivamente em prontuários eletrônicos e sistemas de informações de exames radiológicos e laboratoriais do hospital. Uma análise descritiva e de tempo (até o desfecho: óbito ou alta) utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox em análise univariada de regressão e, posteriormente, um modelo multivariado com representação de curvas de sobrevivência de Kaplan Meier. **Resultados:** Dentre os 169 pacientes com confirmação laboratorial de covid-19 internados no período do estudo, foram incluídos 161 pacientes. A idade média foi de 60,1 (desvio padrão 16,9) anos, 80 (49,7%) eram do sexo masculino e 147 (91,3%) se autodeclararam negros (pretos ou pardos). Dos 161 pacientes, 39 (24,2%) evoluíram para óbito durante a internação. Foram fatores para mortalidade intra-hospitalar a idade superior a 70 anos (RR=2,78;  $p<0,001$ ), sexo masculino (RR=2,28;  $p=0,005$ ), a presença de cardiopatia (RR=1,8;  $p=0,044$ ) e radiografia de tórax alterada à admissão (RR=3,07;  $p=0,022$ ). A alteração de RDW à admissão foi fator de risco para mortalidade em pacientes acima de 70 anos (RR=2;  $p=0,029$ ), além de alterações evolutivas durante a internação se associarem com maior mortalidade em qualquer faixa etária (RR=4,03;  $p<0,001$ ). Em análise univariada por Modelo de Cox, são fatores de risco para menor tempo de sobrevida intra-hospitalar: sexo masculino, HR 2,3,  $p=0,018$ ; idade  $\geq 70$  anos, HR 3,3,  $p<0,001$ ; raça branca, HR 2,5,  $p=0,039$ ; necessidade de ventilação mecânica invasiva, HR 4,9,  $p<0,001$ ; e necessidade de terapia intensiva, HR 3,7,  $p=0,003$ . Quando realizada a análise multivariada, permanecem como fatores de risco para menor sobrevida: idade  $\geq 70$  anos, HR 4,8,  $p<0,001$ ; raça branca, HR 3,2,  $p=0,018$ ; alteração radiográfica, HR 3,5,  $p=0,044$ ; e necessidade de ventilação mecânica invasiva, HR 3,8,  $p=0,001$ . **Conclusão:** Nossos dados mostram que idade, sexo masculino, alterações radiográficas e alterações de RDW são fatores de maior mortalidade por covid-19. A idade avançada e as alterações radiológicas também são fatores para menor tempo de sobrevida.

**Palavras-chave:** Covid-19. SARS-CoV-2. Mortalidade. Sobrevida. RDW.

## ABSTRACT

**Background:** The clinical presentation of covid-19 is broad, from asymptomatic infections to severe and critical disease. The present study aimed to investigate risk factors for intrahospital mortality and lower survival in patients admitted with covid-19 to a public university hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Methods:** This observational study included patients with 16 years and more who had been hospitalized for covid-19 between May and October 2020, with data collected prospectively based on electronic medical records. A descriptive and time-to-death analysis was performed using the Cox proportional hazards model in univariate regression followed by a multivariate model with Kaplan Meier survival curve representation. **Results:** Of the 161 patients included, 39 (24.2%) died during hospitalization. Risk factors for intrahospital mortality were age over 70 years (RR=2.78;  $p<0.001$ ), male sex (RR=2.28;  $p=0.005$ ), cardiovascular disease (RR=1.8;  $p=0.044$ ), and abnormal chest X-ray upon admission (RR=3.07;  $p=0.022$ ). A high RDW upon admission was also a risk factor in patients over 70 years of age (RR=2;  $p=0.029$ ), and subsequent evolutionary increase was associated with higher mortality in any age group (RR=4.03;  $p<0.001$ ). Furthermore, in a multivariate analysis using the Cox Model, the risk factor for lower survival are age  $\geq 70$  years, HR=4.8,  $p<0.001$ ; white race, HR=3.2,  $p=0.018$ ; need for invasive mechanical ventilation, HR=3.8,  $p=0.001$ ; and chest X-ray suggestive of covid-19, HR=3.5,  $p=0.044$ . **Conclusion:** The data presented here show that age, male sex, radiographic changes, cardiovascular disease and RDW changes are factors linked to higher intrahospital mortality from covid-19. Advanced age and radiological changes also contribute to a shorter intrahospital survival time.

**Keywords:** Covid-19. SARS-CoV-2. Mortality. Survival. RDW.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Curvas de Kaplan-Meier para estimativas de sobrevida de pacientes com covid-19 atendidos em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020

34

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características basais: dados demográficos, presença de comorbidades, resultados laboratoriais e radiológicos de entre pacientes com covid-19, sobreviventes e óbitos, em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020	28
TABELA 2 - Risco de mortalidade de acordo com categoria de RDW (normal ou elevado) estratificado por faixa etária em pacientes internados por covid-19 em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020	32
TABELA 3 - Resultados do Modelo de Cox (Análise de sobrevivência) de características de base, comorbidades, achados laboratoriais e radiológicos de pacientes internados por covid-19, sobreviventes e óbitos, em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020	33

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor
>	Maior
≤	Igual ou menor
≥	Igual ou maior
=	Igual
ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COLIBRI	<i>Covid-19 Longitudinal Investigation in Belo Horizonte Region</i>
Covid-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DP	Desvio-padrão
HC	Hospital das Clínicas
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
I <sup>2</sup>	Variância
IC	Intervalo de confiança
ICM	Índice de Massa Corporal
IIQ	Intervalo Interquartil
mg/L	Miligrama por litro
mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
ng/mL	Nanograma por mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
RDW	<i>Red Cell Distribution Widt</i>
RR	Risco Relativo
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
s	Segundo
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SG	Síndrome Gripal

SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SpO2	Saturação periférica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TVP	Trombose Venosa Profunda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VCM	Volume Corpuscular Médio
VM	Ventilação Mecânica
vs	<i>versus</i>

## SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 MÉTODO	22
3.1 Local de desenvolvimento do estudo	22
3.2 Desenho do estudo	22
3.3 Participantes	22
3.4 Variáveis estudadas	23
3.5 Procedimentos	23
3.6 Cálculo amostral	24
3.7 Análise estatística dos dados	24
3.8 Considerações éticas	25
4 RESULTADOS	26
5 DISCUSSÃO	33
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO	47

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado com base nas novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 2019. As referências seguiram o estilo de Vancouver.

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, teve início em Whuan, na China, o surto de doença respiratória causada por um novo coronavírus nomeado *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Posteriormente esta condição foi denominada *coronavirus disease 2019* (covid-19), rapidamente se propagou para diversos países, sendo classificada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 12 de março de 2020.<sup>1</sup>

Em 26 de fevereiro de 2020, foi confirmado o 1º caso de covid-19 no Brasil, na cidade de São Paulo, relativo a um paciente que regressava de viagem à Europa. Em 20 de março, 23 dias após a confirmação do primeiro caso, o Ministério da Saúde declarou estado de transmissão comunitária em todo o território nacional.

No município de Belo Horizonte, a identificação do primeiro caso positivo ocorreu em 16 de março de 2020 e logo a seguir foi identificada a transmissão comunitária da doença. A partir desse momento, à semelhança de outros locais do Brasil e do mundo, foi feita a opção pela introdução de medidas não farmacológicas para conter a disseminação da doença, como distanciamento social e uso de máscaras faciais.

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil define como Síndrome Gripal (SG) o quadro de febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta ou dificuldade respiratória, na ausência de outro diagnóstico específico; e como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) a SG que apresente sinais de gravidade ( $SpO_2 < 95\%$  em ar ambiente, sinais de desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória avaliada de acordo com a idade, piora nas condições clínicas de doença de base, hipotensão). Essas definições servem de base para a notificação obrigatória de casos suspeitos e confirmados de covid-19.<sup>2</sup>

Pacientes com idade avançada, sexo masculino e presença de comorbidades, como doença cardiovascular, doença pulmonar, doença renal, hipertensão, diabetes mellitus, câncer, tabagismo e obesidade, estão sujeitos a maior risco de evolução para formas graves de covid-19 e maior mortalidade.<sup>3-12</sup>

Um estudo mostrou letalidade global de 2,3%, essa taxa chegando a 8,0% na faixa de 70 a 79 anos e 14,8% em pacientes acima de 80 anos. A taxa de letalidade também foi mais alta entre os indivíduos com comorbidades prévias: 10,5% para doença cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para doença pulmonar crônica,

6,0% para hipertensão e 5,6% para câncer. Entre aqueles com doença crítica, a letalidade chegou a 49%.<sup>3</sup>

A idade é importante fator de risco para hospitalização. Um estudo demonstrou esse risco com *odds ratio* (OR) acima de 2 para todos grupos etários acima de 44 anos, chegando a OR 37,9 (IC 95% 26,1-56,0) naqueles acima de 75 anos.<sup>4</sup> O mesmo estudo também identificou insuficiência cardíaca (OR 4,4; 2,6-8,0), sexo masculino (OR 2,8; 2,4-3,2), doença renal crônica (OR 2,6; 1,9-3,6) e índice de massa corporal (IMC) elevado (OR 2,5 para IMC>40; 1,8-3,4) como fatores de risco para hospitalização e insuficiência cardíaca (OR 1,9; 1,4-2,5), sexo masculino (OR 1,5; 1,3-1,8) e IMC elevado (OR 1,5 para IMC>40; 1,0-2,2) como fatores de risco para doença crítica.<sup>4</sup> Outro estudo associou idade avançada (OR 1,1; IC 95% 1,03-1,17 por ano de idade) a maior risco de mortalidade.<sup>5</sup>

Indivíduos do sexo masculino apresentam maior risco de evolução para desfechos negativos, como forma crítica de doença, necessidade de terapia intensiva e óbito por covid-19, como sugerem os dados de um estudo que evidenciou risco ajustado para esses desfechos combinados 1,63 (IC 95% 1,44-1,84) vezes maior entre homens em relação às mulheres.<sup>6</sup> Nesse mesmo estudo, homens diagnosticados com covid-19 tinham maior prevalência de alcoolismo, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio prévio, doença coronariana, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e doença renal crônica do que mulheres, enquanto estas apresentavam mais frequentemente obesidade.<sup>6</sup> Uma metanálise posterior apontou risco maior de internação em terapia intensiva (OR 2,84; IC 95% 2,06-3,92) e de mortalidade (1,39; 1,31-1,47) no sexo masculino.<sup>7</sup>

Nota-se nesses estudos uma frequência alta de doença cardiovascular. De fato, além da idade acima de 65 anos (OR 1,93; IC 95% 1,6-2,41), outro estudo apontou como fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar por covid-19 a presença de doença coronariana (2,7; 2,08-3,51), insuficiência cardíaca (2,48; 1,62-3,51), arritmia cardíaca (1,95; 1,33-2,86), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (2,96; 2,0-4,4) e tabagismo atual (1,79; 1,29-2,47).<sup>8</sup>

Outra comorbidade relevante no contexto de infecção por SARS-CoV-2 é a neoplasia. A literatura sugere que os pacientes com câncer diagnosticados com covid-19 têm idade mais avançada que aqueles que não possuem tal comorbidade, além de possuírem risco cerca de 4,9 vezes maior de desfecho combinado de necessidade de

terapia intensiva e/ou óbito. Tais eventos graves também parecem ocorrer mais precocemente [mediana de tempo para os eventos de 13 dias (IIQ 6-15) vs 43 dias (20-não atingido),  $p < 0,0001$ ; HR 3,56; IC 95% 1,65-7,69].<sup>9</sup>

Um estudo investigou a obesidade enquanto fator de risco para gravidade da infecção por COVID-19, encontrando importância de tal fator nos indivíduos com idade inferior a 60 anos: IMC entre 30-34 com risco 1,8 vezes (IC 95% 1,2-2,7) e acima de 35 com risco 3,6 vezes (2,5-5,3) maiores de doença crítica em relação ao IMC  $< 30$ .<sup>10</sup> Enquanto isso, em outro estudo, a mortalidade foi significativamente maior em pacientes portadores de diabetes (OR = 3,28; IC 95% 1,51–7,13;  $p = 0,005$ ), obesidade (OR = 3,89; IC 95% 1,51–10,04;  $p = 0,010$ ), insuficiência renal crônica (OR = 9,23; IC 95% 3,49–24,36;  $p = 0,001$ ), DPOC (OR = 2,47; IC 95% 1,13–5,43;  $p = 0,033$ ), doença cardiovascular (OR = 4,46; IC 95% 2,25–8,86;  $p = 0,001$ ), e idade  $> 60$  anos (OR = 4,21; IC 95% 1,82–9,77;  $p = 0,001$ ).<sup>11</sup>

Ainda nesse sentido, dados de outro estudo mostraram que um terço dos pacientes com covid-19 tem pelo menos uma comorbidade ou fator de risco prévio, sendo as mais comuns diabetes mellitus (10,9%), doença pulmonar crônica (9,2%), doença cardiovascular (9,0%). Entre as internações em CTI e enfermaria, respectivamente 78% e 71% tinham pelo menos uma comorbidade prévia, além de tal fator contribuir para uma maior frequência de tais internações (internações em enfermaria foram cerca de quatro vezes e em CTI seis vezes mais frequentes entre pacientes com comorbidades em relação aos que não as apresentavam). Nesse estudo 94% dos óbitos ocorreram em indivíduos com pelo menos uma comorbidade prévia.<sup>12</sup>

Em relação a achados de imagem, um estudo encontrou 98% de infiltrado bilateral à TC, predominando vidro fosco bilateral com focos subsegmentares de consolidação entre os pacientes admitidos em enfermaria e múltiplas áreas de consolidação lobular e subsegmentar em CTI, ao passo que mais tardiamente predomina vidro fosco após resolução das consolidações.<sup>1</sup> Outro estudo encontrou alterações em 86,2% das tomografias realizadas, com predomínio de vidro fosco (56,4%), e pavimentação em mosaico (51,8%).<sup>13</sup>

Há muito interesse em identificar biomarcadores capazes de selecionar pacientes com maior risco de desfechos clínicos desfavoráveis e mortalidade. Nesse contexto, alguns estudos mostraram que níveis elevados de D-dímero, linfocitopenia, e elevações de *red blood cell distribution width* (RDW) estão associadas com

desfechos negativos.<sup>1,4,5,13,15,16,17</sup> Em particular, sugere-se que entre pacientes com covid-19, RDW elevado à admissão ou sua elevação ao longo da internação sejam fatores de risco para mortalidade.<sup>17-21</sup>

Entre pacientes internados por covid-19, foram achados comuns em um estudo a linfopenia (70,3%), tempo de protrombina prolongado (58%) e lactato desidrogenase elevada (39,9%).<sup>14</sup> Outro estudo encontrou leucopenia em 25%, linfopenia em 63%, sinalizando ainda o tempo de protrombina e níveis de D-dímero à admissão como possíveis marcadores de doença crítica, uma vez que tais exames se encontravam mais frequentemente alterados em pacientes admitidos em CTI [mediana de tempo de protrombina 12,2 s (IIQ 11,2–13,4); mediana D-dímero 2,4 mg/L (0,6–14,4)] em relação àqueles admitidos em enfermaria [mediana de tempo de protrombina 10,7 s (9,8–12,1),  $p=0,012$ ; mediana D-dímero 0,5 mg/L (0,3–0,8),  $p=0,0042$ ].<sup>1</sup>

Ainda nesse sentido, outro estudo relatou leucopenia em 9%, leucocitose em 24%, neutrofilia em 38%, linfopenia em 35%, anemia em 51%, plaquetopenia em 12%, plaquetose em 4% e alterações de transaminases em 43% dos pacientes (28% ALT e 35% AST)<sup>15</sup>, enquanto outro relatou 90% de linfopenia, 27% de trombocitopenia, muitos com elevação de transaminases e de marcadores inflamatórios (não informado frequência)<sup>16</sup>. Um terceiro estudo encontrou linfopenia em 83,2%, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%, relatando também sem frequência elevação de proteína C reativa e menos comumente elevações de ALT, AST, creatinofosfoquinase e D-dímero.<sup>13</sup>

Dentre os biomarcadores propostos, estudo associou níveis de troponina  $>1$  (4,8; 2,1-10,9), de proteína C reativa  $>200$  (5,1; 2,8-9,2) e D-dímero  $>2500$  (3,9; 2,6-6,0) a um maior risco de doença crítica,<sup>4</sup> enquanto outro associou elevação de D-dímero (OR 18,42; 2,64-128,55) e elevação de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (OR 5,65; 2,61-12,23) a uma maior mortalidade.<sup>5</sup>

Grande interesse foi despertado em avaliar a dinâmica de parâmetros hematimétricos durante a infecção por SARS-CoV-2, em especial o RDW. Estudo encontrou risco relativo de óbito de 2,73 entre pacientes com RDW elevado ( $>14,5\%$ ) em relação àqueles com RDW normal à admissão hospitalar, e em uma análise de mortalidade por covid-19 utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox encontrou um HR de 1,09 a cada 0,5% de aumento de RDW e 2,01 para um RDW  $>14,5\%$  vs  $\leq 14,5\%$ ,  $p<0,001$ .<sup>17</sup> Ademais, um grupo encontrou diferença de valor médio

de RDW de 0,69 (IC 95% 0,40-0,98;  $p < 0,001$ ) entre pacientes com doença severa e doença leve.<sup>18</sup>

Enquanto isso, RDW aumentado à admissão foi preditor de mortalidade em 28 dias (OR 1,717; IC 95% 1,462-2,017;  $p < 0,001$ ), com diferença de valor médio de RDW de 1,2 entre os óbitos e sobreviventes [14,6% (IIQ 13,7–16,3) vs 13,4% (IIQ 12,7–14,4);  $p < 0,001$ ].<sup>19</sup> Em outro estudo essa diferença foi de 0,56 (IC 95% 0,31-0,81;  $p < 0,001$ ) entre óbitos e sobreviventes ao desfecho hospitalar,<sup>20</sup> e em um terceiro foi de 0,9 [14,8 (DP 3,0) vs 13,9 (DP 2,2),  $p = 0,002$ ].<sup>21</sup>

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) é hospital universitário com 400 leitos, referência regional para o atendimento de casos de alta complexidade, incluindo transplantes de órgãos e tratamentos onco-hematológicos. Desde o início da pandemia de covid-19, o HC pertence à rede de atendimento de casos suspeitos de covid-19 do Sistema Único de Saúde (SUS) da região metropolitana de Belo Horizonte, estado de Minas Gerais, Brasil.

Considerando o potencial risco de evolução para formas graves, com repercussão em morbidade e mortalidade, faz-se importante investigar as particularidades da doença grave por covid-19 em pacientes atendidos no âmbito de um hospital que é referência para atendimento de diversas comorbidades complexas. Neste estudo, objetivamos investigar os fatores de risco para a mortalidade e o tempo de sobrevida intra-hospitalar em pacientes admitidos com covid-19.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar os fatores de risco para mortalidade e menor tempo de sobrevida intra-hospitalar de pacientes internados por covid-19 em um hospital universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever as características clínicas, demográficas, laboratoriais, radiológicas, evolutivas e de desfecho dos pacientes internados por covid-19;
- b) Identificar fatores de risco para maior mortalidade intra-hospitalar por covid-19;

- c) Identificar fatores associados a um menor tempo de sobrevida intra-hospitalar entre pacientes internados por covid-19.

### **3 MÉTODO**

#### **3.1 Local de desenvolvimento do estudo**

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte - MG.

#### **3.2 Desenho do estudo**

Estudo de coorte prospectivo observacional.

#### **3.3 Participantes**

Foram incluídos neste estudo os pacientes admitidos entre 01 de maio e 31 de outubro de 2020 no HC-UFMG que atendiam aos critérios de inclusão:

- a) Maiores de 16 anos de idade;
- b) Quadro de SRAG ou sintomas inespecíficos cuja evolução levou a suspeita de covid-19 dentro das primeiras três semanas de internação;
- c) Com *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) positivo para detecção do SARS-CoV-2 em aspirado traqueal ou swab de naso-orofaringe.

Excluíram-se pacientes internados por outras patologias que tiveram covid-19 durante a internação (infecção relacionada à assistência à saúde) e casos com suspeita clínica e achados radiológicos sugestivos, mas que não tiveram confirmação laboratorial (diagnóstico clínico sem confirmação etiológica).

### 3.4 Variáveis estudadas

Os dados foram coletados através de um arquivo eletrônico atualizado diariamente conforme atualização da lista de pacientes internados com covid-19 no HC-UFG. Nesse documento foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e de referentes a admissão, alta hospitalar e transferência entre setores do hospital. As variáveis coletadas estão descritas a seguir:

- a) Dados demográficos do paciente: idade, sexo e raça autodeclarada à admissão;
- b) datas registradas: início de sintomas, admissão e desfecho hospitalar (alta ou óbito), admissão e alta de isolamento respiratório, admissão e alta do CTI, início e término de Ventilação Mecânica (VM), coleta e resultado de swab de nasoro-faringe para RT-PCR, realização de radiografia de tórax ou TC de tórax;
- c) comorbidades registradas em prontuário;
- d) desfecho da internação: alta ou óbito;
- e) resultado de exames laboratoriais: D-dímero e hemograma (RDW, global de leucócitos, contagem de linfócitos, neutrófilos e plaquetas, volume corpuscular médio);
- f) resultado de exames radiológicos: radiografia de tórax analisada por 2 médicos clínicos e categorizada como alterada ou não e/ou transcrição de achados relatados em laudo de TC de tórax, bem como a impressão final do médico radiologista se compatível ou não com covid-19.

### 3.5 Procedimentos

Os pacientes foram acompanhados prospectivamente pela equipe do estudo através de busca ativa diária no hospital do estudo. Os dados foram coletados com base em prontuários eletrônicos e sistemas de informações de exames radiológicos e laboratoriais do hospital.

Durante o acompanhamento pela equipe do estudo, foi preenchido questionário específico para obtenção das variáveis a serem estudadas com compilação em banco de dados. A variável raça/cor foi obtida por autodeclaração em prontuário. Foi considerado o tempo de sintomas informado no primeiro registro em prontuário. As

comorbidades relatadas em prontuário foram registradas e categorizadas. Foi definida imunossupressão como presença de neoplasia, condição hematológica imunossupressora, imunodeficiência primária ou adquirida ou condição clínica relevante e em uso de imunossupressores ou corticosteroides em altas doses. Em relação a exames de imagem, foi considerada a primeira radiografia de tórax e/ou tomografia computadorizada (TC) de tórax realizada durante a internação. A radiografia foi considerada como alterada caso houvesse achado de infiltrado intersticial difuso bilateral na avaliação independente de dois médicos clínicos (em caso de discordância, um terceiro médico avaliou o exame para parecer definitivo) e os achados da TC foram extraídos de laudo oficial realizado por médico radiologista.

Todos os exames laboratoriais foram realizados conforme indicação clínica, seguindo protocolo de atendimento de casos com suspeita de covid-19 na instituição. Definiu-se o hemograma da admissão como o primeiro realizado dentro de 24h da admissão. Para esse exame, os valores de RDW, global de leucócitos, linfócitos, neutrófilos, volume corpuscular médio (VCM) e plaquetas foram analisados enquanto variáveis contínuas e categorizados em reduzido, normal ou elevado (em relação aos valores de referência padronizados no laboratório do serviço). O RDW também foi categorizado quanto à evolução nos hemogramas realizados durante a internação, em normal (sem alterações durante toda a internação) ou elevado (valor acima do limite superior de normalidade em algum momento da internação). A análise evolutiva envolveu duas abordagens: após admissão (ou seguimento) e qualquer momento (admissão + seguimento).

### **3.6 Cálculo amostral**

Por se tratar de uma amostra por conveniência, não foi realizado cálculo amostral, sendo incluídos todos os pacientes elegíveis internados por covid-19 no período do estudo.

### **3.7 Análise estatística dos dados**

Foi utilizado média e desvio padrão para as variáveis independentes contínuas, com distribuição normal e números absolutos e percentuais para as variáveis categóricas e posteriormente realizada análise da associação destas variáveis com o

evento de interesse: óbito ou alta hospitalar. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Estratificando os dados em RDW normal ou RDW elevado à admissão, foi calculado e comparado o percentual de óbitos entre esses grupos para toda a coorte e por faixa etária (<70 anos e  $\geq 70$  anos) e, posteriormente, foi calculada a razão de riscos bruta e ajustada por Mantel-Haenszel. O mesmo procedimento foi utilizado, também, para dados estratificados em RDW normal ou elevado a qualquer momento da internação. O nível de significância adotado foi 5% ( $p < 0,05$ ).

Para variáveis que se revelaram significativas ( $p < 0,05$ ) na comparação entre pessoas que sobreviveram e morreram, foi efetuada a análise de tempo até o óbito por covid-19 utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox em análise univariada de regressão e, aquelas variáveis que se revelaram com nível de significância igual ou inferior a 20% ( $p < 0,20$ ) compuseram um modelo multivariado inicial e permaneceram neste modelo apenas aquelas variáveis com nível de significância igual ou superior a 5% ( $p < 0,05$ ). Finalmente, para as variáveis que permaneceram no modelo final, foram estimadas as curvas de sobrevivência de Kaplan Meier para melhor visualização gráfica das diferenças entre as categorias no tempo até o óbito.

### **3.8 Considerações éticas**

As informações e os dados coletados foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa e a identidade dos participantes foi mantida em total sigilo, em respeito às normas e diretrizes éticas regulamentadoras de pesquisas realizadas em seres humanos descritas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO A) em 30 de junho de 2016 como subprojeto do estudo “Investigação longitudinal da covid-19 em Belo Horizonte e Região COLIBRI - *Covid-19 Longitudinal Investigation in Belo Horizonte Region*” (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 34103320.6.0000.5149). Houve dispensa de aplicação de termo de consentimento livre esclarecido pelo comitê de ética local.

## 4 RESULTADOS

Dentre os 169 pacientes com confirmação laboratorial de covid-19 internados no período, foram incluídos 161 pacientes, sendo 145 (90,1%) admitidos diretamente em isolamento respiratório com SRAG e 16 (9,9%) admitidos com sintomas inespecíficos que levaram à suspeita de covid-19 após em média 6,6 (1 a 18) dias. Oito pacientes com RT-PCR detectável não foram incluídos por se tratarem de casos suspeitos de infecção relacionada à assistência à saúde (covid-19 adquirida no próprio hospital do estudo). As principais características apresentadas pelos pacientes incluídos no estudo estão apresentadas na tabela 1.

A idade média foi de 60,1 anos (17 a 93, desvio padrão - DP - 16,9), com mediana de 63 anos. Entre os sobreviventes, a idade média foi de 56,9 (16,7) anos, enquanto entre os não sobreviventes foi de 70,3 (13,3) anos, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Além disso, pacientes com idade  $\geq 70$  anos tiveram maior mortalidade (43,1% vs 15,5%; RR=2,78;  $p < 0,001$ ).

Oitenta pacientes (49,7%) eram do sexo masculino e 147 (91,3%) se autodeclararam negros (pretos ou pardos). A mortalidade foi de 14,8% entre as mulheres e de 33,8% entre os homens, sendo essa diferença estatisticamente significativa (RR=2,28;  $p = 0,005$ ). Não houve diferença de mortalidade entre brancos e negros (42,7% vs 22,5%; RR=1,9;  $p = 0,089$ ).

O tempo médio de sintomas à admissão hospitalar foi de 6,1 dias (DP 4,6), com mediana de 5 dias. Os pacientes tinham em média 2,44 comorbidades (DP 1,4), sendo as mais comuns: hipertensão arterial sistêmica (74; 46%), neoplasia sólida ou hematológica (41; 25,5%), diabetes mellitus (38; 23,6%), cardiopatia crônica (35; 21,7%), pneumopatia crônica (26; 16,1%) e doença renal crônica (18; 11,2%). Setenta e um pacientes (44,1%) foram considerados como portadores de imunossupressão. Quatro pacientes viviam com HIV. Apenas oito (5%) dos pacientes incluídos não apresentavam nenhuma comorbidade prévia, sendo que 38 (23,6%) apresentavam uma, 45 (27,9%) duas e 70 (43,5%) pelo menos 3 comorbidades.

Dentre as comorbidades relatadas mais comuns, presença de cardiopatia crônica foi fator de risco para mortalidade (37,1% vs 20,6%; RR=1,8;  $p = 0,044$ ). Entre os 35 pacientes que possuíam tais comorbidades, 21 eram portadores de insuficiência cardíaca, nove de fibrilação atrial, nove de doença arterial coronariana, quatro de

dispositivo de marcapasso implantado, três de miocardiopatia chagásica, dois de valvopatia, um de cardiopatia congênita, um de miocardiopatia isquêmica, e um de arritmia não especificada. Quatro pacientes tinham três cardiopatias cada e sete pacientes eram portadores de duas cardiopatias cada. A presença de outras comorbidades não se mostrou associada à mortalidade.

Nessa coorte, 62 pacientes (38,5%) desenvolveram a forma crítica da doença e necessitaram admissão em terapia intensiva, sendo que 34 deles (54,8%) foram admitidos diretamente em leito de CTI. O tempo médio de permanência em CTI entre esses pacientes foi de 12,9 dias (DP 14,3). Quarenta e um pacientes (25,5%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, com tempo médio de permanência na mesma de 15,5 dias (DP 19,3).

Dos 161 pacientes incluídos, 39 (24,2%) evoluíram para óbito durante a internação. Desses 39, 32 faleceram nos 30 primeiros dias resultando em uma mortalidade em 30 dias de 19,9%.

Como esperado, a mortalidade foi maior entre os pacientes internados em CTI (51,6% vs 7,1%; RR= 7,26;  $p<0,001$ ) e entre aqueles em ventilação mecânica (VM) (73,2% vs 7,3%; RR=10,03;  $p<0,001$ ), porém, não houve diferença de mortalidade entre os pacientes que foram admitidos diretamente em terapia intensiva e aqueles que foram admitidos em enfermaria e transferidos posteriormente para a terapia intensiva (47,1% vs 57,1%; RR=0,82;  $p=0,429$ ). Ademais, dentre aqueles que internaram nestas unidades, não houve diferença no tempo de permanência em terapia intensiva (média 13,6, DP 11,2 vs média 12,2, DP 17,3;  $p=0,7194$ ) ou em VM (média 12,7, DP 10,6 vs média 23,1, DP 32,7;  $p=0,1275$ ) entre óbitos e sobreviventes.

### **Exames de imagem**

Cento e quarenta e quatro (89,4%) pacientes realizaram pelo menos uma radiografia de tórax durante a internação, sendo analisada a primeira delas nos casos em que foi realizada mais de uma vez. Foi considerada alterada a radiografia na avaliação por dois médicos clínicos em 114 (79,2%) desses pacientes.

Tomografia computadorizada de tórax foi realizada em 110 (68,3%) dos pacientes, em média após 9,3 dias de início dos sintomas (DP 5,7), sendo considerada compatível com covid-19 em laudo oficial realizado por médico radiologista em 81 (73,6%) dos casos.

TABELA 1 – Características basais: dados demográficos, presença de comorbidades, resultados laboratoriais e radiológicos de entre pacientes com covid-19, sobreviventes e óbitos, em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020

		<b>TOTAL N=161 (100,0%)</b>	<b>Sobrevivente N=122 (75,8%)</b>	<b>Óbito N=39 (24,2%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Idade</b>	<b>Média (DP)</b>	60,1 (16,9)	56,9 (16,7)	70,3 (13,3)	<0,001
Idade ≥70 anos	N (%)	51 (31,7)	29 (56,9)	22 (43,1)	0,000
<b>Sexo Masculino</b>	<b>N (%)</b>	80 (49,7)	53 (66,3)	27 (33,8)	0,005
<b>Raça/cor negra</b>	<b>N (%)</b>	147 (91,3)	114 (77,6)	33 (22,5)	0,089
<b>Comorbidades</b>	<b>Média (DP)</b>	2,44 (1,4)	2,42 (1,4)	2,51 (1,5)	0,7184
Hipertensão Arterial Sistêmica	N (%)	74 (46,0)	54 (73)	20 (27)	0,444
Neoplasia sólida ou hematológica	N (%)	41 (25,5)	29 (70,7)	12 (29,3)	0,383
Diabetes mellitus	N (%)	38 (23,6)	27 (71,1)	11 (29)	0,437
Cardiopatía crônica	N (%)	35 (21,7)	22 (62,9)	13 (37,1)	0,044
Pneumopatia crônica	N (%)	26 (16,1)	19 (73,1)	7 (26,9)	0,726
Doença renal crônica	N (%)	18 (11,2)	14 (77,8)	4 (22,2)	1,000
Transplante de órgão sólido	N (%)	12 (7,5)	10 (83,3)	2 (16,7)	0,732
Imunossupressão	N (%)	71 (44,1)	52 (73,2)	19 (26,8)	0,505
<b>Tempo de sintomas à admissão</b>	<b>Média (DP)</b>	6,07 (4,6)	6,4 (4,7)	5,2 (4,0)	0,1528
<b>Tempo de sintomas à coleta de swab<sup>1</sup></b>	<b>Média (DP)</b>	8,0 (5,3)	8,3 (5,2)	7,3 (5,6)	0,3006
<b>Tempo de internação à coleta de swab<sup>1</sup></b>	<b>Média (DP)</b>	2,0 (4,0)	2,0 (3,8)	2,1 (4,5)	0,8162
<b>Tempo para resultado de swab<sup>1</sup></b>	<b>Média (DP)</b>	3,1 (1,7)	3,1 (1,7)	3,4 (1,5)	0,2941
<b>Tempo de internação<sup>2</sup></b>	<b>Média (DP)</b>	16,0 (12,9)	15,4 (12,7)	17,8 (13,6)	0,3185
<b>Necessidade de CTI</b>	<b>N (%)</b>	62 (38,5)	30 (48,4)	32 (51,6)	0,000
Admissão direto em CTI	N (%)	34 (54,8)	18 (52,9)	16 (47,1)	0,429
Tempo de CTI	Média (DP)	12,9 (14,3)	12,2 (17,3)	13,6 (11,2)	0,7194
<b>Necessidade de VM</b>	<b>N (%)</b>	41 (25,5)	11 (26,8)	30 (73,2)	0,000
Tempo de VM	Média (DP)	15,5 (19,3)	23,1 (32,7)	12,7 (10,6)	0,1275
<b>Radiografia de tórax alterada<sup>3</sup></b>	<b>N (%)</b>	114 (79,2)	79 (69,3)	35 (30,7)	0,022
<b>TC de tórax compatível [N (%)]<sup>4</sup></b>	Indeterminado	8 (7,3)	6 (75)	2 (25)	0,512
	Não	21 (19,1)	19 (90,5)	2 (9,5)	
	Sim	81 (73,6)	66 (81,5)	15 (18,5)	

<i>Continuação: Tabela 1</i>		<b>TOTAL N=161 (100,0%)</b>	<b>Sobrevivente N=122 (75,8%)</b>	<b>Óbito N=39 (24,2%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tempo de sintomas à realização da TC</b>	<b>Média (DP)</b>	9,3 (5,7)	9,5 (5,7)	8,4 (5,9)	0,4478
Vidro fosco	N (%)	91 (82,7)	73 (80,2)	18 (19,8)	0,186
Vidro fosco difuso periférico	N (%)	81 (73,6)	64 (79)	17 (21)	0,149
Vidro fosco difuso central	N (%)	2 (1,8)	2 (100)	0 (0,0)	1,000
Vidro fosco localizado	N (%)	10 (9,1)	9 (90)	1 (10)	1,000
Consolidação	N (%)	39 (35,5)	29 (74,4)	10 (25,6)	0,085
Espessamento septal	N (%)	62 (56,4)	49 (79)	13 (21)	0,244
Espessamento brônquico	N (%)	7 (6,4)	7 (100)	0 (0)	0,602
Espessamento pleural	N (%)	4 (3,6)	2 (50)	2 (50)	0,137
Pavimentação em mosaico	N (%)	20 (18,2)	11 (55)	9 (45)	0,000
Atelectasia	N (%)	28 (25,5)	22 (78,6)	6 (21,4)	0,500
Derrame pleural	N (%)	32 (29,1)	26 (81,3)	6 (18,8)	0,793
Linfadenopatia	N (%)	23 (20,9)	19 (82,6)	4 (17,4)	1,000
Broncograma aéreo	N (%)	3 (2,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,437
Derrame pericárdico	N (%)	9 (8,2)	8 (88,9)	1 (11,1)	1,000
Cardiomegalia	N (%)	17 (15,5)	14 (82,4)	3 (17,7)	1,000
Nódulo(s)	N (%)	16 (14,5)	11 (68,8)	5 (31,3)	0,110
Micronódulo(s)	N (%)	12 (10,9)	10 (83,3)	2 (16,7)	1,000
Massa(s)	N (%)	3 (2,7)	1 (33,3)	2 (66,7)	0,077
Hipertensão Pulmonar	N (%)	12 (10,9)	10 (83,3)	2 (16,7)	1,000
Árvore em brotamento	N (%)	1 (0,9)	0 (0)	1 (100)	0,173
Broquiectasia(s)	N (%)	6 (5,5)	6 (100)	0 (0)	0,587
Infarto pulmonar	N (%)	3 (2,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,437
Enfisema	N (%)	9 (8,2)	7 (77,8)	2 (22,2)	0,652
<b>Hemogramas recuperados</b>	<b>Média (DP)</b>	13,8 (12,9)	12,8 (12,9)	17 (12,5)	0,0778
RDW à admissão	Média (DP)	14,5 (2,4)	14,4 (2,4)	14,9 (2,4)	0,2081
Global de leucócitos	Média (DP)	9,84 (25,0)	9,9 (28,5)	9,5 (6,6)	0,9320
Contagem de linfócitos	Média (DP)	1,30 (2,0)	1,38 (2,1)	1,02 (1,1)	0,3374
Contagem de neutrófilos	Média (DP)	6,20 (6,7)	5,9 (7,32)	7,0 (4,4)	0,4079
Contagem de plaquetas	Média (DP)	205,3(105,6)	216,3 (110,7)	171,2(80,0)	0,0198
VCM à admissão	Média (DP)	86,6 (7,3)	86,6 (7,3)	86,6 (7,3)	0,9973
Primeiro D-dímero da internação <sup>5</sup>	Média (DP)	2708(4797)	2518(4063)	3418(7114)	0,5857
RDW à admissão (categoria)	elevado	45 (28,0)	31 (68,9)	14 (31,1)	0,413
	normal	115 (71,4)	90 (78,3)	25 (21,7)	
	reduzido	1 (0,6)	1 (100)	0 (0,0)	
RDW no seguimento	elevado	73 (45,3)	43 (58,9)	30 (41,1)	0,000
	normal	88 (54,7)	79 (89,8)	9 (10,2)	
Global de leucócitos (cat.)	elevado	46 (28,6)	40 (87)	6 (13)	0,094
	normal	94 (58,4)	66 (70,2)	28 (29,8)	
	reduzido	21 (13)	16 (76,2)	5 (23,8)	

		<b>TOTAL N=161 (100,0%)</b>	<b>Sobrevivente N=122 (75,8%)</b>	<b>Óbito N=39 (24,2%)</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Continuação: Tabela 1</i>					
Linfócitos	elevado	6 (3,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	0,301
	normal	61 (37,9)	50 (82)	11 (18)	
	reduzido	94 (58,4)	68 (72,3)	26 (27,7)	
Neutrófilos	elevado	108 (67,1)	77 (71,3)	31 (28,7)	0,197
	normal	40 (24,8)	34 (85)	6 (15)	
	reduzido	13 (8,1)	11 (84,6)	2 (15,4)	
Plaquetas	elevado	20 (12,4)	18 (90)	2 (10)	0,187
	normal	110 (68,3)	83 (75,5)	27 (24,6)	
	reduzido	31 (19,3)	21 (67,7)	10 (32,3)	
VCM	elevado	11 (6,8)	7 (63,6)	4 (36,4)	0,631
	normal	116 (72,1)	89 (76,7)	27 (23,3)	
	reduzido	34 (21,1)	26 (76,5)	8 (23,5)	
D-dímero <sup>5</sup>	elevado	45 (28,0)	35 (77,8)	10 (22,2)	0,798
	normal	7 (4,3)	6 (85,7)	1 (14,3)	

<sup>1</sup>Quatro pacientes realizaram swab externo antes da admissão; para essa variável: total 157, sobreviventes 118, óbitos 39. <sup>2</sup>Um paciente permanecia internado ao fim do acompanhamento; para essa variável: total 160, sobreviventes 121, óbitos 39. <sup>3</sup>Cento e quarenta e quatro pacientes realizaram radiografia de tórax; para essa variável: total 144, sobreviventes 106, óbitos 38. <sup>4</sup>Cento e dez pacientes realizaram TC de tórax; para essa variável: total 110, sobreviventes 91, óbitos 19. <sup>5</sup>Cinquenta e dois pacientes realizaram D-dímero; para essa variável: total 52, sobreviventes 41, óbitos 11.

Os achados mais comuns encontrados em TC foram: vidro fosco (91; 82,7%), sendo difuso com predomínio periférico em 81 (73,6%; 2 desses pacientes apresentavam também vidro fosco de distribuição central bilateral) e localizado em 10 (9,1%) dos pacientes; espessamento septal (62; 56,4%); consolidação (39; 35,5%); derrame pleural (32; 29,1%); atelectasia (28; 25,5%); linfadenopatia (23; 20,9%); e pavimentação em mosaico (20; 18,2%).

Em relação a exames de imagem, uma radiografia de tórax alterada associou-se a maior mortalidade (30,7% vs 10%; RR=3,07; p=0,022). Entretanto, uma TC de tórax laudada como compatível com covid-19 não representou risco adicional de mortalidade (18,5% vs 9,5%; RR=1,95; p=0,512). Entre os achados descritos nos laudos das tomografias, a presença de padrão de pavimentação em mosaico foi encontrada como fator de risco para maior mortalidade (45% vs 11,1%; RR=4,05; p<0,001). Não houve diferença no tempo de realização de TC de tórax entre sobreviventes e óbitos (média 9,5, DP 5,7 vs média 8,4, DP 5,9; p=0,4478).

### Exames laboratoriais

Cinquenta e dois pacientes realizaram pelo menos uma medida de D-dímero em algum momento da internação, com valores médios de 2708 ng/mL (DP 4797), sendo categorizado normal em sete (13,5%) e elevado em 45 (86,5%) pacientes.

Não houve diferença em valor de D-dímero entre sobreviventes e não sobreviventes (média 2518, DP 4063 vs média 3418, DP 7114;  $p=0,5857$ ) e ter D-dímero elevado não foi fator de risco para mortalidade (22,2% vs 14,3%;  $RR=1,55$ ;  $p=0,798$ ).

Todos os 161 pacientes incluídos realizaram pelo menos um hemograma durante a internação. Foram recuperados o total de 2227 hemogramas, com média de 13,8 por paciente, variando entre 1 e 84. Entre os parâmetros analisados, o RDW à admissão foi normal em 115 (71,4%), elevado em 45 (28%) e reduzido em um (0,6%). Os valores médios de RDW à admissão foram de 14,5 (desvio padrão 2,4), valor que se encontra dentro dos parâmetros de normalidade.

Entre aqueles 115 com RDW normal à admissão, 82 (71,3%) o mantiveram normal e 33 (28,7%) evoluíram com elevação. Entre os 45 pacientes com RDW elevado à admissão, 40 (88,9%) mantiveram RDW elevado e 5 (11,1%) evoluíram com normalização no seguimento. O único paciente com RDW reduzido à admissão evoluiu com normalização. Quando categorizados, 88 (54,7%) tiveram RDW normal e 73 (45,3%) elevado no seguimento, ao passo que quando se considera qualquer medida (seja ela de admissão ou seguimento), 83 (58,6%) mantiveram RDW normal e 78 (48,4%) elevado.

Não houve diferença quanto ao valor de RDW à admissão entre sobreviventes e óbitos (média 14,4, DP 2,4 entre sobreviventes vs média 14,9, DP 2,4 entre óbitos;  $p=0,2081$ ). A mortalidade no grupo com RDW elevado à admissão foi maior que no grupo com RDW normal nesse momento, porém sem significância estatística [31,1% vs 21,6%;  $RR=1,44$  (0,82-2,55), corrigido 1,41 (0,83-2,39);  $p=0,204$ ]. Entretanto esta variável, quando categorizada por idade (<70 vs  $\geq 70$  anos), apresenta significância estatística na mortalidade para pacientes maiores de 70 anos [mortalidade de 66,7% para RDW elevado vs 33,3% para RDW normal;  $RR=2$  (1,07-3,74);  $p=0,029$ ], Tabela 2.

Ademais, quando analisada a evolução dos valores de RDW, há maior risco de mortalidade entre aqueles com RDW elevado no seguimento (41,1% vs 10,2%;  $RR=4,03$ ;  $p<0,001$ ), Tabela 1. Ainda nesse sentido, quando comparamos o RDW

alterado em qualquer momento da internação com seus valores normais em todos dos resultados de hemograma, obtemos risco significativo de mortalidade para toda a coorte [39,7% vs 9,6%; RR=4,12 (2,02-8,41), corrigido 3,89 (1,93-7,83);  $p<0,001$ ], com risco semelhante entre as faixas etárias [3,76 (1,31-10,8) para  $<70$  anos e 4,0 (1,58-10,2) para  $\geq 70$  anos], Tabela 2.

TABELA 2 – Risco de mortalidade de acordo com categoria de RDW (normal ou elevado) estratificado por faixa etária em pacientes internados por covid-19 em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020

Grupo etário	RDW normal em toda a internação		RDW elevado em alguma medida		P-valor	Razão de risco (IC 95%)
	N	Óbitos (%)	N	Óbitos (%)		
<70	59	4 (6,8)	51	13 (25,5)	0,007	3,76 (1,31;10,8)
$\geq 70$	24	4 (16,7)	27	18 (66,7)	<0,001	4,00 (1,58;10,2)
<b>Coorte</b>	83	8 (9,6)	78	31 (39,7)	<0,001	
					bruta	4,12 (2,02; 8,41)
					corrigida	3,89 (1,93; 7,83)
Grupo etário	RDW normal na admissão		RDW elevado na admissão		P-valor	Razão de risco (IC 95%)
	N	Óbitos (%)	N	Óbitos (%)		
<70	80	13 (16,3)	30	4 (13,3)	>0,999	0,82 (0,29;2,31)
$\geq 70$	36	12 (33,3)	15	10 (66,7)	0,029	2,00 (1,07;3,74)
<b>Coorte</b>	116	25 (21,6)	45	14 (31,1)	0,204	
					bruta	1,44 (0,82; 2,55)
					corrigida	1,41 (0,83; 2,39)

Em relação a outros parâmetros analisados do hemograma, não houve diferença significativa de mortalidade entre as diferentes categorias à admissão. Entretanto, houve diferença na contagem absoluta de plaquetas entre os sobreviventes e aqueles que evoluíram para óbito (média 216,3x10<sup>3</sup>, DP 110,7 vs média 171,2x10<sup>3</sup>, DP 80;  $p=0,0198$ ).

### Análise de sobrevida

Em uma análise univariada por Modelo de Cox (Tabela 3), são fatores de risco para menor sobrevida: sexo masculino, HR 2,3 (IC 95% 1,1-4,5),  $p=0,018$ ; idade  $\geq 70$  anos, HR 3,3 (1,7-6,5),  $p<0,001$ ; raça branca, HR 2,5 (1,0-6,1),  $p=0,039$ ; necessidade de ventilação mecânica invasiva, HR 4,9 (2,2-10,6),  $p<0,001$ ; e necessidade de terapia intensiva, HR 3,7 (1,6-8,6),  $p=0,003$ , Tabela 3.

TABELA 3 – Resultados do Modelo de Cox (Análise de sobrevivência) de características de base, comorbidades, achados laboratoriais e radiológicos de pacientes internados por covid-19, sobreviventes e óbitos, em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020

Variável	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Sexo Masculino	2,3 (1,1;4,5)	0,018	----	----
Idade ≥70 anos	3,3 (1,7;6,5)	<0,001	4,8 (2,3;10,3)	<0,001
Raça/cor branca	2,5 (1,0;6,1)	0,039	3,2 (1,2; 8,6)	0,018
Radiografia de tórax alterada	3,2 (1,0;10,5)	0,052	3,5 (1,0;11,5)	0,044
TC de tórax compatível	1,6 (0,7;3,6)	0,218	----	----
Neoplasia sólida ou hematológica	1,8 (0,9;3,7)	0,095	----	----
Cardiopatia crônica	1,9 (1,0;3,8)	0,053	----	----
Pneumopatia crônica	1,3 (0,6;2,9)	0,584	----	----
Imunossupressão	1,6 (0,8;3,0)	0,173	----	----
Global de leucócitos reduzido	1,1 (0,4; 2,8)	0,892	----	----
Global de leucócitos elevado	0,5 (0,2; 1,1)	0,091	----	----
Neutrófilos reduzidos	0,7 (0,1;3,5)	0,647	----	----
Neutrófilos elevados	1,6 (0,7;3,9)	0,287	----	----
VCM reduzido	0,8 (0,4; 1,9)	0,670	----	----
VCM elevado	1,4 (0,5;3,9)	0,559	----	----
Necessidade de VM	4,9 (2,2;10,6)	<0,001	3,8 (1,7;8,7)	0,001
Necessidade de CTI	3,7 (1,6;8,6)	0,003	----	----
RDW elevado no seguimento	1,9 (0,9;4,1)	0,102	----	----
RDW elevado a qualquer momento	1,9 (0,8;4,2)	0,133	----	----

Quando realizada a análise multivariada, permanecem como fatores de risco para menor sobrevida: idade ≥70 anos, HR 4,8 (IC 95% 2,3-10,3),  $p < 0,001$ ; raça branca, HR 3,2 (1,2-8,61),  $p = 0,018$ ; e necessidade de VM invasiva, HR 3,8 (1,7-8,7),  $p = 0,001$ . Nessa análise, aparece também como fator a alteração radiográfica, HR 3,5 (1,0-11,5),  $p = 0,044$ , Tabela 3.

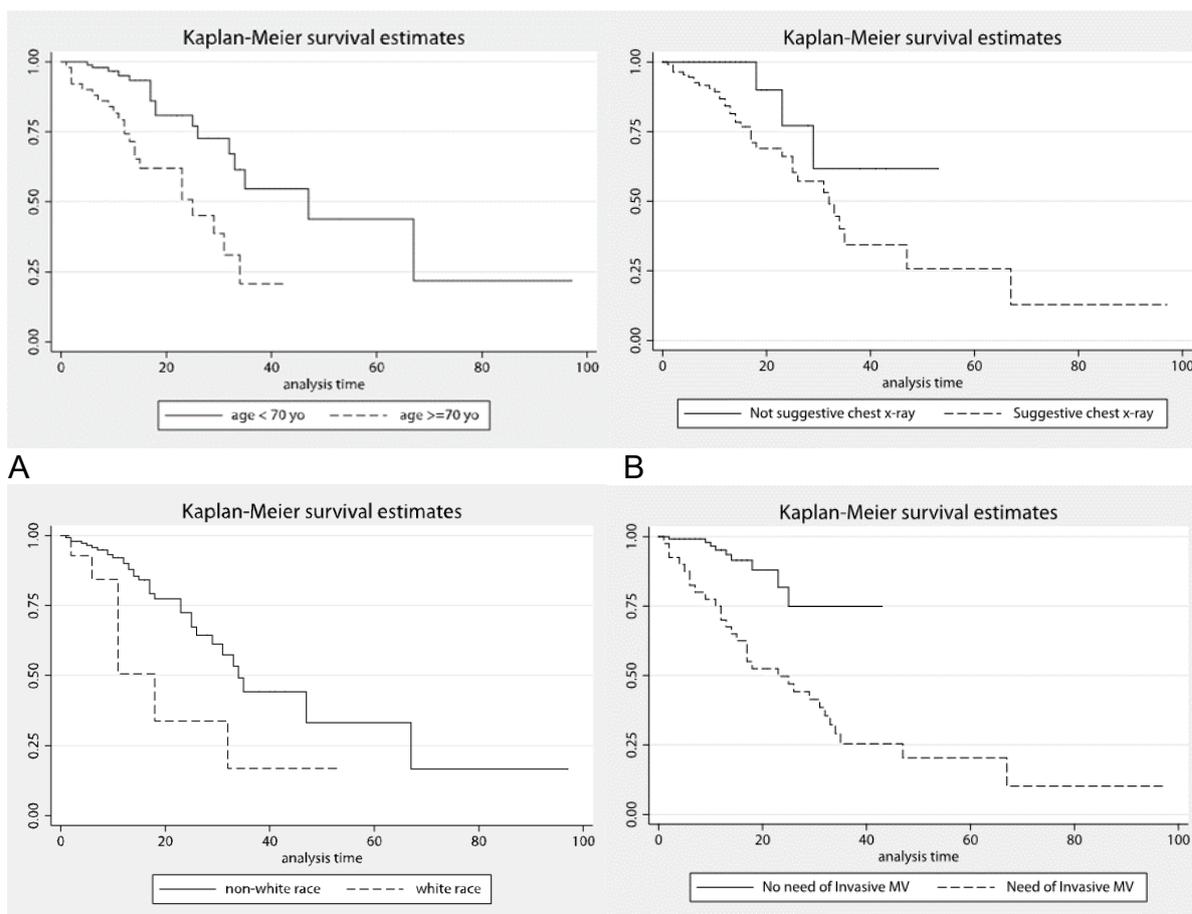
Apresentamos na figura 1 as Curvas de Kaplan-Meier para as variáveis que apresentaram risco de menor sobrevida na análise multivariada.

## 5 DISCUSSÃO

Neste trabalho, estudamos a mortalidade dos pacientes com casos confirmados de covid-19 internados em um hospital universitário, referência para tratamento de condições de alta complexidade. Buscamos encontrar os fatores que são particulares dessa população com comorbidades diversas em seu processo de

adoecimento, bem como os fatores envolvidos em maior gravidade e mortalidade pela doença.

FIGURA 1 – Curvas de Kaplan-Meier para estimativas de sobrevida de pacientes com covid-19 atendidos em um hospital público universitário em Belo Horizonte, Brasil, 2020



As curvas mostram um menor tempo de sobrevida intra-hospitalar entre pacientes com covid-19 com idade  $\geq 70$  anos (A), radiografia de tórax categorizada por 2 médicos clínicos como alterada (B), raça branca autodeclarada (C) e necessidade de ventilação mecânica (D).

A mortalidade global encontrada foi de 24,2% durante a internação, havendo uma mortalidade em 30 dias de 19,9%. Estudos iniciais mostraram mortalidade de 4,3 a 15% entre pacientes internados por SRAG,<sup>1,14,15</sup> havendo estudos mais recentes nos quais ela chega a 14 a 28%.<sup>4,5,22</sup> A mortalidade mais próxima do espectro de pior prognóstico é possivelmente explicada pela alta prevalência na coorte de comorbidades já reconhecidas como fatores de risco para gravidade e óbito, como exposto a seguir.

Os dados mostram mediana de idade elevada (63 anos) entre os pacientes internados com SRAG e que aqueles de maior faixa etária têm maior mortalidade (43,1% naqueles com idade maior ou igual a 70 anos vs 15,5% nos demais; RR=2,78;  $p<0,001$ ). Coortes iniciais estudadas na China encontraram medianas de idade 49 a 56 anos entre os casos confirmados e hospitalizados de covid-19,<sup>1,14,15</sup> entretanto, medianas mais elevadas também foram encontradas em estudos posteriores, como uma coorte estudada em Nova York que também encontrou mediana de 63 anos nos pacientes com SRAG.<sup>22</sup> Outros estudos também demonstraram maior mortalidade global em estratos de idade mais avançada.<sup>3,22-24</sup> Quando estratificados para as mesmas faixas etárias, dados de um estudo multicêntrico em Nova York encontraram mortalidade semelhante (mortalidade intra-hospitalar global de 21%, sendo de 42,83% com idade maior ou igual a 70 anos vs 9,97% nos demais adultos).<sup>22</sup> Outro estudo brasileiro, multicêntrico, com inclusão de pacientes de hospitais de menor complexidade, encontrou mortalidade de 35,88% em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos vs 12,88% nos demais.<sup>25</sup>

Em nossa coorte, os indivíduos apresentaram em média 2,44 comorbidades prévias à admissão, sendo que 95% dos indivíduos incluídos tinham pelo menos uma comorbidade prévia, sendo que 23,6% apresentavam uma, 27,9% duas e 43,5% pelo menos 3 comorbidades. Este número é semelhante ao encontrado em um subgrupo de 355 pacientes que faleceram por covid-19 de um relatório da Itália, onde a média de comorbidades prévias era de 2,7,<sup>23</sup> o que reflete a complexidade clínica prévia dos pacientes incluídos em nosso estudo. Esse estudo italiano mostrou prevalências de 25,1%, 25,6% e 48,5%, respectivamente, em pacientes que evoluíram para óbito por covid-19.<sup>23</sup> Isso reflete maior gravidade clínica prévia dos pacientes atendidos em um hospital de grande complexidade, estando no espectro de maior prevalência de comorbidades encontrado em outros estudos. Enquanto em outras coortes observa-se alta prevalência de comorbidades não transmissíveis, como hipertensão arterial, obesidade e diabetes mellitus,<sup>4,5,23,25</sup> neste estudo observou-se alta prevalência de condições mais complexas como: neoplasias, cardiopatia e imunossupressão, fatores importantes para maior gravidade e mortalidade.<sup>4,12,23</sup>

Indivíduos do sexo masculino correspondiam a 49,7% dos casos, sendo este fator de risco para mortalidade (33,8% vs 14,8%; RR=2,28;  $p=0,005$ ). Indivíduos do sexo masculino representam um número desproporcionalmente alto de casos críticos e mortes em diversas coortes em todo o mundo.<sup>4,6,7,23,24,26</sup> Estudo Dinamarquês

mostrou mortalidade global entre casos confirmados de covid-19 de 11,2% no sexo masculino e 7,4% no sexo feminino, com 47,1% dos indivíduos incluídos sendo do sexo masculino.<sup>6</sup> Uma metanálise com dados de 90 estudos de 46 países diferentes totalizando 3.111.714 indivíduos com proporção semelhante dos sexos apontou o sexo masculino como fator de risco para 2,84 vezes mais admissão em terapia intensiva e 1,39 vezes maior mortalidade.<sup>7</sup>

A raça negra (indivíduos autodeclarados pretos ou pardos) representava mais de 90% dessa coorte, o que se contrasta com as proporções encontradas na população brasileira, onde na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2019, 42,7% dos brasileiros se declararam como brancos, 46,8% como pardos, 9,4% como pretos e 1,1% como amarelos ou indígenas.<sup>27</sup> Tal proporção pode refletir disparidades nos determinantes sociais de saúde deste segmento populacional, assim como encontrado em outros estudos,<sup>24,28-32</sup> bem como evidenciar a inequidade social na população brasileira. Há também tendência de mortalidade maior entre brancos (porém sem significância estatística), com menor sobrevida nesse grupo no modelo de Cox, entretanto, a pequena proporção de pacientes autodeclarados brancos limita a extrapolação desses achados para a população geral. Análises controladas por comorbidades e fatores socioeconômicos não encontraram associação entre raça e desfecho intra-hospitalar de covid-19.<sup>33,34</sup>

A mediana de cinco dias de sintomas no momento da hospitalização foi ligeiramente inferior ao encontrado em outros estudos. Dados sugerem evolução natural com sintomas leves na primeira semana.<sup>35</sup> Um estudo demonstrou mediana de cinco dias para aparecimento de dispneia e de sete dias para admissão hospitalar.<sup>14</sup> Outro estudo encontrou mediana de oito dias para ocorrência de dispneia.<sup>1</sup> O tempo para liberar o resultado do exame molecular também foi um dado que chamou atenção neste estudo. Apesar da coleta em tempo curto após a admissão, os resultados dos exames de swab tiveram uma média de três dias para sua liberação. Um estudo mostrou tempo médio para resultado de RT-PCR de 15,4 horas.<sup>22</sup> O atraso no diagnóstico etiológico de condições respiratórias pode levar a um uso desnecessário de antimicrobianos e suas consequências, assim como necessidades de métodos diagnósticos mais invasivos visando esclarecer o diagnóstico.<sup>36</sup> Isto pode ter ocorrido devido à falta de insumos nos primeiros meses da pandemia.

A necessidade de terapia intensiva em 38% dos pacientes internados nesta coorte foi compatível com o espectro de maior gravidade encontrado em outros estudos, onde variou de 14% a 48%, porém com uma taxa de mortalidade semelhante.<sup>4,5,22,23,25</sup> A necessidade de VM de 25,5% também foi compatível com o descrito em outros estudos, onde tal necessidade variou entre 12% e 33%,<sup>4,5,22,25</sup> entretanto com mortalidade ligeiramente maior naqueles que necessitaram desta intervenção, que foi de 73% nesta coorte e de 60% em outro estudo.<sup>4</sup> A gravidade das condições de saúde subjacentes nessa coorte pode ter contribuído para que isto ocorresse, uma vez que se tratavam de pacientes com doenças graves acompanhados em serviço de referência de alta complexidade. Apesar de sem significância estatística, chama a atenção a tendência de maior tempo em ventilação mecânica daqueles que sobreviveram, sugerindo possível óbito mais precoce [tempo médio de VM de 23,1 (DP 32,7) dias entre os sobreviventes e de 12,7 (DP 10,6) dias entre os óbitos,  $p=0,1275$ ].

A radiografia de tórax, um exame simples, rápido, barato e disponível, com fácil avaliação pelo médico da linha de frente, foi importante alteração entre os pacientes internados por covid-19 (79,2% dos pacientes tinham exame alterado), e também para desfecho. A presença de cerca de 20% das radiografias de tórax sem alterações é compatível com o relatado na literatura.<sup>37</sup> A existência de um exame tão prontamente realizável que prediz gravidade permite estabelecimento precoce de medidas visando manejo clínico mais adequado e oportuno.

Os achados mais comuns na TC de tórax apresentaram frequência semelhante ao relatado em outros estudos notadamente em relação à ocorrência de vidro fosco e espessamento septal. Consolidações foram discretamente menos comuns; espessamento pleural e broncogramas aéreos tiveram relato com frequência muito menor em nossa coorte. Em contraste, para nossos pacientes ganha importância a frequência de relato de derrame pleural e atelectasia, que pode estar associada à presença de outras comorbidades.<sup>38</sup>

Apesar de outros estudos associarem elevação de D-dímero, refletindo as alterações pró-coagulantes associadas à covid-19, com mortalidade pela doença [4,9,11,31,32], tal achado não se associou a maior mortalidade neste estudo, a despeito de uma pequena proporção de pacientes que tinham disponível este exame durante a internação. Os protocolos clínicos do serviço à época recomendavam este

exame apenas em casos com indicação clínica, por exemplo suspeita de TEP/TVP, e não para avaliação inicial da pró-coagulabilidade na covid-19.

A presença de linfopenia foi achado comum em grande parte dos pacientes (58,4%). Esse achado foi comum também em outros estudos, apesar de haver variação na contagem global de leucócitos.<sup>1,13,15,16</sup> Um mecanismo proposto para explicar tal achado é a infecção direta de linfócitos pelo SARS-CoV-2, especialmente linfócitos T CD4+.<sup>15</sup>

RDW elevado à admissão não obteve significância estatística como fator de risco para mortalidade nessa coorte [31,1% vs 21,6%; RR=1,44 (0,82-2,55), corrigido 1,41 (0,83-2,39); p=0,204]. Entretanto, no subgrupo acima dos 70 anos, tal achado se associou com maior mortalidade [66,7% vs 33,3%; RR=2 (1,07-3,74); p= 0,029]. Ademais, a evolução do RDW durante a internação com elevação no seguimento foi fator para mortalidade em toda a coorte (41,1% vs 10,2%; RR=4,03; p<0,001) e se considerarmos todas as medidas (admissão mais seguimento), ter medida de RDW elevada a qualquer momento durante a internação hospitalar se associou com maior mortalidade [39,7% vs 9,6%; RR=4,12 (2,02-8,41), corrigido 3,89 (1,93-7,83); p<0,001]. Alguns estudos associaram valores mais altos de RDW a formas críticas e mortalidade por covid-19.<sup>17-21</sup> Um estudo com 1641 pacientes encontrou risco relativo para mortalidade de 2,73 em pacientes com RDW elevado à admissão em relação àqueles com RDW normal nesse momento.<sup>17</sup> Uma metanálise que incluiu 14866 pacientes de 10 estudos associou níveis mais elevados de RDW a desfechos negativos ao comparar casos (óbito ou sintomas severos por covid-19) e controles (sobreviventes ou sintomas leves) e encontrou diferença de médias de 0,72 (IC 95% 0,47–0,97; I2 89,51%), sendo essa diferença de 0,93 entre óbitos e sobreviventes (IC 95% 0,63–1,23; I2 85,58%) e de 0,61 entre pacientes com sintomas severos e leves (IC 95% 0,28–0,94; I2 82,18%).<sup>41</sup>

Fatores que podem contribuir para uma associação evolutiva com mortalidade sem significância estatística à admissão são o menor número de pacientes incluídos em nosso estudo e o fato de haver maior proporção de pacientes portadores de neoplasia, que sabidamente possuem maior chance de já possuírem alteração prévia de RDW.<sup>42-45</sup> Para além, aventamos a possibilidade de uma descompensação mais precoce em pacientes já portadores de múltiplas comorbidades prévias, corroborada pelo achado de tempo menor de sintomas à admissão, mas mantendo a importância da dinâmica evolutiva dos biomarcadores para predição da mortalidade. Quanto a

essa possibilidade, alguns estudos corroboram tal raciocínio, como um outro estudo que encontrou diferenças tempo-dependentes de parâmetros hematimétricos entre sobreviventes e óbitos: A média contagem de neutrófilos foi maior entre os óbitos ( $p < 0,001$ ), sendo semelhante entre sobreviventes e óbitos à admissão ( $p = 0,191$ ) e diferentes a partir do sexto dia de sintomas, permanecendo os valores médios entre os sobreviventes dentro da normalidade, com aumento marcado entre aqueles que evoluíram para óbito; A média da contagem de linfócitos foi menor entre os óbitos ( $p < 0,001$ ), havendo diferença entre os grupos desde o primeiro dia após o início dos sintomas (diferença de médias 330,1; IC 95% 633,48-26,85,  $p = 0,033$ ), se acentuando ao longo do seguimento e chegando a 765,73 (IC 95% 1050,04-481,43;  $p < 0,001$ ), sendo que os valores médios permaneceram sempre abaixo de 1000 células por  $\text{mm}^3$  entre os óbitos e normalizaram após 15 dias entre os sobreviventes; A média da contagem de hemácias também foi menor entre os óbitos ( $p < 0,001$ ), sendo semelhante entre os grupos ao início dos sintomas ( $p = 0,257$ ) e apresentando diferença a partir de 2 dias ( $p = 0,033$ ), com declínio progressivo entre os óbitos, chegando a média abaixo de 3,8 milhões de células por  $\text{mm}^3$  após 7 dias, e manutenção de valores médios normais entre os sobreviventes; Os valores médios de hemoglobina eram semelhantes ao início de sintomas ( $p = 0,063$ ), evoluindo com diferença a partir do dia seguinte ( $p = 0,041$ ), sendo menor entre os óbitos; A média de VCM era maior entre os óbitos ( $p < 0,001$ ), sendo semelhantes ao início dos sintomas ( $p = 0,066$ ) e diferentes já no dia seguinte ( $p = 0,024$ ), mas se mantendo dentro dos valores de referência nos dois grupos; A média de RDW era maior entre os óbitos ( $< 0,001$ ) desde o início do quadro ( $p = 0,004$ ), mantendo-se normal entre sobreviventes com discreto aumento nos óbitos.<sup>11</sup>

Essa observação de diferenças evolutivas é compatível com a inflamação aguda seguida por recuperação (não morte) ou óbito e corrobora para que se considere esses parâmetros ao longo da evolução da doença.<sup>11</sup> Além disso, os valores médios alterados de RDW à admissão em outros estudos estão discretamente acima do ponto de corte de normalidade de 14,5%: em um estudo 14,6% (IIQ, 13,7–16,3)<sup>19</sup> e em outro 14,8% (DP 3,0).<sup>21</sup> Tais estudos incluíram um número maior de pacientes, o que pode ter contribuído para a importância do biomarcador tão cedo quanto à admissão. Entretanto, o tempo mediano de 5 dias de sintomas no momento da internação visto no nosso estudo, além de refletir internação precoce, poderia explicar

a ocorrência mais tardia ao longo da internação das alterações entre esses pacientes, refletindo a anemia e anisocitose observadas em fases mais tardias da covid-19.

Está sendo proposto neste estudo um biomarcador simples, disponível, rápido e barato que se relaciona a maior mortalidade à admissão para idosos e, para além, no seguimento para qualquer faixa etária: alterar RDW durante qualquer momento durante a internação por covid-19 mostrou-se como um marcador de maior risco de mortalidade em relação às medidas normais em toda a internação.

Vale destacar que os achados aqui apresentados corroboram para que se considere o RDW como fator de mortalidade mesmo quando há alta prevalência de comorbidades prévias, com grande complexidade clínica. Mesmo com a presença de fatores para que tal exame possa estar alterado previamente à infecção (o que possivelmente explicaria a ausência de significância estatística para toda a coorte como fator de risco para mortalidade à admissão), a evolução deste marcador tem valor prognóstico. Enfatiza-se a relevância de incluir este marcador na estratificação de risco do paciente internado por covid-19 e de que tal avaliação considere a dinâmica das alterações e não somente seu valor à admissão. Corrobora-se também para que se utilize a combinação de fatores de risco (por exemplo, idade e RDW) na predição de risco de desfechos negativos por covid-19.

Até onde é de nosso conhecimento, não há outro estudo que tenha avaliado esse aspecto para pacientes de tal complexidade clínica para a população brasileira.

Os resultados devem ser extrapolados com cautela por se tratar de estudo unicêntrico e com perfil clínico e de comorbidades prévias diferente do encontrado em outros hospitais que não realizam atendimento de pacientes com comorbidades complexas, frequentemente doenças onco-hematológicas, uma vez que se trata de hospital universitário, referência para tais casos. A variável raça pode ter interferência de realização de heteroidentificação em vez de autodeclaração à admissão hospitalar. O número de pacientes portadores de neoplasia pode interferir nos valores de RDW, uma vez que tal exame pode já apresentar valores alterados previamente à infecção por SARS-CoV-2 em tais pacientes. Para além, diversas doenças agudas e crônicas subjacentes podem alterar o RDW, podendo o mesmo ser um marcador sumário da presença de tais doenças que podem estar associadas com desfechos desfavoráveis na covid-19.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Os dados deste estudo mostram as seguintes conclusões:*

- a) Idade, sexo masculino, alterações radiográficas, doença cardiovascular e alterações de RDW foram relacionados como fatores de risco para maior mortalidade intra-hospitalar por covid-19.*
- b) Sexo masculino, idade, raça branca e necessidade de admissão em terapia intensiva e de ventilação mecânica foram fatores de risco para menor tempo de sobrevida intra-hospitalar em pacientes internados por covid-19 em um modelo univariado.*
- c) Idade, raça branca, necessidade de ventilação mecânica e alterações radiográficas foram fatores de risco para menor tempo de sobrevida intra-hospitalar em pacientes internados por covid-19 em um modelo multivariado.*
- d) Os biomarcadores para predição da mortalidade por covid-19 devem ser considerados de maneira dinâmica e evolutiva e em conjunto com fatores demográficos e clínicos.*

## REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
2. BRASIL, Ministério da Saúde do. Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico]. 2020. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo\\_clinico\\_covid-19\\_atencao\\_especializada.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf). Acesso em: 01/11/2022.
3. Wu Z, McGoogan JM. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(13):1239–42.
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*. 2020 May 22;369.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 01/11/2022.
6. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(11):E4025–30.
7. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):1–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>. Acesso em: 01/11/2022.
8. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):e102.
9. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7.
10. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896–7.
11. Lanini S, Montaldo C, Nicastri E, Vairo F, Agrati C, Petrosillo N, et al. COVID-19 disease - Temporal analyses of complete blood count parameters over course of

- illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12 December):1–17. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244129>. Acesso em: 01/11/2022.
12. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with COVID-19 - US, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(13):382–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240123>. Acesso em: 01/11/2022.
  13. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
  14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(11):1061–9.
  15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). Acesso em: 01/11/2022.
  16. Parag Goyal JJC. C o r r e s p o n d e n c e Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *Clinical Characteristics of Covid-19 in China*. 2020;100(1):1–3.
  17. Higgins JM, Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I, Valls R, Pallares Lopez R, et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width with Mortality Risk in Hospitalized Adults with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):1–13.
  18. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. *Acta Haematol*. 2021;144(4):360–4.
  19. Kaufmann CC, Ahmed A, Brunner U, Jäger B, Aicher G, Equiluz-Bruck S, et al. Red Cell Distribution Width Upon Hospital Admission Predicts Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19: A Single-Center Experience. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8(March):1–9.
  20. Zinellu A, Mangoni AA. Red blood cell distribution width, disease severity, and mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(2):1–11.
  21. Bommenahalli Gowda S, Gosavi S, Ananda Rao A, Shastry S, Raj SC, Menon S, et al. Prognosis of COVID-19: Red Cell Distribution Width, Platelet Distribution Width, and C-Reactive Protein. *Cureus*. 2021;(February).

22. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(20):2052–9.
23. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(18):1775–6.
24. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020;584(7821):430–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>. Acesso em: 01/11/2022.
25. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;107:300–10.
26. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*. 2020;368.
27. IBGE. Características adicionais do mercado de trabalho 2019. 2020;12. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101743>. Acesso em: 01/11/2022.
28. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2534–43.
29. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and ethnic disparities in covid-19-related infections, hospitalizations, and deaths a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):362–73.
30. Moore J, Ricaldi J, Rose C, Fuld J, Parise M, Kang G, et al. Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(33):1122–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817602/>. Acesso em: 01/11/2022.
31. Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, Sutton P, Li Z, Salvatore PP, et al. Race, Ethnicity, and Age Trends in Persons Who Died from COVID-19 — United States, May–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(42):1517–21.
32. Escobar GJ, Adams AS, Liu VX, Soltesz L, Chen YFI, Parodi SM, et al. Racial disparities in COVID-19 testing and outcomes: Retrospective cohort study in an integrated health system. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):786–93.

33. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, Guha C, Kalnicki S, Garg MK, et al. Association of Race and Ethnicity with Comorbidities and Survival among Patients with COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):1–11.
34. Muñoz-Price LS, Nattinger AB, Rivera F, Hanson R, Gmehlin CG, Perez A, et al. Racial Disparities in Incidence and Outcomes among Patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):1–12.
35. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2020;95(6):1124–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010>. Acesso em: 01/11/2022.
36. Khan S, Hasan SS, Bond SE, Conway BR, Aldeyab MA. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2022;20(5):749–72. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2011719>. Acesso em: 01/11/2022.
37. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72–8.
38. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology [Internet]*. 2020;17(6):701–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>. Acesso em: 01/11/2022.
39. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
40. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol [Internet]*. 2020;7(9):e671–8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9). Acesso em: 01/11/2022.
41. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(4):2513–22.
42. Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, Zeren Mİ, Odabaşı MS. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(S1):142–51.

43. Higgins JM, Mahadevan L. Physiological and pathological population dynamics of circulating human red blood cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(47):20587–92.
44. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol*. 2015;90(5):422–8.
45. Chaudhury A, Miller GD, Eichner D, Higgins JM. Single-cell modeling of routine clinical blood tests reveals transient dynamics of human response to blood loss. *Elife*. 2019;8:1–12.

## ANEXO

### Anexo A – Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Investigação longitudinal da COVID-19 em Belo Horizonte e Região  
COLIBRI - COVID-19 Longitudinal Investigation in Belo Horizonte Region

**Pesquisador:** Unaí Tupinambás

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 34103320.6.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.164.905

##### Apresentação do Projeto:

Estudo observacional analítico em coorte de pacientes suspeitos de infecção por SARS-CoV-2 em Belo Horizonte.

A metodologia foi explicada na carta resposta, Carta\_resposta\_do\_parecer.pdf, a este Comitê: "O contato telefônico descrito na metodologia refere-se ao contato feito rotineiramente pela equipe do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS) durante a investigação de cada caso notificado, suspeito ou confirmado, de infecção por SARS-CoV-2. Essa investigação, que parte das fichas de notificação que chegam ao CIEVS, constitui uma das de rotina do setor. As notificações de síndrome gripal (SG) e de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) chegam ao CIEVS por via eletrônica, preenchidas pelos profissionais que prestam assistência aos casos suspeitos ou confirmados de SARS-CoV-2 residentes em Belo Horizonte e pelos laboratórios que realizam exames específicos para diagnóstico da doença. O CIEVS tem o procedimento padrão de entrar em contato por telefone com o indivíduo notificado ou sua família, para coletar eventuais dados faltantes na ficha e para realizar o acompanhamento do caso em relação à evolução (internação, óbito, recuperação). O dado de evolução constitui campo de preenchimento na ficha, para a conclusão do caso. Nenhuma outra informação, além das necessárias para o preenchimento da ficha, é coletada. O número de telefone utilizado é aquele presente na ficha e, nos casos em que esse dado é faltante, o CIEVS realiza uma busca pelo número no sistema de registro da prefeitura, que é o último recurso para realizar o

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.164.905

contato. Em relação à avaliação dos profissionais de saúde, a PBH preconizou a testagem com RT-PCR para SARS-CoV-2 para todos os profissionais que atuam na assistência no município que apresentem sintomas de COVID-19, mesmo que leves. Esta é uma estratégia da PBH que objetiva tanto a assistência dos profissionais de saúde quanto a vigilância epidemiológica da infecção por SARS-CoV-2 nesse setor, obtendo dados para embasar decisões da secretaria municipal de saúde em relação à pandemia de COVID-19. Esses profissionais de saúde são orientados pela PBH a se dirigirem aos pontos de coleta estabelecidos quando apresentarem sintomas, para serem testados e afastados do trabalho para isolamento domiciliar. Os profissionais de saúde também são notificados no banco de dados do e-SUS – de síndrome gripal. Diante da ficha de notificação, o CIEVS fará o procedimento padrão de contato telefônico, para preenchimento de dados faltantes e de evolução (internação, óbito, recuperação). Portanto, este projeto de pesquisa não realizará nenhuma entrevista ou coleta de material biológico. Somente terá acesso e analisará os dados coletados pela vigilância epidemiológica da PBH (CIEVS), isto é, os dados provenientes de: - Notificações de Síndrome Gripal (SG) - Notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) - Bancos de dados de Mortalidade (SIM). Ressaltamos que o resultado de RT-PCR é um dado das fichas de notificação (SG e SRAG). Esse dado é incluído pelo CIEVS após a notificação compulsória de resultado positivo, realizada por todos os laboratórios da capital que realizam RT-PCR para SARS-CoV-2. Será utilizada uma lista nominal, feita pela PBH, dos profissionais de saúde que compareceram aos postos de coleta de RT-PCR que será utilizada para delimitar essa subpopulação dentre o total de casos notificados nos bancos do CIEVS. Nessa lista há dados da categoria profissional e do local de trabalho, que serão incluídos na análise."

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Foram apresentados na Plataforma Brasil, PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1575932.pdf:

Objetivo Primário: Descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos da pandemia de SARS-CoV-2 na cidade de Belo Horizonte nos anos 2020 e 2021.

Objetivo Secundário:

- a. Determinar a incidência de SRAG por SARS-CoV-2.
- b. Determinar a letalidade e mortalidade por infecção por SARS-CoV-2.
- c. Determinar a frequência de hospitalização e de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) por infecção por SARS-CoV-2.
- d. Avaliar a sobrevivência dos indivíduos notificados com infecção por SARS-CoV-2.
- e. Identificar fatores prognósticos de pacientes notificados por infecção pelo SARS-CoV-2.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.164.905

f. Descrever a dispersão de casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2 no território da cidade, comparando o índice de vulnerabilidade social dos casos.

g. Comparar os períodos epidemiológicos de março 2019 a fevereiro 2020 e março 2020 a fevereiro 2021, em Belo Horizonte, em relação a:

i. Mortalidade geral.

ii. Mortalidade por SRAG e pelas cinco maiores causas de óbito (definidas no primeiro período epidemiológico).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

No projeto, Projeto\_COLIBRI\_apos\_parecer.pdf, define:

**Riscos:** Para essa pesquisa existe risco de perda de confidencialidade de dados de pacientes. Para impedir a ocorrência disso os dados de nome e/ou documentos dos pacientes serão excluídos das tabelas/planilhas/bancos de dados que serão avaliados. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

**Benefícios:** Este projeto após a execução poderá contribuir para conhecer os fatores associados ao adoecimento, agravamento e óbito de alguns pacientes enquanto outros permanecem pouco sintomáticos e se recuperam. Espera-se que o estudo ofereça evidências confiáveis da probabilidade de cada um dos possíveis desfechos. Será importante também para compreender a dispersão da doença em um município com características, até o momento, favoráveis em relação ao número de casos, quando comparado a outros locais do país. Essas informações poderão auxiliar no planejamento do sistema de atenção ao paciente com COVID-19.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador atendeu as solicitações deste Comitê, Número do Parecer: 4.142.073, PB\_PARECER\_CONSUBSTANCIADO\_CEP\_4142073.pdf.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Carta\_resposta\_do\_parecer.pdf: "Mantemos nossa solicitação de dispensa de TCLE ou TALE, uma vez que não haverá entrevista ou coleta de material biológico para a pesquisa, como foi detalhado na resposta à primeira pendência. Esta pesquisa analisará somente dados secundários provenientes de bancos da vigilância epidemiológica. Diante disso, acreditamos não ser necessário modificar os critérios de inclusão e exclusão.[...] A pesquisa se refere somente à análise dos bancos de dados da PBH previamente existentes. Os dados a serem analisados são coletados rotineiramente no serviço da vigilância epidemiológica da PBH (CIEVS) nas fichas de notificação de

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.164.905

SG e SRAG, seja de profissionais de saúde ou não.[...] Portanto, a coleta de RTPCR, bem como o contato telefônico para completar a notificação não constituem procedimentos desta pesquisa. Eles foram descritos na metodologia para que a interpretação dos resultados fosse feita corretamente [...] A pesquisa utilizará somente dados secundários, dos bancos de dados da vigilância epidemiológica da PBH (CIEVS)."

TCUD2.pdf: Termo de Compromisso de Utilização de Dados com a autorização da SMSA de BH.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprova-se o projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1575932.pdf	14/07/2020 18:34:13		Aceito
Outros	TCUD2.pdf	14/07/2020 18:33:29	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito
Outros	Carta_resposta_do_parecer.pdf	14/07/2020 18:30:27	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COLIBRI_apos_parecer.pdf	14/07/2020 18:29:44	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito
Declaração de concordância	carta_anuencia_SMSA.pdf	24/06/2020 22:53:28	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_CLM_UFMG.pdf	24/06/2020 22:52:50	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoUT.pdf	24/06/2020 22:13:29	ISABELA DIAS LAUAR	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.164.905

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 20 de Julho de 2020

---

**Assinado por:**

**Críssia Carem Paiva Fontainha  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br