

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical

Karina Martins Nogueira Napoles

**AVALIAÇÃO DOS PRIMEIROS CEM ÓBITOS POR COVID-19 E TRANSMISSÃO  
INTRA-HOSPITALAR, UM RISCO NEGLIGENCIADO NO INÍCIO DA PANDEMIA.**

Belo Horizonte  
2022

Karina Martins Nogueira Napoles

**AVALIAÇÃO DOS PRIMEIROS CEM ÓBITOS POR COVID-19 E TRANSMISSÃO  
INTRA-HOSPITALAR, UM RISCO NEGLIGENCIADO NO INÍCIO DA PANDEMIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Infectologia e Medicina Tropical.

Prof. Dr. Unai Tupinambás

Co-orientadora: Profa. Dra. Júlia Caporali

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

N216a Napoles, Karina Martins Nogueira.  
Avaliação dos primeiros cem óbitos por COVID-19 e transmissão intra-hospitalar, um risco negligenciado no início da pandemia [manuscrito]. / Karina Martins Nogueira Napoles. - - Belo Horizonte: 2022. 101f.  
Orientador (a): Unai Tupinambás.  
Coorientador (a): Júlia Caporali.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Mortalidade. 3. Sinais e Sintomas. 4. Epidemiologia. 5. Dissertação Acadêmica. I. Tupinambás, Unai. II. Caporali, Júlia. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.6

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

### FOLHA DE APROVAÇÃO

"ANÁLISE DESCRITIVA DOS PRIMEIROS CEM ÓBITOS POR COVID-19 EM BELO HORIZONTE, MG, BRASIL"

KARINA MARTINS NOGUEIRA NAPOLES

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 11 de maio de 2022, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROFA. SILVANA SPÍNDOLA DE MIRANDA

UFMG

PROF. MATEUS RODRIGUES WESTIN

UFMG

PROFA. JULIA FONSECA DE MORAIS CAPORALI - Coorientadora

UFMG

PROF. UNAÍ TUPINAMBÁS - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 11 de maio de 2022.



Documento assinado eletronicamente por Silvana Spindola de Miranda, Professora do Magistério Superior, em 12/05/2022, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Mateus Rodrigues Westin, Professor do Magistério Superior, em 12/05/2022, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por Unai Tupinambas, Professor do Magistério Superior, em 12/05/2022, às 10:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Julia Fonseca de Moraes Caporali, Professora do Magistério Superior, em 13/05/2022, às 11:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 1430050 e o código CRC E6493B81.

Karina Martins Nogueira Napoles

**AVALIAÇÃO DOS PRIMEIROS CEM ÓBITOS POR COVID-19 E TRANSMISSÃO  
INTRA-HOSPITALAR, UM RISCO NEGLIGENCIADO NO INÍCIO DA PANDEMIA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Programa de Pós-Graduação em INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Infectologia e Medicina Tropical.

---

Prof. Dr. Unai Tupinambás UFMG - (Orientador)

---

Profa. Dra. Júlia Fonseca de Moraes Caporali - UFMG - (Coorientadora)

---

Prof. Dr. Mateus Rodrigues Westin - UFMG

---

Profa. Dra. Silvana Spindola – UFMG

---

Profa. Dra. Helena Duani - UFMG (Suplente)

Belo Horizonte, 21 de Junho de 2022.

Aos meus pais, Caio Nelson Nogueira Napoles e Olinda Ayres Martins Napoles que tiveram que se esforçar para me ajudar, num momento difícil para todos no enfrentamento a pandemia por COVID-19. Dedico aos meus irmãos Júlio e Vivian Martins Nogueira Napoles que mesmo longe estão sempre por perto quando precisei. Aos meus amigos mais próximos e do trabalho, que foi muito variado nesse período.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores: Prof. Unai Tupinambás e Prof. Júlia Caporali, pela paciência e tempo dedicado, que muito contribuíram para a conclusão do projeto.

Aos coordenadores da Pós Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da UFMG, Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho e Vandack Alencar Nobre Junior, pelo empenho, dedicação e parceria com os alunos, sempre auxiliando da melhor forma.

À secretaria do programa, Sra. Luciene Vieira da Silva, que foi muito oportuna e de muita ajuda nas orientações dos processos de trabalho, mesmo em período atípico pode cooperar com a nossa formação.

Aos professores do mestrado, cada um colaborou com um ramo no conhecimento, como a estatística, epidemiologia e imunologia.

A parceria com o Centro De Informações Estratégicas De Vigilância Em Saúde (CIEVS), em especial a Isabela Dias Lauar, obrigada pela cooperação.

A parceria com o grupo “COVID-19 Longitudinal Investigation in Belo Horizonte Region” (COLIBRI), composto por estudantes de pós graduação e professores envolvidos em estudos na área de COVID-19, pelo estímulo e colaboração.

[...] As pandemias naturais são uma ameaça sempre presente que provavelmente só aumentará, devido à invasão humana em novos ambientes e à natureza interconectada de nossas viagens e comércio global. Há uma necessidade urgente de melhorar a preparação em todos os níveis, em vez de ser pego respondendo tarde demais [...] (UNIVERSIDADE DE CAMBRIDGE, 2021).

## RESUMO

O mundo enfrentou uma das maiores crises de saúde pública e econômica com a pandemia de COVID-19 de início em dezembro 2019 em Wuhan, China. Nenhum estudo detalhado regional no Brasil dos primeiros óbitos por COVID-19 foi realizado anteriormente. Esse estudo objetivou descrever características demográficas, clínicas e radiológicas dos primeiros 100 óbitos por COVID-19 de Belo Horizonte. Estudo transversal dos primeiros cem óbitos por COVID-19 ocorridos em BH, capital de MG. Os dados foram coletados dos prontuários médicos, de agosto/2020 a outubro/2020 utilizando uma ficha de investigação de óbitos, disponibilizada pelo Centro Informações Estratégicas Vigilância Saúde (CIEVS) de BH. Foram excluídos 7 pacientes por falta de informação para estudo, e substituídos pelo óbito seguinte. Para banco de dados e análise estatística, foram utilizados o programas Excel e SPSS Statistics for Windows and Macintosh. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o número CAAE 34103320.6.0000.5149. Os cem óbitos ocorreram em 19 hospitais, de 30 março 2020 a 19 junho 2020, sendo 47 homens e 53 mulheres. A média da idade foi  $69,3 \pm 14,8$  anos, sendo 64% entre 61 e 90 anos, e 89% maiores de 50 anos. Em relação a raça, foram 50 parda, 42 branca, e 7 preta. Observamos em média 6,5 dias entre o início dos sintomas e a internação, 15,5 dias o início dos sintomas para o óbito, e 11,3 dias de hospitalização. Encontramos em 50 desses óbitos até 4 condições de risco, e em 25 foi definido limitação de esforço terapêutico em algum momento do tratamento. Houveram 14 infecções relacionadas a assistência a saúde (IRAS) conforme critérios ANVISA e 24 possíveis IRAS (se início dos sintomas dentro de 3 a 14 dias após a internação ou alta). Um determinado hospital investigado enfrentou surto, notificado ao CIEVS, onde dos 18 óbitos encontrados no nosso estudo provenientes desse hospital, 15 foram possíveis IRAS. Os sintomas mais frequentes foram: dispneia 100%, desconforto torácico 85%, febre 77%, tosse 75%. As condições de risco mais frequentes foram: idade > 60 anos 72%, hipertensão arterial sistêmica 69%, diabetes mellitus 47%, DPOC 32% e Obesidade 24%. A radiografia de tórax (n=75) revelou 92% infiltrado intersticial, 23% consolidação, e a tomografia de tórax (n=49) 86% infiltrado vidro fosco, 35% consolidação. As complicações mais frequentes: choque séptico 98%, sepse secundária 68%, hiperglicemia 54%, insuficiência renal dialítica 49%. Chamamos atenção para a alta frequência das IRAS por COVID-19 nos primeiros cem óbitos notificados ao CIEVS de BH. Alertamos para necessidade de elevação da suspeição diagnóstica no início de surtos e epidemias, para que seja realizado diagnóstico precoce e instituição rápida de medidas preventivas.

**Palavras-chave:** COVID-19. Mortalidade. Sintomas. Complicações. Epidemiologia.

## ABSTRACT

The world faced one of the biggest public health and economic crises with the COVID-19 pandemic that began in December 2019 in Wuhan, China. No detailed regional study in Brazil of the first deaths from COVID-19 has been carried out previously. This study aimed to describe demographic, clinical and radiological characteristics of the first 100 deaths from COVID-19 in Belo Horizonte. Cross-sectional study of the first 100 deaths from COVID-19 that occurred in BH, capital of MG. Data were collected from medical records, from August/2020 to October/2020 using a death investigation form, made available by the Center for Strategic Information on Health Surveillance (CIEVS) of BH. Seven patients were excluded due to lack of sufficient information for the study, and they were replaced by the death of the following chronology. As a database and statistical analysis tool, Excel and SPSS Statistics for Windows and Macintosh were used. This study was approved by the ethics committee of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) under the number CAAE 34103320.6.0000.5149. The 100 deaths occurred in 19 hospitals, from March 30, 2020 to June 19, 2020, with 47 men and 53 women. The mean age was  $69.3 \pm 14.8$  years, with 64% of deaths between 61 and 90 years old, and 89% in people over 50 years old. Regarding race, there were 50 brown, 42 white, and 7 black. We observed an average of 6.5 days between the onset of symptoms and hospitalization, 15.5 days from the onset of symptoms to death, and 11.3 days of hospitalization. We found in 50 of these deaths up to 4 risk conditions, and in 25 patients therapeutic effort limitation was defined at some point in the treatment. There were 14 health care-related infections (HAIs) according to ANVISA criteria and 24 possible HAIs (if symptoms manifested within 3 to 14 days after admission or discharge). A certain investigated hospital faced an outbreak, notified to CIEVS, where of the 18 deaths found in our study from this hospital, 15 were possible HAIs. The most frequent symptoms were: dyspnea 100%, chest discomfort 85%, fever 77%, cough 75%. The most frequent risk conditions were: age > 60 years 72%, systemic arterial hypertension 69%, diabetes mellitus 47%, COPD 32% and obesity 24%. Chest radiography (n=75) revealed 92% interstitial infiltrate, 23% consolidation, and chest tomography (n=49) 86% ground-glass infiltrate, 35% consolidation. The most frequent complications: septic shock 98%, secondary sepsis 68%, hyperglycemia 54%, renal failure on dialysis 49%. We draw attention to the high frequency of IRAS by COVID-19 in the first 100 deaths reported to CIEVS de BH. We alert to the need to increase diagnostic suspicion at the beginning of outbreaks and epidemics, so that early diagnosis can be carried out and preventive measures can be rapidly instituted.

Keywords: COVID-19. Mortality. Symptoms. Complications. Epidemiology.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade e comorbidades em um grande estudo de registro da Europa. ....	40
Análise multivariada e risco relativo para o óbito (IC 95%) .....	40
Tabela 2 - Características dos óbitos por COVID19 em BH.....	59
Tabela 3 - Análise comparativa de variáveis em casos de IRAS e não IRAS.....	60
Tabela 4 - Principais achados dos cem primeiros óbitos por COVID-19 em Belo Horizonte Minas Gerais, Brasil. ....	66

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais grupos de medicações estudados e seus mecanismos de ação. ....	47
Quadro 2 - Medicamentos para tratamento da COVID-19 recomendados pela OMS, impacto na mortalidade e nível de evidência .....	49

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição da frequência dos cem primeiros óbitos por COVID-19 por estrato de idade e gênero.....	57
Gráfico 2 - Cor/ Raça dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH, MG- Brasil.....	58
Gráfico 3 - Principais sinais e sintomas das primeiras 100 mortes por COVID-19, em BH. MG .....	61
Gráfico 4 - Condições de risco para óbito por COVID-19.....	62
Gráfico 5 - Principais achados da Radiografia de Tórax (N=75).....	62
Gráfico 6 - Principais achados da Tomografia de Tórax (N=49).....	63
Gráfico 7 - Procedimentos invasivos nos primeiros 100 óbitos por COVID-19 em BH. ....	64
Gráfico 8 - Principais complicações observadas nos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH/MG, Brasil .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Radiology
AMB	Associação Médica Brasileira
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BEAPBH	Boletim Epidemiológico e Assistencial da Prefeitura de Belo Horizonte
CDC	Centers for Disease and Control dos Estados Unidos
CDL	Cateter de Duplo Lúmen
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde
CVC	Cateter Venoso Central
CVD	Cateter Vesical de Demora
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECDC	European Center for Disease and Control
EP	Embolia Pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
ICMR	Indian Council of Medical Research
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFR	Infection Risk Fatality (Risco de Fatalidade por Infecção)
IMC	Índice de Massa Corporal
IRAS	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
IRD	Insuficiência Renal Dialítica
IVAS	Infecção das Vias Aéreas Superiores
IVS	Índice de Vulnerabilidade de Saúde
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MERS	Middle East Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
MERSCoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus)

MG	Minas Gerais
MSD	Merck, Sharp and Dohme
NAAT	Teste de Amplificação de Ácido Nucléico
NCR	National Capital Region
NIID	National Institute of Infectious Disease
NSW	New South Wales
NVSS	Sistema Nacional de Estatísticas Vitais
OCT	Tomografia de Coerência Óptica
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PHAC	Public Health Agency of Canada
PHE	Public Health England
PTSD	Transtorno de Estresse Pós-traumático
RJ	Rio de Janeiro
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SE	Semana Epidemiológica
SP	São Paulo
TC	Tomografia Computadorizada
TEV	Tromboembolismo Venoso
TQT	Traqueostomia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPA's	Unidade Pronto Atendimento
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

## SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	17
2	INTRODUÇÃO .....	18
3	REVISÃO DA LITERATURA .....	20
3.1	Origem .....	20
3.2	Epidemiologia .....	23
3.3	Medidas preventivas.....	26
3.3.1	<i>As medidas de isolamento e o lockdown</i> .....	26
3.4	Uso de máscaras faciais.....	27
3.5	A COVID-19 e os impactos do distanciamento social.....	29
3.6	Quadro clínico da COVID-19.....	30
3.6.1	<i>Sistema cardiovascular e tromboembólico</i> .....	31
3.6.2	<i>Sistema nervoso</i> .....	33
3.6.3	<i>Sistema renal</i> .....	34
3.6.4	<i>Sistema digestivo</i> .....	35
3.6.5	<i>Sistema tegumentar</i> .....	36
3.6.7	<i>Sistema musculoesquelético</i> .....	37
3.8	Diagnóstico .....	42
3.8.1	<i>Exames laboratoriais</i> .....	43
3.8.1.1	<i>Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT)</i> .....	43
3.8.1.2	<i>Teste rápido antigênico para SARS-CoV-2</i> .....	44
3.8.1.3	<i>Testes sorológicos para SARS-CoV-2</i> .....	44
3.8.2	<i>Exames de imagem</i> .....	45
3.8.2.1	<i>Radiografias de tórax</i> .....	45
3.8.2.2	<i>TC de tórax</i> .....	45
3.9	Tratamento da COVID-19.....	47
3.9.1	<i>Novos antivirais de ação direta</i> .....	50
3.10	Reinfecção por SARS-COV-2.....	52
4	OBJETIVOS .....	53
4.1	Objetivo geral .....	53
4.2	Objetivos específicos.....	53
5	MATERIAL E MÉTODOS .....	54
5.1	Considerações éticas.....	54
5.2	Pesquisa bibliográfica .....	55
5.3	Análise estatística .....	55
5.4	Definição das variáveis do estudo: .....	55
6	RESULTADO E DISCUSSÃO.....	57
7	CONCLUSÃO .....	75
	REFERÊNCIAS .....	76

<b>APÊNDICE A- Mapa da distribuição dos primeiros 100 óbitos por COVID19 em Belo Horizonte, por endereço residencial.....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE B - Mapa da distribuição dos primeiros 100 óbitos por COVID19 nos hospitais de Belo Horizonte.....</b>	<b>101</b>

## **1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

O presente projeto foi proposto dentro do contexto do início da pandemia do SARS-COV-2 no início de 2020. A pesquisa envolveu o estudo dos primeiros cem óbitos por COVID-19 na cidade de Belo Horizonte, MG. Foi realizado uma análise descritiva dos principais aspectos demográficos, clínicos e radiológicos dos 100 primeiros pacientes que faleceram por COVID-19, confirmados por RT-PCR. Através da leitura dos prontuários médicos, foram coletadas as informações de interesse para estudo dessa nova doença respiratória viral que rapidamente se alastrava por todo o mundo e havia muito interesse em conhecer suas manifestações. O trabalho foi realizado em parceria com o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS) para investigação dos óbitos pela nova doença COVID-19 em BH. O CIEVS forneceu a lista das primeiras 100 notificações de óbitos por COVID-19, e contactou os respectivos hospitais para a liberação do acesso àqueles prontuários.

## 2 INTRODUÇÃO

O mundo enfrentou grave crise de saúde pública e econômica com a pandemia do SARS-CoV2 (COVID-19), que, em dezembro de 2019, começou em Wuhan, cidade chinesa, epicentro desta infecção. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o primeiro contágio de COVID-19, na China, ocorreu em 08 de dezembro de 2019. Em 30 de dezembro de 2019, sete pacientes foram hospitalizados no Hospital Central de Wuhan com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) decorrente da infecção pelo novo coronavírus. Em 11 de janeiro de 2020, foi anunciada a primeira morte em Wuhan. Dez dias depois, foi confirmado que a pneumonia poderia ser transmitida entre humanos e, no dia 23 de janeiro de 2020, a cidade entrou em lockdown (CAMPOS; LOURENÇO-DE-MORAES, 2020.)

O SARS-CoV-2 foi introduzido nos países do mundo inteiro via vôos internacionais e os casos de COVID-19 foram inicialmente concentrados nas áreas metropolitanas, espalhando-se para as cidades vizinhas (CANDIDO *et al.*, 2020). Em 26 de fevereiro de 2020, foi confirmado o primeiro caso de coronavírus no Brasil. O paciente era um homem de 61 anos que viajou para a Itália e foi internado no Hospital Albert Einstein em São Paulo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

A pandemia COVID-19 vem desafiando o sistema de saúde do Brasil e do mundo, evidenciando as disparidades regionais no acesso aos serviços de saúde. O estudo do *Imperial College* evidenciou desde o início da epidemia, variação geográfica e temporal nas taxas de mortalidade hospitalar por COVID-19, em 14 capitais brasileiras. Essa variação foi reflexo da capacidade no cuidado com a saúde (leitos, equipamentos e profissionais da saúde), por uma combinação de desigualdades pré-pandêmicas. Nesse estudo, foi projetado que, até 26 de julho de 2021, aproximadamente metade dos óbitos hospitalares por COVID no Brasil, poderiam ter sido evitados se as taxas de mortalidade hospitalar fossem semelhantes às observadas em Belo Horizonte (BRIZZ *et al.*, 2021).

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem sentir mialgia, congestão nasal, cefaleia, conjuntivite, odinofagia, diarreia, anosmia, ageusia, erupção na pele ou hipocromia das falanges ou dos pododactilos. Esses sintomas são geralmente leves e começam gradualmente. O reconhecimento precoce e o diagnóstico rápido são essenciais para prevenir a transmissão e fornecer cuidados de suporte (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

As formas mais graves da infecção foram associadas a fatores intrínsecos do paciente, como idade avançada, sexo masculino e doenças subjacentes, bem como a fatores virais e

ambientais. Identificar indivíduos de alto risco e prevenir sua infecção pode reduzir a mortalidade (RASHED *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2020, algumas vacinas candidatas contra COVID-19 receberam autorização para uso emergencial em alguns países. No final de janeiro de 2021, iniciaram-se as vacinações no Brasil; foram priorizados os profissionais de saúde, idosos e os portadores de comorbidades (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O início da vacinação no Brasil coincidiu com a queda do número de óbitos na população mais idosa e aumento de óbitos na população mais jovem. De acordo com dados das secretarias municipais de saúde dos estados de Minas Gerais (MG), São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ), ocorreu aumento do número de casos de COVID-19 entre a população mais jovem, bem como aumento do número de internações e óbitos nessa faixa etária (BELO HORIZONTE, 2021b). Os óbitos por COVID-19 em MG, na faixa etária de 20 a 40 anos, passaram de 1,4 por dia para 5 óbitos por dia entre março e abril de 2021 (BELO HORIZONTE, 2021b).

Por se tratar de uma doença sem acesso a um tratamento específico até o momento, com taxa de internação média de 20% entre os sintomáticos (RASHEDI *et al.*, 2020) e mortalidade geral de 4,6% no início da pandemia (WANG D. *et al.*, 2020a) e até 19% para os maiores de 70 anos de idade (WU Y. *et al.*, 2020), este estudo detalhado dos cem primeiros óbitos por COVID-19, ocorridos em Belo Horizonte, é importante para compreender a evolução da COVID-19, localmente; identificar o perfil demográfico, definir os principais sinais e sintomas, estimar o tempo de evolução da doença, identificar a população de risco para mortalidade, verificar as principais complicações e evidenciar o padrão radiológico mais frequente.

Belo Horizonte, capital de Minas Gerais, situada no sudeste do Brasil, com população estimada, em 2021, de 2.530.701 habitantes, está em quinto lugar entre as mais populosas no Brasil, com território de 331.354 km<sup>2</sup>, foi a capital brasileira com as menores taxas de mortalidade hospitalar (BRIZZ *et al.*, 2021).

As características dos primeiros cem óbitos de Belo Horizonte, objeto desta pesquisa, poderão ser comparadas com aquelas dos óbitos futuros. Isso permitirá interpretar a evolução da pandemia no aspecto clínico, bem como a eficácia da imunização da população ou o efeito das novas cepas na mortalidade da população local.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Origem

Suspeita-se que o SARS-CoV-2 e os surtos anteriores de coronavírus sejam originados de morcegos devido à recombinação frequente e à sua transmissão em humanos. Após possíveis eventos de recombinação, as evidências propõem sugerem o surgimento de uma nova espécie via hospedeiro intermediário, como civetas (*Paguma larvata*) ou pangolim e, em seguida, alcançando os humanos em um mercado de frutos do mar em Wuhan, China (SALATA *et al.*, 2019).

O SARS-CoV -2 infecta naturalmente animais mamíferos, por isso os pesquisadores acreditam que esse novo coronavírus seja o resultado de uma mutação entre vírus que provavelmente colonizaram animais silvestres vendidos vivos no mercado chinês. Alguns pesquisadores defendem que o SARS-CoV (2003) passou de morcegos para civetas e humanos, e o MERS-CoV (2012) passou de morcegos para camelos e desses para humanos. (PINNEY *et al.*, 2020).

Provavelmente a COVID-19 se espalhou mais rapidamente do que as epidemias anteriores de SARS e MERS devido a sua maior capacidade de transmissão, o que provocou maior número de casos e óbitos por todo o mundo (MOORE; OFFIT, 2021). Havia surgido um vírus mais adaptado, como ocorre na evolução natural das espécies.

Usando a ciência baseada em traços de linhagem genética para mamíferos, foram encontradas evidências sobre o papel evolutivo do coronavírus nas relações entre humanos e animais selvagens. (PANDEY *et al.*, 2020)

Mudanças em ambientes naturais podem ter muitas consequências além de doenças infecciosas, extinção de espécies e problemas de saúde climática. O aumento substancial no desmatamento de regiões ricas em espécies (por exemplo, floresta amazônica e florestas do sudeste asiático) poderão ser a causa de uma provável nova pandemia, o que poderia acontecer após grandes queimadas. Oportunidades para prevenção de surtos podem surgir da ecologia, evolução e ciência da conservação. (CAMPOS; LOURENÇO-DE-MORAES, 2020).

O mundo experimentou surtos de coronavírus em 2002-2003 com a SARS, e, em 2011, com a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Em ambos os casos, foram identificados o gênero Betacoronavirus, com origem zoonótica. O período de incubação de cerca de 4-6 dias é semelhante aos coronavírus SARS, MERS e SARS-Cov-2 (VIRLOGEUX *et al.*, 2016).

O genoma do SARS-COV2, agente causador desta doença respiratória e sistêmica, foi totalmente identificado em curto espaço de tempo. A sequência genômica de SARS-CoV-2 mostrou composição pouco distinta, de SARS-CoV e de MERS-CoV. Desde o primeiro caso relatado no final de 2019, a infecção por COVID-19 - espalhou-se para várias regiões da China e outros países, por isso a taxa de transmissão, a mortalidade e as manifestações clínicas foram identificadas rapidamente. Ao observar as semelhanças e diferenças entre o atual SARS-CoV-2 e os surtos anteriores de SARS e MERS, o atual SARS CoV-2 teve um alcance de maior proporção, maior período de duração, e acometeu mais pessoas no mundo, causando grande impacto social e econômico em quase todos os países e, conseqüentemente, graves problemas de saúde pública internacional. (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020).

A Síndrome Respiratória Aguda causada pelo SARS de 2002-2003 apresentava-se clinicamente com muita semelhança à COVID-19: febre alta, calafrios, cefaleia, mal estar, mialgia; alguns pacientes desenvolviam sintomas respiratórios no início do quadro, diarreia em alguns casos, e, após 3 a 7 dias, iniciava-se tosse e dispneia. Radiografias mostravam infiltrados e consolidações. A evolução da doença era variável e o tratamento consistia na administração de antibióticos para pneumonia atípica. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022)

Em 14 de fevereiro de 2003, foi publicado um pequeno artigo no boletim epidemiológico da OMS relatando 305 casos e cinco óbitos relacionados, ocorridos de 16 novembro 2002 a 09 de fevereiro de 2003. Em 24 de março de 2003, cientistas do Centers for Disease and Control dos Estados Unidos (CDC) - anunciaram que um novo tipo de coronavírus havia sido isolado em um paciente com SARS. Quando a doença se espalhou, quase todos os países afetados sequenciaram suas próprias versões, tais como Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Hong Kong, Singapura, China, totalizando mais de 10 genomas de SARS-CoV. Pelo menos 4 mutações foram identificadas na distinção de dois subtipos. A OMS anunciou oficialmente, em 16 abril de 2003, o SARS-CoV como agente etiológico da doença.

A propagação do SARS começou a decrescer em 12 de maio de 2003. Nessa época, as medidas preventivas surtiram efeitos em Singapura, Hong Kong, Canadá, China e entre outros mais de 20 países, totalizando 8.096 casos e 774 mortes, sendo 21,1% dos casos de profissionais da saúde. A letalidade da doença era 15% geral e 50 % de acordo com a faixa etária e foi estimada em 1% em menores de 24 anos, 6% entre 25 e 44 anos, 15% entre 45 e 64 anos, e 50% em maiores de 60 anos. Os antivirais e outros medicamentos reposicionados foram testados sem eficácia; os pacientes recebiam suporte e sintomáticos, incluindo principalmente o suporte ventilatório. A falta de tratamento específico tornou as medidas de prevenção e de controle mais

importantes, pois eram a única opção de controle. Elas basearam-se em detecção precoce e isolamento adequado.

Em março e abril de 2012 surgiram os primeiros casos da doença causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em Zarqa, Jordânia, que resultou, até 27 de março de 2014, em 206 casos confirmados com 86 mortes, taxa de mortalidade de 42%, conforme detalhado pela OMS (CENTERS FOR DISEASE AND CONTROL DOS ESTADOS UNIDOS, 2014). A idade média dos pacientes infectados era de 52 anos, com predomínio significativo de homens, numa proporção de 2 homens: 1 mulher. A maioria dos pacientes apresentava comorbidades subjacentes (76%). A comorbidade mais comum foi a doença renal crônica (13,3%), seguida por diabetes mellitus (10%), doença cardíaca (7,5%) e imunocomprometidos (3%). Quase 2/3 dos pacientes (63,4%) experimentaram doença respiratória grave. Apenas 11% dos casos relatados foram registrados como assintomáticos, embora o verdadeiro número tenha sido provavelmente maior. Algumas diferenças foram encontradas entre os primeiros casos e secundários. Os primeiros foram em indivíduos mais velhos com idade média de 58 anos e ocorreram predominantemente em homens (~ 80%); já os casos secundários ocorreram em indivíduos com idade média de 45 anos, e apenas em 58% homens. Houve também diferença na gravidade, em que 90,2% dos casos primários foram classificados como doença grave ou fatal, versus 49,5% dos casos secundários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). As manifestações clínicas foram principalmente febre, calafrios e insuficiência respiratória rapidamente progressiva, muitas vezes resultando em Síndrome Respiratória Aguda Grave, com uma minoria com sintomas gastrointestinais. (WHITE, 2014).

Os países afetados no Oriente Médio incluem o Reino de Arábia Saudita (maioria), Jordânia, Kuwait, Omã, Catar e Emirados Árabes Unidos. Casos adicionais ocorreram nos países europeus da França, Alemanha, Itália e Reino Unido, além do país africano Tunísia e, em seguida, alcançou os Estados Unidos. Todos os casos europeus, dos EUA e africanos foram importados do Oriente Médio, e são os casos secundários. Nessa época, infelizmente, todas as tentativas de terapias medicamentosas com efeito antiviral foram mal sucedidas, e o tratamento baseou-se em cuidados de suporte de vida, além das medidas de testagem e isolamento. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Em contraste com o surto de SARS de curta duração, o MERS tornou-se uma doença endêmica em muitos países ao redor do Oriente Médio sustentados por transmissão direta dos reservatórios (animais portadores assintomáticos, como camelos, civetas e morcegos) levando

a transmissão às comunidades vizinhas e infecções nosocomiais (HILGENFELD.; PEIRIS, 2013) A importação direta de MERS-CoV da Arábia Saudita à Coreia do Sul culminou em um surto de curta duração nesta última, em 2015 (WILLMAN; KOBASA; KINDRACHUK, 2019) Até setembro de 2019, havia 2.468 casos confirmados, com 851 óbitos, taxa de letalidade 34,4%, segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Em dezembro de 2019, vários pacientes de Wuhan, República Popular da China, desenvolveram pneumonia e insuficiência respiratória que lembravam aquela epidemia de SARS de 2003. No início de janeiro de 2020, um novo betacoronavírus, mais tarde denominado SARS-CoV-2, foi isolado de amostras de fluido de lavado broncoalveolar (ZHOU, P. *et al.*, 2020).

O vírus espalhou-se primeiro na China (YU X. *et al.*, 2020) e depois para vários países da Ásia até chegar ao Irã e à Itália, onde causou grandes surtos. Ficou evidente que as viagens internacionais proporcionaram a transmissão de SARS-CoV-2 (DAWOOD *et al.*, 2020).

Apesar de alguns sucessos iniciais na contenção, o SARS-CoV-2 espalhou-se na Europa e na América do Norte durante janeiro e fevereiro de 2020; na Itália no final de janeiro; no estado de Washington no início de fevereiro, e Nova York no final fevereiro (DENG *et al.*, 2020; MCNEIL JUNIOR, 2020; WOROBEY *et al.*, 2020).

No Brasil, verificou-se que houve mais de 100 introduções internacionais de vírus, com 76% das cepas brasileiras originadas da Europa entre 22 de fevereiro e 11 de março de 2020 (CANDIDO *et al.*, 2020). Desde então, o SARS-CoV-2 espalhou por todas as cidades e diversas novas variantes do SARS-CoV-2 surgiram com uma suposta vantagem de transmissão e possível escape da imunidade natural ou induzida pela vacina, causando risco de impactar a morbimortalidade da COVID-19 (KAMPS; HOFFMANN, 2021).

### **3.2 Epidemiologia**

A propagação da COVID-19 pressionou o sistema de saúde em todos os países, sobretudo nos mais vulneráveis, como o Brasil, onde vimos aumentar o desemprego e a taxa de pobreza.

A pandemia sobrecarregou o sistema de saúde nas cinco regiões do Brasil, principalmente Norte e Nordeste, que viram taxas de admissão hospitalares mais altas e maior mortalidade nos primeiros meses da pandemia. Um estudo retrospectivo no Brasil, de todos os pacientes com 20 anos ou mais com RT-PCR confirmado para COVID-19, internados em hospital e registrados no SIVEP-Gripe, banco de dados de vigilância nacional, entre 16 de

fevereiro e 15 de agosto de 2020 (semanas epidemiológicas 8–33), evidenciou diferenças regionais na mortalidade intra-hospitalar, que foram consistentes com as desigualdades regionais no acesso à qualidade de cuidados com a saúde antes da pandemia, indicando que COVID-19 afeta desproporcionalmente não apenas os mais vulneráveis, mas também os sistemas de saúde mais frágeis (RANZANI, *et al.*, 2021a).

Conforme o BEAPBH, o número de casos confirmados de COVID19 por semana epidemiológica de início de sintomas, e por regional de residência, atualizado em 09/06/2020, foi maior na região Oeste (57), seguidos de:

- a) Leste (50);
- b) Barreiro (48);
- c) Centro Sul (45);
- d) Pampulha (42);
- e) Venda Nova (42);
- f) Nordeste (39);
- g) Noroeste (36);
- h) Norte (15).

Em relação ao número de óbitos por SRAG confirmados para COVID-19 até 19/06/21, foram:

- a) 14 na região Nordeste;
- b) 13 Noroeste;
- c) 13 Leste;
- d) 12 Centro Sul;
- e) 9 Oeste;
- f) 9 Pampulha;
- g) 8 Barreiro;
- h) 7 Norte;
- i) 5 em Venda Nova (total 90). (BELO HORIZONTE, 2021c).

A partir desses dados, concluímos que, apesar de o maior número de casos terem ocorrido na região OE, essa não apresentou o maior número de óbitos, que foram registrados nas regiões NE. Um estudo ecológico, com comparação do perfil da mortalidade por causas

naturais e por COVID-19 entre março e outubro de 2020 por grupo de setores censitários de Belo Horizonte, classificados conforme o Índice de Vulnerabilidade de Saúde (IVS), apontou a maior mortalidade durante a pandemia de COVID-19 em áreas de vulnerabilidade social elevada e média, sobretudo entre os idosos (PASSOS *et al.*, 2021).

Em relação à faixa etária dos casos de SRAG confirmados para COVID19, publicados no BEAPBH, atualizados em 09/06/2020, houve apenas 1 caso em menores de 1 ano, 1 caso entre 1 e 4 anos, zero casos entre 5 e 19 anos, 42 casos entre 20 e 39 anos, 135 casos entre 40 e 59 anos e 195 casos nos maiores de 60 anos. Desse modo podemos observar que houve mais casos de SRAG confirmados para COVID-19 na população mais idosa, nesse início da pandemia. (BELO HORIZONTE, 2021c).

Globalmente, até 26 de novembro de 2021, foram notificados à OMS, 259.502.031 casos confirmados de COVID-19, desses foram 5.183.003 óbitos (coeficiente de letalidade 2%), e 3.839.816.037 doses de vacina administradas. No Brasil, nessa época, foram notificados um total de 19.797.086 casos, e 533.179 óbitos, coeficiente letalidade 2,8 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Em Belo Horizonte (BH), MG, até 26 de novembro de 2021, foram confirmados 292.493 casos de COVID-19; 284.565 casos recuperados (97% recuperados), e 7.016 óbitos, (coeficiente de letalidade 2,3). Em 30/07/2021, o número médio de transmissão por infectado (RT) em BH 0,88, e a ocupação dos leitos destinados ao tratamento de COVID-19 da rede SUS e da rede suplementar de saúde de BH, para Unidade Terapia Intensiva (UTI) 56,8%, e enfermaria 47%. (BELO HORIZONTE, 2021c). Já em 26/11/21, esses números foram RT 0,94, mostrando um discreto aumento, mas queda na ocupação de leitos, principalmente terapia intensiva (UTI 39,6% e enfermaria 46,4%), evidenciando o efeito da imunização pela vacina ou doença adquirida prévia.

Notável mudança demográfica no perfil de casos de COVID-19 foi observada no Brasil no período de janeiro a julho de 2021. Adultos jovens e de meia-idade representaram uma parcela crescente dos pacientes internados por SRAG- COVID-19 em enfermarias e UTI (TAYLOR, 2021).

O Observatório COVID-19 da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, 2021) acompanhou, desde primeira Semana Epidemiológica (SE) de 2021 até junho de 2021, esse processo, que ficou conhecido como o “rejuvenescimento” da pandemia a idade média dos pacientes hospitalizados e dos pacientes que morreram diminuiu gradativamente. Dois fatores podem ter contribuído para a mudança na dinâmica da pandemia naquele período: o aumento da circulação de novas variantes de preocupação, e o efeito da vacinação COVID-19 que

começou no Brasil em 17 de janeiro de 2021 e, inicialmente, abrangeu os grupos prioritários. Ao final de maio de 2021, a vacinação nas cidades brasileiras já atingia a maioria das faixas acima de 60 anos, pelo menos com a primeira dose (DOMINGUEZ-RAMIREZ *et al.*, 2021).

A mudança no grupo etário atingido pela pandemia pode refletir a eficácia da imunização, levando a uma retração na contribuição de idosos em casos de COVID-19 e mortes. Os casos de COVID-19 em adultos entre 20 e 59 anos que evoluíram gravemente e resultam em óbito foram mais frequentes no primeiro semestre de 2021 (GUIMARÃES *et al.*, 2021).

Em Minas Gerais, no mês de abril de 2021 foi registrada queda significativa no número de óbitos de idosos com mais de 90 anos. A análise de proporcionalidade revela que, neste mês, em MG, houve queda de 42% na proporção do número de mortes por COVID-19 entre idosos de 80 a 89 anos e de 63% entre 90 e 99 anos. No sentido oposto, os dados apontam para um aumento do número de pessoas mais jovens morrendo em decorrência da COVID-19 em Minas Gerais (BELO HORIZONTE, 2021b).

Nos dados do boletim epidemiológico da prefeitura de Belo horizonte, até 30 de julho de 2021 (BELO HORIZONTE, 2021c), MG, observa-se queda das internações por SRAG na faixa etária dos 80 anos ou mais, desde o final de janeiro de 2021, queda entre 60 a 79 anos a partir de abril 2021, mas aumento na faixa etária de 40 a 59 anos a partir de fevereiro 2021, aumento menos pronunciado na faixa etária de 20 a 39 anos. Permaneceu baixa e estável para os menores de 19 anos. Nesse período até 30 de julho de 2021 morreram mais homens do que mulheres por COVID-19 (3.369 x 2.860). Os óbitos por faixa etária de 01 de janeiro de 2021 até 30 de julho de 2021, já somavam quase três vezes em relação a 2020, na faixa etária de 20 a 39 e 40 a 59 anos. Porém esse aumento ocorreu em menor proporção para os maiores de 60 anos. Observamos que, no ano de 2021, até 30 de julho, houve um aumento no número de óbitos por SRAG em indivíduos sem comorbidades ou fator de risco, em comparação a todo o ano de 2020, mas ainda 86,2% dos óbitos por COVID-19 em BH tinham a presença de, pelo menos, um fator de risco ou comorbidade, ou seja, a presença do fator de risco parece se manter como fator contribuinte para COVID-19 grave.

### **3.3 Medidas preventivas**

#### *3.3.1 As medidas de isolamento e o lockdown*

Esta doença mostrou-se altamente contagiosa e transmitida de pessoa para pessoa em contato próximo, por via de gotículas, aerossol ou superfícies contaminadas por fômites, que se

espalham pela fala, tosse, respiração (V'KOVSKI *et al.*, 2021). A transmissão inicia-se dois dias antes do início dos sintomas, podendo acontecer também casos que não manifestam sintomas, fato que dificulta o isolamento precoce do assintomático e favorece a perpetuação de sua transmissão. Em geral, as pessoas permanecem transmissoras por 10 dias se os casos forem leves (com saturação de oxigênio no sangue maior ou igual a 94%), ou por 20 dias se os casos forem moderados a graves. As medidas de prevenção incluem: manter distanciamento físico e social, quarentena, ventilação de ambientes fechados, higiene das mãos, cobrir boca e nariz para tossir ou espirrar, manter mãos sujas longe da face, usar máscaras e tomar as vacinas produzidas em escala mundial e de amplo acesso para toda a população. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020)

Sem vacina para toda a população ou tratamento antiviral específico disponível, as ações para conter a disseminação do SARS-CoV-2 concentraram-se, inicialmente, em medidas não farmacológicas como o isolamento para casos confirmados e quarentena de pessoas expostas. Diferentemente do que foi observado em 2012 com a MERS e em 2002 com a SARS, o isolamento e a quarentena não foram suficientes para conter a disseminação do novo coronavírus. O SARS-CoV-2 apresenta alta transmissibilidade, desde o início dos sintomas, mas também a partir de casos assintomáticos de COVID-19. No trabalho de Siqueira, 2020, foi possível identificar uma alteração na tendência dos dados da COVID-19 na Espanha, com redução das taxas de mortalidade após duas ou três semanas da instituição do Lockdown por parte do governo. A literatura científica atual é assertiva quanto à importância dos reforços de distanciamento físico, principalmente na ausência de tratamentos ou vacinas eficazes. (PANDEY *et al.*, 2020; SIQUEIRA *et al.*, 2020).

### **3.4 Uso de máscaras faciais**

Devido à resistência e críticas das comunidades, principalmente pelo desconforto e custo, foram necessárias evidências sobre a eficácia do uso de máscaras faciais para prevenir a transmissão do SARS-CoV-2.

Uma revisão sistemática e meta-análise feita para investigar a eficácia do uso de máscara facial em ambiente comunitário, pesquisou nas bases de dados do MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, The Cochrane Library e pré-impressões o início até 22 de abril de 2020, e identificou 35 estudos, incluindo três ensaios clínicos randomizados (RCTs) (4.017 pacientes), 10 estudos comparativos (18.984 pacientes), 13 modelos preditivos, nove estudos experimentais de laboratório. Para reduzir as taxas de infecção, as estimativas de cluster-RCTs

foram a favor do uso de máscaras faciais vs. nenhuma máscara, mas não em níveis estatisticamente significativos (OR ajustado 0,90, IC 95% 0,78-1,05). Achados semelhantes foram relatados em estudos observacionais. Modelos matemáticos indicaram uma redução importante na mortalidade quando a cobertura da máscara da população é quase universal, independentemente da eficácia da máscara. Os níveis de eficiência de filtração da máscara foram heterogêneos, dependendo dos materiais usados (máscara cirúrgica: 45–97%). Um estudo laboratorial sugeriu uma redução da carga viral de 0,25 (IC 95% 0,09-0,67) a favor da máscara vs. sem máscara. Os resultados desta revisão sistemática e meta-análise apóiam o uso de máscaras faciais em um ambiente comunitário. (COCLITE *et al.*, 2021).

Uma segunda revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia do uso de máscaras faciais para prevenir a propagação do SARS-CoV-2, artigos relevantes foram recuperados do PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Cochrane Library e Chinese National Knowledge Infrastructure, banco de dados VIP (chinês). Um total de 6 estudos foram incluídos, envolvendo 4 países, num total de 5.178 artigos elegíveis. Em geral, o uso de máscara foi associado a um risco significativamente reduzido de infecção por COVID-19 (OR = 0,38, IC 95%: 0,21-0,69, I<sup>2</sup> = 54,1%). Para os profissionais de saúde, as máscaras mostraram ter um risco de infecção reduzido em quase 70%. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados foram robustos. (LI *et al.*, 2021).

Uma terceira revisão sistemática avaliou a eficácia das máscaras faciais cirúrgicas (não tecido) para prevenção de infecções respiratórias (MERS CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2) na população. Essa pesquisa usou bancos de dados Medline, Embase, Cinahl, The Cochrane Library, Trip. Google Scholar, Rayyan e medRxiv também foram consultados para resultados complementares. Foram incluídos três estudos: um ensaio clínico randomizado e duas revisões sistemáticas. O ensaio clínico e uma revisão sistemática indicaram benefício para o uso da máscara cirúrgica, mas uma das revisões sistemáticas não estabeleceu uma relação conclusiva. (CAMARGO *et al.*, 2020).

Em conclusão, as evidências científicas apontam para o benefício potencial das máscaras faciais de pano ou cirúrgicas na prevenção da disseminação de vírus respiratórios.

Uma revisão sistemática e meta-análise de quatro ensaios clínicos randomizados sugeriu que máscaras cirúrgicas e N95 oferecem proteção semelhante contra infecções respiratórias virais, incluindo coronavírus, em profissionais de saúde durante cuidados não geradores de aerossóis (BARTOSZK *et al.*, 2020). Outra revisão da literatura de dados relevantes do PubMed encontrou evidências científicas sugerindo que as máscaras cirúrgicas e os respiradores N95/FFP2 conferem um grau equivalente de proteção contra infecções virais transmitidas pelo

ar, e concluiu que esses respiradores faciais filtrantes, cujo uso prolongado é bastante desconfortável, e tem maior custo, seria preferido para os procedimentos geradores de aerossóis, que exigem maior proteção por um tempo menor (BARYCKA *et al.*, 2020).

### 3.5 A COVID-19 e os impactos do distanciamento social

Depois de se espalhar inicialmente na China, a pandemia rapidamente teve fortes repercussões na Ásia, Europa e no resto do mundo. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou oficialmente a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Progressivamente, a pandemia causou uma enorme quantidade de casos e mortes; em 30 de abril de 2020, havia mais de 3,1 milhões de casos confirmados e quase 250.000 mortes. Esses números saltaram para aproximadamente 21 milhões de pessoas infectadas e 755.000 mortes relatadas em 188 países até 15 de agosto de 2020. Em 27 de Abril de 2021, foram 147.539.302 casos confirmados e 3.116.444 óbitos registrados por COVID-19. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2022).

A COVID-19 afetou a vida da sociedade mundial, pois, para evitar a propagação do vírus, as pessoas foram obrigadas a fazerem *lockdown* e quarentena. O isolamento social teve sérias implicações na saúde mental, resultando em problemas psicológicos, incluindo frustração, estresse e depressão. A fim de avaliar os impactos desta pandemia nas vidas dos estudantes, foi feita uma pesquisa com 1.182 indivíduos de diferentes faixas etárias de vários institutos educacionais em Delhi, National Capital Region (NCR), Índia. Esse trabalho identificou que a COVID-19 impactou os alunos de diferentes faixas etárias, nos seguintes aspectos: tempo gasto em aulas online e autoestudo, meio usado para aprendizagem, hábitos de sono, rotina de exercícios diários e os efeitos subsequentes no peso, na vida social e na saúde mental. Essa pesquisa constatou diferentes mecanismos de enfrentamento do estresse e ansiedade, e sugere melhorar a experiência de aprendizagem, reduzindo os impactos negativos causados pela COVID-19. (PASSAVANTI *et al.*, 2021).

O surto de coronavírus espalhou-se rápido pelo mundo, provavelmente devido às grandes viagens internacionais e relativa facilidade de transmissão. Em particular, as principais formas de infecção podem ocorrer por contato direto com uma pessoa infectada e gotículas, ou por contato indireto com superfícies infectadas no ambiente. (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O isolamento social e outras medidas restritivas foram a solução adotada por muitos países para desacelerar a pandemia devido à ausência de. As consequências econômicas foram adicionadas à crise social e a dos sistemas de saúde. Vários estudos apontam uma forte

correlação entre desastres naturais e epidemias e doenças mentais como depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático. Além das graves consequências relacionadas à saúde humana e ao bem-estar individual, a pandemia COVID-19 também acarretou vários efeitos importantes que abrangem a sociedade e o meio ambiente, causando profundas modificações relacionadas à mobilidade individual e poluição ambiental. (MOORE; OFFIT, 2021).

O estudo que analisou dados sobre o impacto psicológico afetados pela pandemia COVID-19 em 1.600 indivíduos localizados em sete países (Austrália, China, Equador, Irã, Itália, Noruega e Estados Unidos), concluiu que, durante os primeiros meses da pandemia, uma porção considerável da população global parece ter sofrido as consequências psicológicas decorrentes da promulgação de medidas de bloqueio, pois a depressão, ansiedade, estresse e possíveis riscos de Transtorno de Estresse Pós-traumático (PTSD) foram diagnosticados em mais da metade dos indivíduos da amostra. Esse estudo observou alguns fatores de agravamento dos sintomas psicológicos durante uma pandemia como a COVID-19 e demonstrou a importância da intervenção a ser realizada pelas instituições de serviço e meios de comunicação, como oferecer suporte psicológico, principalmente, aos mais vulneráveis. (CHATURVEDI; VISHWAKARMA; CHATURVEDI, 2021).

### **3.6 Quadro clínico da COVID-19**

Após período médio de incubação de 5 dias (variando de 2 a 14 dias), o quadro clínico típico da infecção por COVID-19 começa com tosse seca e febre baixa (38,1-39 ° C), diminuição do olfato e paladar. Na maioria dos pacientes, a doença é leve ou moderada e os sintomas remitem dentro de uma semana e os pacientes geralmente se recuperam sem necessidade de internação. Quanto mais prolongados os sintomas, maior o risco de COVID-19 grave. O quadro clínico varia de assintomático a casos graves. (BAJEMA *et al.*, 2020; CHEN, N. *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; YANG, C. *et al.*, 2020).

De acordo com outra revisão, cerca de 40- 45% das pessoas infectadas são assintomáticas, podendo transmitir o vírus a outros por um período prolongado. Além disso, a ausência dos sintomas de COVID-19 podem não implicar necessariamente uma ausência de dano, pois as anormalidades pulmonares subclínicas são frequentes (ORAN; TOPOL, 2020).

A COVID-19 é uma infecção sistêmica com porta de entrada pela via aérea, mas está associada também a efeitos deletérios em outros sistemas orgânicos.

As manifestações extrapulmonares comuns de COVID-19 são resumidas em manifestações que podem ser agrupadas por topografia:

- a) Cardíaca:
  - cardiomiopatia, miocardite/ injúria miocárdica, arritmia, choque cardiogênico, isquemia miocárdica, cor pulmonale agudo, tromboembolismo (trombose venosa profunda- TVP, Tromboembolia pulmonar- TEP, trombose relacionada a cateter);
- b) Neurológicas:
  - cefaleia, vertigem, encefalopatia, Síndrome de Guillain Barré, ageusia, mialgia, anosmia, acidente vascular cerebral;
- c) Renal:
  - insuficiência renal aguda, proteinúria, hematúria;
- d) Gastrointestinal e hepáticas:
  - diarreia, náusea, vômitos, dor abdominal, anorexia, elevação de aminotransferases e bilirrubinas;
- e) Endócrinas:
  - hiperglicemia, cetoacidose diabética;
- f) Musculo esqueléticas:
  - mialgia, dor nas articulações, dor de cabeça e fadiga;
- g) Dermatológicas:
  - petéquias, livedo reticular, rash eritematoso, urticária, vesículas, eritema pérmio. (GUPTA *et al.*, 2020).

### 3.6.1 Sistema cardiovascular e tromboembólico

Há evidências crescentes de efeitos diretos e indiretos do SARS-CoV-2 no coração, especialmente em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes (BONOW, 2020). O SARS-CoV-2 tem o potencial de infectar cardiomiócitos, e fibroblastos por meio da via ACE2, levando à lesão miocárdica direta, mas a sequência fisiopatológica permanece não comprovada (HENDREN *et al.*, 2020). O exame post-mortem por hibridização *in situ* sugeriu que a localização mais provável do SARS-CoV-2 não está nos cardiomiócitos, mas nas células intersticiais ou macrófagos que invadem o tecido miocárdico (LINDNER *et al.*, 2020). Uma segunda hipótese para explicar a lesão miocárdica relacionada à COVID-19 centra-se no

excesso de citocinas e / ou mecanismos mediados por anticorpos. Também foi demonstrado que o receptor ACE2 é amplamente expresso nas células endoteliais e que a infecção direta por SARS-CoV-2 da célula endotelial é possível, levando à inflamação endotelial difusa. Os casos de exame post-mortem indicam uma forte disfunção vascular induzida por vírus (MENTER *et al.*, 2020). Clinicamente, a COVID-19 pode se manifestar com uma síndrome cardiovascular aguda (denominada “ACovCS”, para síndrome cardiovascular aguda COVID-19). Numerosos casos de ACovCS foram descritos não só com queixas torácicas típicas, mas também com manifestações cardiovasculares muito diversas. (BANGALORE *et al.*, 2020).

Entre 2.736 pacientes com COVID-19, admitidos em um dos cinco hospitais na cidade de Nova York que tiveram a troponina I medida dentro de 24 horas da admissão, 985 (36%) pacientes tinham concentrações elevadas. (LALA *et al.*, 2020).

Além do ACovCS, uma ampla gama de manifestações cardiovasculares é possível, incluindo insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, arritmia e miocardite. Entre 100 pacientes consecutivos com diagnóstico de infecção por COVID-19, submetidos à avaliação ecocardiográfica completa dentro de 24 horas da admissão, apenas 32% tinham um ecocardiograma normal no início do estudo (INCIARDI *et al.*, 2020). A patologia cardíaca mais comum foi dilatação e disfunção do Ventrículo Direito (VD) (observada em 39% dos pacientes), seguida de disfunção diastólica do Ventrículo Esquerdo (VE) (16%) e disfunção sistólica do VE (10%). Em outra série de casos de 54 pacientes com COVID-19 leve a moderada no Japão, bradicardia relativa também foi um achado comum (IKEUCHI *et al.*, 2020). Por outro lado, uma proporção substancial de pacientes, apesar da dor no peito, não apresentavam evidência de lesão miocárdica. Os sintomas podem ser dor puntiforme, passageira, intermitente, ou variável, mas, na maioria das vezes, do tipo pleuro-parietal. (DONG *et al.*, 2020; INCIARDI *et al.*, 2020; QIN *et al.*, 2020; SANDOVAL; JANUZZI JUNIOR; JAFFE, 2020; ZHENG *et al.*, 2020).

Anormalidades na coagulação ocorrem com frequência em pacientes com COVID-19, complicando o manejo clínico. Numerosos estudos relataram um número alto de Tromboembolismo Venoso (TEV), especialmente naqueles com COVID-19 grave. (RONCON *et al.*, 2020).

Alguns estudos encontraram embolia pulmonar com ou sem trombose venosa profunda, bem como presença de trombos recentes no plexo venoso prostático, em pacientes sem história de TEV, em pacientes com COVID-19. De acordo com uma revisão sistemática de 23 estudos, entre 7.178 pacientes com COVID-19 admitidos em enfermarias gerais e UTI, a incidência intra-hospitalar combinada de Embolia Pulmonar (EP) ou trombose pulmonar foi de 147% e

23,4%, respectivamente (RONCON *et al.*, 2020).

### 3.6.2 Sistema nervoso

A propensão neuroinvasiva foi demonstrada como uma característica comum dos coronavírus humanos. A neuroinvasão viral pode ser alcançada por várias vias, incluindo transferência trans-sináptica entre neurônios infectados, entrada pelo nervo olfatório, infecção do endotélio vascular ou migração de leucócitos através da barreira hematoencefálica (ELLUL *et al.*, 2020; ZUBAIR *et al.*, 2020). Em um estudo com 4.491 pacientes com COVID-19, hospitalizados na cidade de Nova York, 606 (13,5%) desenvolveram um novo distúrbio neurológico (FRONTERA *et al.*, 2020). Os diagnósticos mais comuns foram: encefalopatia tóxica ou metabólica (6,8%, alterações temporárias; reversíveis no estado mental na ausência de déficits neurológicos focais ou doença cerebral estrutural primária, excluindo pacientes nos quais sedativos ou outros efeitos de drogas ou hipotensão explicaram isso), convulsão (1,6%), acidente vascular cerebral (1,9%) e lesão hipóxica ou isquêmica (1,4%). Existem várias séries observacionais de características neurológicas específicas, como síndrome de Guillain-Barré (TOSCANO *et al.*, 2020), miastenia gravis (RESTIVO *et al.*, 2020) ou síndrome de Miller Fisher e polineurite cranial (GUTIERREZ-ORTIZ *et al.*, 2020). Especialmente em pacientes com COVID-19 grave, os sintomas neurológicos são comuns.

Pacientes com COVID-19 podem apresentar delírio, confusão, agitação e alteração da consciência, bem como sintomas de depressão, ansiedade e insônia (ROGERS *et al.*, 2020). Em um grande estudo de coorte retrospectivo comparando 1.916 pacientes com COVID-19 e 1.486 pacientes com influenza (com visitas ao departamento de emergência ou hospitalizações), houve 31 acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos com COVID-19, em comparação com 3 vítimas de influenza (MERKLER *et al.*, 2020). Após o ajuste para idade, sexo e raça, a probabilidade de acidente vascular cerebral foi quase 8 vezes maior naqueles acometidos de COVID-19 (odds ratio 7,6).

Em um estudo de centro único em 52 pacientes, os níveis de proteína e albumina no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) aumentaram em 38% e 23%, respectivamente (LERSY *et al.*, 2020), 40% dos pacientes exibiram um quociente de albumina elevado, sugerindo integridade da barreira hematoencefálica prejudicada. Uma banda oligoclonal IgG específica de CSF foi encontrado em cinco (11%) casos, sugerindo uma síntese intratecal de IgG, e 26 (55%) pacientes apresentavam bandas oligoclonais idênticas no soro e no LCR, porém apenas quatro (7%) pacientes apresentavam SARS-CoV-2 RT-PCR positivo no LCR. Esses dados sugerem

que, embora o SARS-CoV-2 seja capaz de se replicar em células neuronais *in vitro*, o teste do SARS-CoV-2 no LCR não é muito relevante na população em geral (DESTRAS *et al.*, 2020).

Um grande estudo desenvolvido na Europa encontrou 1.754 (n=2013) pacientes (87%) que relataram perda do olfato, enquanto 1.136 (56%) relataram disfunção do paladar. A maioria dos pacientes apresentou perda do olfato após outros sintomas gerais e otorrinolaringológicos (LECHIEN *et al.*, 2020).

Entre 263 pacientes que se apresentaram em março de 2020 em um único centro em San Diego com sintomas semelhantes aos da gripe, a perda do olfato foi encontrada em 68% dos pacientes COVID-19 (n = 59), em comparação com apenas 16% nos pacientes negativos (n = 203). Comprometimento do olfato e paladar foram independentemente e fortemente associados à positividade para SARS-CoV-2 (anosmia: odds ratio ajustado 11, IC 95%: 5-24) (MENNI *et al.*, 2020).

As manifestações oculares também são comuns (MEDURI *et al.*, 2020). Em uma série de casos da China, 12/38 pacientes (32%, mais comum em casos graves) tiveram manifestações oculares consistentes com conjuntivite, incluindo hiperemia conjuntival, quemose, epífora ou aumento de secreções. Dois pacientes tiveram resultados de PCR positivos de esfregaços conjuntivais (WU, P. *et al.*, 2020). A retina também pode ser afetada, como foi demonstrado pela Tomografia de Coerência Óptica (OCT), uma técnica de imagem não invasiva útil para demonstrar alterações retinianas subclínicas (LANI-LOUZADA *et al.*, 2020).

### 3.6.3 Sistema renal

O SARS-CoV-2 tem um tropismo além do trato respiratório, para os rins e o fígado. Os pesquisadores quantificaram a carga viral do SARS-CoV-2 em compartimentos renais precisamente definidos, obtidos com o uso de microdissecção de tecido de 6 pacientes submetidos à autópsia (PUELLES *et al.*, 2020). Três desses 6 pacientes tinham carga viral detectável de SARS-CoV-2 em todos os compartimentos renais examinados, com direcionamento preferencial de células glomerulares. O tropismo renal é uma explicação potencial dos sinais clínicos comumente relatados de lesão renal em pacientes com COVID-19, mesmo em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 não graves (ZHOU, F. *et al.*, 2020).

Dados recentes indicam que o envolvimento renal é mais frequente do que o descrito nos estudos iniciais (GABARRE *et al.*, 2020). Dos primeiros 1000 pacientes que se apresentaram na New York-Presbyterian, Columbia University, 236 foram admitidos ou transferidos para unidades de terapia intensiva (ARGENZIANO *et al.*, 2020). Destes, 78,0%

(184/236) desenvolveram lesão renal aguda e 35,2% (83/236) necessitaram de diálise. Concomitantemente, 13,8% de todos os pacientes e 35,2% dos pacientes em unidades de terapia intensiva necessitaram de diálise hospitalar, levando à escassez de equipamentos necessários para diálise e terapia de substituição renal contínua. Nos últimos meses, foram publicados alguns relatos de casos de glomerulopatia semelhantes aos observados durante a epidemia de HIV. Todos esses casos foram em pacientes de etnia africana (VELEZ; CAZA; LARSEN, 2020).

#### 3.6.4 Sistema digestivo

Experimentos celulares mostraram que o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são capazes de infectar enterócitos (LAMERS *et al.*, 2020). A replicação ativa foi demonstrada tanto em células intestinais de morcegos quanto em humanos (ZHOU, P. *et al.*, 2020; EFFENBERGER *et al.*, 2020). Esses achados explicam por que os sintomas gastrointestinais são observados em um subconjunto de pacientes e por que o RNA viral pode ser encontrado em swabs retais, mesmo após o teste nasofaríngeo ter se tornado negativo. Em pacientes com diarreia, o RNA viral foi detectado com maior frequência nas fezes (CHEUNG *et al.*, 2020). Nos primeiros estudos chineses, entretanto, os sintomas gastrointestinais raramente eram vistos. Em uma meta-análise de 60 estudos iniciais envolvendo 4.243 pacientes, a prevalência combinada de sintomas gastrointestinais foi de 18% (IC de 95%, 12% -25%); a prevalência foi menor em estudos na China do que em outros países. Assim como acontece com os sintomas otorrinolaringológicos, não está claro se essa diferença reflete variação geográfica ou relato diferencial. Entre os primeiros 393 pacientes consecutivos que foram admitidos em dois hospitais na cidade de Nova York, diarreia (24%) e náuseas e vômitos (19%) foram relativamente frequentes (GOYAL *et al.*, 2020). Entre 18.605 pacientes internados em hospitais do Reino Unido, 29% de todos os pacientes reclamaram de sintomas entéricos na admissão, principalmente em associação com sintomas respiratórios; no entanto, 4% de todos os pacientes descreveram apenas sintomas entéricos (DOCHERTY *et al.*, 2020). A alta expressão de receptores ACE 2 ao longo do revestimento epitelial do intestino que atuam como receptores de células hospedeiras para SARS-CoV-2 poderia explicar tais sintomas (EL MOHEB *et al.*, 2020).

Um dos maiores estudos que avaliou a lesão hepática em 2.273 pacientes positivos para SARS-CoV-2, encontrou 45% de lesão hepática leve, 21% moderada e 6,4% grave. Em outra meta-análise de 9 estudos com um total de 2115 pacientes, os pacientes com COVID-19 com

lesão hepática apresentavam um risco aumentado de gravidade (OR 2,57) e mortalidade (1,66).

### 3.6.5 Sistema tegumentar

Numerosos estudos relataram manifestações cutâneas observadas no contexto da COVID-19. O fenômeno mais proeminente, os chamados “dedos do pé COVID”, são lesões semelhantes a frieiras que ocorrem principalmente nas áreas acrais. Essas lesões podem ser dolorosas (às vezes coceira, ou assintomáticas) e podem representar o único sintoma ou manifestação tardia. Especula-se que as lesões sejam causadas por inflamação nas paredes dos vasos sanguíneos ou por pequenos micro-coágulos no sangue. No entanto ainda não se sabe se os “dedos dos pés COVID” representam um distúrbio de coagulação ou uma reação de hipersensibilidade (GALVÁN CASAS *et al.*, 2020; MANALO. *et al.*, 2020; RECALCATI, 2020).

Os principais estudos descrevem dois padrões de lesões acroisquêmicas agudas que podem se sobrepor (FERNANDEZ-NIETO *et al.*, 2020). O padrão “frieira” estava presente em 95 pacientes (72,0%), é caracterizada por máculas, placas e nódulos de cor vermelha a violeta, geralmente nas faces distais dos dedos dos pés e das mãos. O padrão eritema multiforme estava presente em 37 pacientes (28,0%). Cinco lesões cutâneas clínicas são descritas (GALVÁN CASAS *et al.*, 2020):

- a) áreas acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudo-frieira) (19%);
- b) outras erupções vesiculares (9%);
- c) lesões urticariformes (19%);
- d) erupções maculopapulares (47%) e livedo ou necrose (6%).

As erupções vesiculares aparecem no início do curso da doença (15% antes de outros sintomas). O padrão pseudo-frieira frequentemente aparece tarde na evolução da doença COVID-19 (59% após outros sintomas). Em uma série de casos em 22 pacientes adultos com lesões semelhantes à varicela (MARZANO *et al.*, 2020), as características típicas foram envolvimento constante do tronco, geralmente distribuição dispersa e prurido leve ou ausente, o último estando em linha com a maioria dos exantemas virais, mas não como a varicela verdadeira. As lesões geralmente apareceram 3 dias após os sintomas sistêmicos e desapareceram no oitavo dia. Foram relatados casos de úlceras associadas a COVID-19 na cavidade oral, com dor, gengivite descamativa e bolhas (CARRERAS-PRESAS *et al.*, 2020).

### 3.6.6 Sistema musculoesquelético

O conjunto de sintomas musculoesqueléticos inclui mialgia, dor nas articulações, dor de cabeça e fadiga. Esses são sintomas frequentes, ocorrendo cada um em 15 a 40% dos pacientes (ARGENZIANO *et al.*, 2020; DOCHERTY *et al.*, 2020, GUAN *et al.*, 2020a). Embora subjetivamente muito perturbadores e às vezes mais importantes na percepção do paciente, esses sintomas não predizem sobre a gravidade do quadro. No entanto são frequentemente esquecidos na prática clínica, e a cefaleia merece atenção especial. De acordo com uma revisão recente (BOLAY; GÜL; BAYKAN, 2020), a cefaleia é observada em 11-34% dos pacientes com COVID-19 hospitalizados, ocorrendo em 6-10% como o sintoma de apresentação inicial. As características significativas são cefaleia bilateral moderada a severa com qualidade pulsante ou premente na região temporoparietal, frente ou periorbital. As características mais marcantes são o início súbito a gradual da cefaleia e a resposta insatisfatória aos analgésicos comuns. Os possíveis mecanismos fisiopatológicos incluem a ativação das terminações do nervo trigêmeo periférico pelo SARS-CoV-2 diretamente ou por meio da vasculopatia e ou aumento de citocinas pró-inflamatórias circulantes e hipóxia.

Essa infinidade de sintomas indica claramente que a COVID-19 é uma doença complexa, que não consiste apenas em infecção respiratória. Muitos sintomas são inespecíficos de modo que o diagnóstico diferencial abrange outras possibilidades, sendo facilitado pela epidemiologia clínica.

### **3.7 Condições de risco para COVID-19 grave e perfil dos óbitos por COVID-19 no início da pandemia.**

A COVID-19 causou um impacto social e econômico global sem precedentes e um elevado número de mortes. Muitos fatores de risco para COVID-19 grave foram identificados, incluindo idade avançada, sexo masculino, comorbidades subjacentes, como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças pulmonares crônicas, doenças cardíacas, hepáticas e renais, tumores e imunodeficiências. O desenvolvimento de uma tempestade de citocinas e padrões de acometimento extensos de tomografia computadorizada de tórax são indicadores de uma doença grave. Além disso, foi relatado que a progressão individual é influenciada pelo status socioeconômico, dieta, estilo de vida, diferenças geográficas, carga viral de exposição, início do tratamento e qualidade dos cuidados de saúde (GAO *et al.*, 2020).

Residentes de instituições de cuidados de longa permanência representam menos de 1% da população dos EUA, mas representam mais de 35% de todos os óbitos por COVID-19. (ABRAMS *et al.*, 2020; FISMAN *et al.*, 2020; BROWN; JONES; DANEMAN, 2020; GRABOWSK; MOR, 2020; YI *et al.*, 2020).

Desde o início da epidemia, a idade avançada foi identificada como um importante fator de risco para a gravidade da doença (GUAN *et al.*, 2020b; HUANG *et al.*, 2020). Em Wuhan, havia uma associação considerável da idade nas infecções sintomáticas e riscos de desfecho desfavoráveis (WU Y. *et al.*, 2020). O relatório resumido do CDC chinês encontrou uma taxa de mortalidade geral de 2,3%, representando 1.023 entre 44.672 casos confirmados (WU Z. *et al.*, 2020). Existem dados de estimativas por sorologia de que o Risco de Fatalidade por Infecção (IFR) por faixa etária é verdadeiro. Depois de contabilizar a demografia e a soroprevalência específica para a idade, o IFR foi de 0,0092% (IC de 95% 0,0042–0,016) para indivíduos de 20–49 anos, 0,14% (0,096–0,19) para aqueles de 50 anos 64 anos, mas 5,6% (4,3-7,4) para aqueles com 65 anos ou mais (PEREZ-SAEZ *et al.*, 2020).

Lesão endotelial severa como observada em pacientes criticamente enfermos (ACKERMANN *et al.*, 2020) e endoteliopatia é parte essencial da resposta patológica à COVID-19 grave, levando à insuficiência respiratória, à disfunção de múltiplos órgãos e à trombose (GOSHUA *et al.*, 2020). As células endoteliais circulantes são um marcador de lesão endotelial em COVID-19 grave (GUERVILLY *et al.*, 2020) e há um efeito citotóxico direto e rápido do plasma coletado de pacientes gravemente enfermos em células endoteliais vasculares (RAUCH *et al.*, 2020). Uma hipótese é que as células inflamatórias pré-existentes, incluindo populações senescentes e adipócitos, criam o fenótipo de inflamação que amplifica eventos inflamatórios subsequentes. Além disso, pode ser que as alterações associadas à idade nas células T tenham um papel na imunopatologia (AKBAR; GILROY, 2020). Há evidências crescentes de que a coordenação das respostas específicas do antígeno SARS-CoV-2 é interrompida em indivíduos mais velhos. A escassez de células T nativas também foi associada ao envelhecimento e a desfechos ruins da doença (RYDYZNSKI MODERBACHER *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que a COVID-19 não afeta todos os grupos populacionais igualmente; o risco de COVID-19 grave aumenta à medida que aumenta o número de condições médicas subjacentes em um indivíduo (DE GIORGI *et al.*, 2020; DOMINGUEZ-RAMIREZ *et al.*, 2020; GLEASON *et al.*, 2021; HARRISON *et al.*, 2020; MAKARY, 2020; ROSENTHAL *et al.*, 2020; TURK *et al.*, 2020). Além disso, os dados também mostraram que, em comparação com pessoas brancas não hispânicas, membros de certos grupos de minorias raciais e étnicas

faleceram de COVID-19 em idades mais jovens (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020). Com base em dados de mortalidade do Sistema Nacional de Estatísticas Vitais (NVSS) do CDC, estima-se que 299.028 mortes em excesso ocorreram do final de janeiro a 3 de outubro de 2020 nos Estados Unidos, com 198.081 (66%) mortes em excesso atribuídas direta e indiretamente à COVID-19. Os maiores aumentos percentuais na mortalidade ocorreram entre adultos de 25-44 anos e entre hispânicos ou latinos. (ROSSEN *et al.*, 2020) Algumas condições que afetam os ambientes onde as pessoas vivem (ou seja, determinantes sociais de saúde, como vizinhança e ambiente físico, moradia, ocupação, educação, segurança alimentar, acesso à saúde e estabilidade econômica) podem influenciar o risco para desfechos mais graves da COVID-19.

A idade avançada está associada a mais comorbidades, imunossenescência e níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias. A discrepância de gravidade de COVID-19 entre pacientes masculinos e femininos pode ser atribuída às diferenças nos hormônios sexuais envolvidos em processos inflamatórios, e ao estilo de vida. (GAO *et al.*, 2020). Na Itália, por exemplo, o sexo masculino foi um fator de risco independente associado à mortalidade na UTI com uma razão de risco de 1,57 (GRASSELLI *et al.*, 2020). Usando uma plataforma de análise de saúde que abrangeu 40% dos pacientes na Inglaterra, a morte por COVID-19 foi relacionada ao sexo masculino, com razão de risco 1,59 (IC de 95% 1,53-1,65) (WILLIAMSON *et al.*, 2020). O maior estudo de registro até agora, com dados demográficos detalhados e outros fatores clínicos, é mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1 - Idade e comorbidades em um grande estudo de registro da Europa. Análise multivariada e risco relativo para o óbito (IC 95%)**

<b>Faixa etária</b>	<b>Risco Relativo para Óbitos na EU, n= 15.194</b>
Idade 50- 59 anos x < 50 anos	RR= 2,63 (2,06-3,35)
Idade 60- 69 anos x < 50 anos	RR 4,99 (3,99-6,25)
Idade 70- 79 anos x < 50 anos	RR= 8,51 (6,85-10,57)
Idade > 80 anos x < 50 anos	RR= 11,09 (8,93-13,55)
Mulher	0,81 (0,75- 0,86)
Doença cardíaca crônica	1,16 (1,08-1,24)
Doença pulmonar crônica	1,17 (1,09-1,27)
Doença renal crônica	1,28 (1,18-1,39)
DM	1,06 (0,99- 1,14)
Obesidade	1,33 (1,19-1,49)
Doença Neurológica crônica	1,18 (1,06- 1,29)
Demência	1,40 (1,28-1,52)
Malignidade	1,13 (1,02-1,24)
Doença moderada/severa hepática	1,51 (1,21-1,88)

**Fonte: Adaptado de Dochert *et al.* (2020).**

Há algumas evidências de que há diferenças específicas por sexo nas características clínicas e no prognóstico e que a presença de comorbidades tem menos impacto em mulheres (MENG *et al.*, 2020) Especula-se que a maior vulnerabilidade em homens se deve à presença de inflamação sistêmica subclínica, sistema imunológico, regulação negativa da ECA2 e envelhecimento biológico acelerado (BONAFÈ *et al.*, 2020).

Vários estudos descobriram que a obesidade é um fator de risco importante (GOYAL *et al.*, 2020). Entre os primeiros 393 pacientes consecutivos que foram admitidos em dois hospitais na cidade de Nova York, os pacientes obesos eram mais propensos a necessitar de ventilação mecânica. Entre 10.861 pacientes com COVID -19 em hospitais do sistema Northwell Health durante março e abril, as classes II e III de baixo peso e obesidade foram estatisticamente associadas à morte (OR = 1,25- 1,61). No entanto, uma vez ventilados mecanicamente, todos os pacientes, independentemente do Índice de Massa Corporal (IMC), tiveram chances semelhantes de morte (KIM T. *et al.* 2020). A obesidade também foi um fator de risco importante na França (CAUSSY *et al.*, 2020), Cingapura e nos EUA, especialmente em

pacientes mais jovens (ANDERSON *et al.*, 2020; ONG *et al.*, 2020). De 3.222 adultos jovens (idade de 18 a 34 anos) hospitalizados por COVID-19 nos EUA, 684 (21%) necessitaram de cuidados intensivos e 88 pacientes (2,7%) morreram. Obesidade grau III e hipertensão foram associadas a um maior risco de morte ou ventilação mecânica. É importante ressaltar que os jovens adultos de 18 a 34 anos com múltiplos fatores de risco (obesidade grau III, hipertensão e diabetes) enfrentaram riscos semelhantes aos de 8.862 adultos de meia-idade (35-64 anos) sem essas condições (CUNNINGHAM *et al.*, 2020). Uma revisão do início da pandemia descreveu algumas hipóteses a respeito dos impactos deletérios da obesidade no curso de COVID-19, resumindo o conhecimento atual sobre os mecanismos subjacentes:

- a) aumento de citocinas inflamatórias (potencializam a resposta inflamatória);
- b) redução da secreção de adiponectina (abundante no endotélio pulmonar);
- c) aumento na circulação de componentes do complemento;
- d) resistência sistêmica à insulina (associada à disfunção endotelial e com aumento do inibidor 1 do ativador do plasminogênio);
- e) lípido ectópico depositado em pneumócitos tipo 2 (predispondo prejuízo ao pulmão) (LOCKHART; O'RAHILLY, 2020).

Além da idade avançada e da obesidade, muitos fatores de risco para doenças graves e mortalidade foram avaliados na atual pandemia. Os primeiros estudos na China descobriram que comorbidades como hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes estavam associadas a doenças graves e morte (GUAN *et al.*, 2020a).

Entre 1590 pacientes hospitalizados da China, após ajuste para idade e tabagismo, DPOC (razão de risco, 2,7), diabetes (1,6), hipertensão (1,6) e malignidade (3,5) foram fatores de risco piores desfechos clínicos (GUAN *et al.*, 2020b).

Entre 1150 adultos admitidos em dois hospitais de Nova York com COVID-19 em março, idade avançada, doença cardíaca crônica (HR ajustado 1,76) e doença pulmonar crônica (2,94) foram independentemente associados com mortalidade intra-hospitalar (CUMMINGS *et al.*, 2020).

Há evidências crescentes de que fatores sociodemográficos desempenham um papel prognóstico relevante. Por exemplo, em uma grande coorte de 3.481 pacientes em Louisiana, EUA, seguro público (Medicare ou Medicaid), residência em uma área de baixa renda e obesidade foram associados a maiores chances de internação hospitalar (PRICE-HAYWOOD *et al.*, 2020). Uma investigação cuidadosa da epidemia de Nova York revelou que o Bronx, que

tem a maior proporção de minorias raciais e étnicas, a maioria das pessoas que vivem na pobreza e os níveis educacionais mais baixos, tiveram taxas mais altas (quase duas vezes) de hospitalização e morte relacionada a COVID-19 do que os outros 4 bairros de Nova York: Brooklyn, Manhattan, Queens e Staten Island (WADHERA *et al.*, 2020). Tomados em conjunto, grandes estudos de registro encontraram taxas de risco ligeiramente elevadas de mortalidade para múltiplas comorbidades.

Em um grande estudo da Itália, os pacientes com COVID-19 tiveram uma prevalência mais alta de condições e doenças cardiovasculares (hipertensão, doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca e doença renal crônica). A incidência também aumentou naqueles com hospitalizações anteriores, por doenças cardiovasculares ou não cardiovasculares (MANCIA *et al.*, 2020). Um grande estudo na Europa encontrou algumas evidências de fatores sociodemográficos potenciais associados a um teste para COVID-19 positivo, incluindo privação, densidade populacional, etnia e doença renal crônica (LUSIGNAN *et al.*, 2020). Pacientes com comorbidades podem ter maior probabilidade de se apresentarem para avaliação hospitalar e serem selecionados para realizarem o teste SARS-CoV-2. Dado o elevado número de surtos nosocomiais, eles também podem apresentar maior risco de contraírem a infecção.

Fatores virais e ambientais, como aglomeração, baixa escolaridade, profissionais de saúde e ventilação insuficiente, são fatores de risco importantes para a infecção. A forma mais grave da doença foi observada principalmente em idosos, sexo masculino e pessoas com comorbidades. Identificar os indivíduos de alto risco e prevenir sua infecção pode reduzir a mortalidade. (RASHEDI *et al.*, 2020).

### **3.8 Diagnóstico**

Pacientes com sintomas clínicos sugestivos de COVID-19 devem ser testados para confirmação da infecção, a fim de se submeterem ao isolamento domiciliar, evitando, assim, a disseminação da doença. Para os pacientes internados em uma unidade de saúde, as medidas de controle de infecção devem ser implementadas assim que houver suspeita de COVID-19.

Não há sintomas clínicos específicos para COVID-19 em relação a outras infecções respiratórias (STRUYF *et al.*, 2020), ou seja, nenhum sinal ou sintoma estabelece definitivamente o diagnóstico de COVID-19 sem exame laboratorial específico. No entanto alguns sintomas parecem apontar para maior suspeita clínica (COHEN *et al.*, 2020; MAKARONIDIS *et al.*, 2020; TOSTMANN *et al.*, 2020), como a perda do paladar, ou olfato, diarreia, lesões parecidas com pênios de início recente e dispneia vários dias após o início dos

sintomas foram mais fortemente associados a um teste para SARS-CoV-2 positivo (AKINBAMI *et al.*, 2020; DAWSON *et al.*, 2021; TOSTMANN *et al.*, 2020).

### **3.8.1 Exames laboratoriais**

#### **3.8.1.1 Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT)**

O Teste de Amplificação de Ácido Nucléico (NAAT), mais comumente utilizado o ensaio de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), para detectar RNA de SARS-CoV-2 do trato respiratório superior, é o teste de diagnóstico inicial preferido para COVID-19 (PATEL; JERNIGAN, 2020). Os testes rápidos de RT-PCR parecem ter um desempenho semelhante ao NAAT, mas os testes isotérmicos rápidos podem ser menos sensíveis (HANSON *et al.*, 2020).

Os valores preditivos e precisão dos NAATs SARS-CoV-2 não foram avaliados sistematicamente, mas são testes altamente específicos (LIEBERMAN *et al.*, 2020; NALLA *et al.*, 2020) e apresentam alta sensibilidade, mas seu desempenho clínico é variável. As taxas de falso-negativo variaram de menos de 5% a 40%, embora estimativas limitadas, talvez por não haver padrão ouro para comparação (LONG *et al.*, 2020; WEISSLEDER *et al.*, 2020). Por exemplo, em um estudo de 51 pacientes na China com febre ou sintomas respiratórios agudos, 15 pacientes (29%) tiveram um teste inicial negativo, e foram posteriormente diagnosticados por testes em série (FANG Y. *et al.*, 2020). Em um estudo semelhante com 70 pacientes em Cingapura, o teste nasofaríngeo inicial foi negativo em 8 pacientes (11%) (LEE *et al.*, 2020).

Taxas mais baixas de falso-negativo também foram encontradas, como no estudo dos Estados Unidos, onde 626 pacientes tiveram um teste de RT-PCR nasofaríngeo repetido dentro de setedias de um teste inicial negativo, apenas 3,5% dos testes repetidos foram positivos (LONG *et al.*, 2020).

A sensibilidade do teste varia com o tipo e a qualidade da amostra, além do tempo de duração da doença no momento da coleta. As amostras do trato respiratório inferior podem ter cargas virais mais altas e têm maior probabilidade de produzir testes positivos do que as amostras do trato respiratório superior (WANG W. *et al.*, 2020; YU F. *et al.*, 2020). Em um estudo com 205 pacientes com COVID-19, as taxas mais altas de testes positivos foram por lavagem broncoalveolar (95%, 14 de 15 amostras) e expectoração (72%, 72 de 104 amostras), em comparação com o esfregaço orofaríngeo (32%, 126 de 398 amostras) (WANG W. *et al.*, 2020).

Entre as amostras do trato respiratório superior, as amostras nasofaríngeas, nasais e de saliva têm sensibilidade similarmente alta, enquanto a sensibilidade das amostras de esfregaços orofaríngeas é menor (HANSON *et al.*, 2020; THE COVID-19...2020; WANG W. *et al.*, 2020). Como evidenciado em estudo no qual 117 pares de amostras nasofaríngeas e orofaríngeas em 12 pacientes testados simultaneamente, a amostra nasofaríngea testou positivo em 66% em comparação com 34 % da amostra orofaríngea (THE COVID-19..., 2020). No entanto outros estudos não identificaram níveis mais elevados de RNA viral na nasofaringe em comparação com as amostras orofaríngeas (WÖLFEL *et al.*, 2020).

### 3.8.1.2 Teste rápido antigênico para SARS-CoV-2

Em países onde o acesso ao NAAT é limitado, o teste de antígeno pode ser o teste inicial, mas a sensibilidade dele é menor do que dos NAATs; assim um teste negativo de antígeno pode necessitar de outro confirmatório. Revisões sistemáticas de estudos que avaliam o desempenho do teste de antígeno indicam especificidade muito alta, mas com sensibilidade geralmente menor do que o NAAT (HANSON *et al.*, 2021).

Em uma revisão sistemática de março de 2021 de 48 estudos, nos quais 58 testes de antígeno foram avaliados em amostras com resultados conhecidos de SARS-CoV-2 NAAT, a sensibilidade foi altamente variável (0 a 100%). A sensibilidade média foi maior entre os sintomáticos do que entre os assintomáticos (72% x 58%) e foi maior durante a primeira semana após o início dos sintomas, em comparação com a segunda semana (78% x 51%). A sensibilidade também foi maior nas amostras com nível de RNA viral mais alto (95% x 41% abaixo e acima de um limite). A especificidade média foi de 99,6% no geral (DINNES *et al.*, 2021).

### 3.8.1.3 Testes sorológicos para SARS-CoV-2

Os testes sorológicos detectam anticorpos para SARS-CoV-2 no sangue, e devem ser validados adequadamente para identificar pacientes que já melhoraram da infecção, ou pacientes com infecção atual e sintomas prolongados. Esses testes são mais frequentemente positivos após os primeiros 14 dias da infecção e, por isso, têm utilidade limitada para diagnóstico e manejo clínico do quadro agudo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020; CHENG, M. *et al.*, 2020; FANG; NACCACHE; GRENINGER 2020).

A realização da sorologia, após três a quatro semanas do início dos sintomas, otimiza a precisão do teste, uma vez que a sensibilidade após a quinta semana é incerta (HANSEN *et al.*, 2020).

É recomendado pelo Infectious Diseases Society of America (IDSA) a utilização de anticorpos IgG ou testes de anticorpos totais no lugar de testes de anticorpos IgM, IgA ou de diferenciação IgM / IgG, devido a maior precisão (HANSEN *et al.*, 2020). Se um teste sorológico para identificar infecção anterior for realizado em indivíduo vacinado com proteína spike do SARS-CoV-2, um teste que detecta anticorpos para antígenos diferentes dessa proteína deve ser utilizado.

### **3.8.2 Exames de imagem**

#### **3.8.2.1 Radiografias de tórax**

As radiografias (RX) de tórax podem ser normais no início da infecção por SARS-CoV-2, ou em quadros clínicos leves. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022) Em um estudo retrospectivo de 64 pacientes em Hong Kong com COVID-19 documentado, 20% não apresentaram nenhuma anormalidade no RX de tórax em qualquer momento durante a doença. Os achados anormais mais comuns foram consolidação e opacidades em vidro fosco, com distribuições bilaterais, periféricas e inferiores; o envolvimento pulmonar aumentou no curso da doença, com um pico de gravidade em 10 a 12 dias após o início dos sintomas (WONG *et al.*, 2020).

Pneumotórax espontâneo também foi descrito, embora seja relativamente incomum (MARTINELLI *et al.*, 2020; MIRÓ *et al.*, 2021). Em uma revisão retrospectiva de mais de 70.000 pacientes com COVID-19 avaliados em departamentos de emergência em toda a Espanha, o pneumotórax espontâneo foi identificado em 40 pacientes (0,56 por cento). (MIRÓ *et al.*, 2021).

#### **3.8.2.2 TC de tórax**

Embora a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax possa ser mais sensível do que a radiografia de tórax e alguns achados de TC de tórax possam ser característicos de COVID-19, nenhum achado pode excluir completamente a possibilidade de COVID-19, nem mesmo ser

patognomônico da doença. Nos Estados Unidos, o American College of Radiology (ACR) recomenda não usar TC de tórax para rastreamento ou diagnóstico de COVID-19 e recomenda reservá-la para pacientes hospitalizados quando necessário para tratamento (ACR RECOMMENDATIONS, 2020). Por sua vez, a *Radiological Society of North America* categorizou os achados da TC para rastreio da COVID-19 como típicos, indeterminados ou atípicos para COVID-19 (SIMPSON *et al.*, 2020).

A TC de tórax em pacientes com COVID-19 mais comumente demonstra opacificação em vidro fosco com ou sem consolidação, consistente com pneumonia viral (SHI, H. *et al.*, 2020; ZHAO, W. *et al.*, 2020; OJHA *et al.*, 2020). Como exemplo, em uma revisão sistemática de estudos que avaliam os achados da TC de tórax em mais de 2.700 pacientes com COVID-19, as seguintes anormalidades foram observadas: opacificações em vidro fosco 83%, opacificações em vidro fosco e consolidação mista 58%, espessamento pleural adjacente 52%, espessamento do septo interlobular 48%, broncogramas aéreos 46%. Outros achados menos comuns foram um padrão de pavimentação em mosaico (opacificações em vidro fosco com espessamento septal sobreposto), bronquiectasia, derrame pleural, derrame pericárdico e linfadenopatia (BAO *et al.*, 2020).

As anormalidades na TC de tórax em COVID-19 são frequentemente bilaterais, têm uma distribuição periférica e envolvem os lobos inferiores. Embora esses achados sejam comuns na COVID-19, eles não são exclusivos e são frequentemente vistos em outras pneumonias virais (ALTMAYER *et al.*, 2020; ISLAM *et al.*, 2020). Um estudo com 1.014 pacientes em Wuhan que foram submetidos a exames RT-PCR e TC de tórax para avaliação de COVID-19, uma TC de tórax "positiva" para COVID-19 (conforme determinado por um consenso de dois radiologistas) teve uma sensibilidade de 97%, no entanto a especificidade foi de apenas 25% (AI *et al.*, 2020). A baixa especificidade pode estar relacionada a outras etiologias causando achados tomográficos semelhantes.

Em outro estudo que comparou tomografias computadorizadas de tórax de 219 pacientes com COVID-19 na China e 205 pacientes com outras causas de pneumonia viral nos Estados Unidos, os casos de COVID-19 eram mais propensos a ter uma distribuição periférica (80% versus 57%), opacidades de vidro fosco (91% versus 68%), opacidades reticulares finas (56% versus 22%), espessamento vascular (59% versus 22%) e sinal do halo reverso (11% versus 1%), mas menos probabilidade de distribuição central e periférica (14% versus 35%), broncograma aéreo (14 versus 23%), espessamento pleural (15 versus 33%), derrame pleural (4 versus 39%) e linfadenopatia (2,7 versus 10%) (BLAIZE *et al.*, 2020).

Tal como acontece com as radiografias de tórax, a TC de tórax pode ser normal no início dos sintomas, com maior probabilidade de desenvolver anormalidades ao longo do curso da doença (BERNHEIM *et al.*, 2020; PAN *et al.*, 2020). No entanto as anormalidades da TC de tórax também foram identificadas em pacientes antes do desenvolvimento dos sintomas e mesmo antes da detecção de RNA viral em amostras do trato respiratório superior (SHI, H. *et al.*, 2020; XIE *et al.*, 2020). Após a melhora clínica, a resolução das anormalidades radiográficas pode ser posterior à melhora da febre e hipóxia (HAN *et al.*, 2020).

### 3.9 Tratamento da COVID-19

O manejo clínico inclui a implementação de medidas de prevenção e controle da infecção, como a testagem e o isolamento dos infectados, além do manejo dos sintomas e das complicações.

Diferentes abordagens terapêuticas, como antivirais que inibem sistemas enzimáticos de entrada do SARS-CoV-2 na célula, e terapias imunológicas, incluindo plasma convalescente e anticorpos monoclonais, foram avaliadas. Alguns moduladores imunológicos podem fortalecer o sistema imunológico, outros reduzem a tempestade de citocinas e os danos pulmonares nos casos graves. Quadro 1.

**Quadro 1 - Principais grupos de medicações estudados e seus mecanismos de ação.**

Inibidores da síntese de RNA viral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibidores RdRp: Remdesivir, Favipiravir, sofosbuvir</li> <li>• Inibidores de Protease: Lopinavir/ Ritonavir</li> </ul>
Outros agentes anti- virais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• APN1, camostat, umifenovir, Hidroxicloroquina/</li> <li>• Cloroquina,</li> </ul>
Anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorpo Monoclonal: Bamlanivimab, elsevimab, casirivimab/ imdevimab</li> <li>• Plasma convalescente</li> </ul>
Imunomoduladores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteróides: Dexametasona, hidrocortisona</li> <li>• Interferons: IFN-a2b , IFN-β</li> <li>• Inibidores JAK: Baricitinib, Ruxolitinib</li> <li>• Terapias anti-complemento e bloqueadores de citocinas:</li> <li>• Anakira, canakinumab, infliximab, mavrilimumab, tocilizumab, siltuximab, sarilumab, vilobelimumab</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Kamps e Hoffmann (2021).

A OMS traz diretrizes para o uso terapêutico no tratamento de COVID-19 atualizados regularmente conforme surgem novas evidências científicas. A versão mais recente é a sexta, atualizada em 24 de setembro de 2021. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b) Essa versão contém novas recomendações condicionais para usar uma combinação de anticorpos monoclonais neutralizantes (casirivimabe e imdevimabe) em pacientes com COVID-19 não grave com maior risco de doença grave, e para COVID-19 graves e criticamente enfermos com status soronegativo (publicado em 24 de setembro de 2021). Esse tratamento é uma adição ao padrão de tratamento anterior, que inclui corticosteroides e bloqueadores do receptor de IL-6.

Figura 1- Linha do tempo das publicações de recomendações medicamentosas para COVID-19, conforme OMS 2021.

O Quadro 2 abaixo apresenta cada medicação acima recomendada pela OMS, após análise dos estudos clínicos randomizados, de alta confiança e evidência, que mostraram impactar a mortalidade.

**Quadro 2 - Medicamentos para tratamento da COVID-19 recomendados pela OMS, impacto na mortalidade e nível de evidência**

<b>MEDICAÇÃO</b>	<b>IMPACTO NA MORTALIDADE</b>	<b>QUALIDADE DA EVIDÊNCIA</b>
Corticosteróide sistêmico em COVID-19 grave	Reduziu o risco de mortalidade em 28 dias, em pacientes com COVID-19 grave (RR 0,79 IC 95% 0,7-0,9, baseado em dados de 1703 pacientes em 7 estudos randomizados controlados)	Moderada
Corticóide sistêmico em COVID-19 leve	Aumentou o risco de mortalidade em 28 dias, em pacientes com COVID-19 não grave (RR 1,22 IC 95% 0,93-1,61, baseado em dados de 1535 pacientes em 1 estudo randomizado controlado)	Baixa
Remdesivir	Pouco ou nenhum efeito na mortalidade (OR 0,9 IC 95% 0,7-1,12, baseado em dados de 7333 pacientes em 4 estudos randomizados controlados)	Baixa
Hidroxicloroquina	Não reduziu a mortalidade (OR 1,11 IC 95% 0,95-1,31, baseado em dados de 10859 pacientes em 29 estudos randomizados controlados)	Moderada
Lopinavir/Ritonavir	Nenhum efeito na mortalidade (OR 1 IC 95% 0,82- 1,2, baseado em dados de 8061 pacientes em 4 estudos randomizados controlados )	Moderada
Ivermectina	Efeito incerto na mortalidade (OR 0,19 IC 95% 0,09-0,36, baseado em dados de 1419 pacientes em 7 estudos randomizados controlados)	Muito baixa
Inibidores de IL6	Reduziu mortalidade (OR 0,86 IC 95% 0,79-0,95, baseado em dados de 10930 pacientes em 27 estudos randomizados controlados)	Alta
Casirivimab e imdevimab	O casirivimab e o imdevimab não tiveram um efeito importante na mortalidade (OR 0,57 IC 95% 0,26 - 1,2, baseado em dados de 4.722 pacientes em 4 estudos randomizados controlados)	Moderada

Fonte: (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b).

Outras medicações terapêuticas para a COVID-19 que estão atualmente sob consideração pela OMS incluem colchicina, anticorpos monoclonais e anticoagulantes.

Outras organizações mundiais como Centers for Disease and Control dos USA, Public Health Agency of Canada (PHAC), European Center for Disease and Control (ECDC), Public Health England (PHE), Indian Council of Medical Research (ICMR), New South Wales (NSW) da Nova Zelândia, National Institute of Infectious Disease (NIID) no Japão, assim como a Associação Médica Brasileira (AMB), junto a associação Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, construíram suas diretrizes patrocinadas pelas

sociedades e governos de seus respectivos países e regiões selecionadas ao redor do mundo.

Em resumo, parece consenso para o tratamento da COVID-19 nos principais estudos e guidelines encontrados. (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2022; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2022; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2022)

- a) Paciente ambulatorial, com doença leve a moderado, sem fatores de risco:
  - Apenas sintomáticos se necessário e isolamento domiciliar do paciente e contactantes;
- b) Paciente ambulatorial, com doença leve a moderado, e com fatores de risco:
  - NÃO usar dexametasona, pois pode ser prejudicial, ou remdesivir (infusões diárias não disponíveis);
  - NÃO usar hidroxicloroquina, cloroquina, tocilizumabe, plasma convalescente ou lopinavir/ritonavir, pois esses não foram eficientes, e trazem risco de efeitos colaterais;
  - Considerar ASS, colchicina, vitamina D, famotidina (o dano potencial parece para ser limitado);
- c) Para pacientes de alto risco:
  - Considerar anticorpos monoclonais;
  - O interferon pode funcionar se administrado precocemente (o uso e a administração ideais não são claros);
  - Usar remdesivir (5 dias) o mais rápido possível (nenhum benefício para aqueles que precisam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica);
- d) Paciente internado em hospital, ou com quadro severo:
  - Usar dexametasona (apenas alguns dias);
  - Considerar agentes bloqueadores de citocinas e ou baricitinibe, se disponível.

### *3.9.1 Novos antivirais de ação direta*

Recentemente, surgiu o primeiro medicamento antiviral oral, Molnupiravir, desenvolvido pelas empresas farmacêuticas americanas Merck, Sharp and Dohme (MSD) e Ridgeback Biotherapeutics, que demonstrou um benefício significativo na redução da hospitalização ou morte em COVID-19 leve. Essa foi a conclusão de uma revisão sistemática da literatura para eficácia e segurança do Molnupiravir em pacientes com COVID-19, que utilizou como bancos de dados eletrônicos, o PubMed, MedRxiv e Google Scholar, até 15 de

outubro de 2021. Ensaios em andamento de Molnupiravir em COVID-19 foram pesquisados adicionalmente em ClinicalTrials.Gov e ctri.nic.in/Clinicaltrials. Foram encontrados dois Estudos de fase 1 Duplo-cegos, Randomizados e Controlados por Placebo (EDCRCP) de molnupiravir que mostraram na dose diária de 1.600 mg segurança e tolerabilidade, sem eventos adversos graves em 5,5 dias. Um estudo EDCRCP de fase 2 encontrou tempo significativamente menor para negatificação de carga viral com Molnupiravir 800 mg duas vezes ao dia em comparação com o placebo (p 0,013) em COVID-19 leve a moderado. O relatório provisório de um estudo EDCRCP de fase 3 em COVID-19 não hospitalizado encontrou uma redução significativa no risco de admissão hospitalar e morte em 50% (p 0,0012) (SINGH *et al.*, 2021).

O Molnupiravir, agente antiviral oral, surgiu como uma nova droga promissora que tem como alvo molecular a RNA polimerase de Sars-CoV-2. A RNA polimerase é uma enzima-chave no ciclo de replicação viral. Molnupiravir é o pró-fármaco de isopropil do ribonucleosídeo análogo  $\beta$ -d-N4-hidroxicitidina (NHC) (AGOSTINI *et al.*, 2021). A evidência *in vitro* mostra que o molnupiravir foi um potente inibidor da replicação do SARS-CoV-2, também observado em modelos animais (SHEAHAN *et al.*, 2021) Administração oral de Molnupiravir é uma grande vantagem sobre as injeções antivirais que funcionam contra COVID-19, como Remdesivir, além do benefício de ação no início da doença.

O molnupiravir é o primeiro medicamento antiviral para COVID-19 adquirido pela primeira vez para uso no Reino Unido, que comprou 480 mil tratamentos, recebendo as primeiras entregas em novembro de 2021. Para ser mais eficaz, o medicamento deve ser administrado dentro de cinco dias após o desenvolvimento dos sintomas.

Com análises preliminares mostrando resultados promissores do Molnupiravir contra a infecção por COVID-19, no Brasil a Anvisa recebeu o pedido de uso emergencial do medicamento, em 26 de novembro de 2021.

Outra medicação recentemente lançada com ação antiviral direta é o medicamento Paxlovid do laboratório norte-americano Pfizer, um inibidor de protease que tem como alvo enzimas cruciais na transcrição de proteínas virais, mecanismo esse que já revolucionou o tratamento do HIV. Com o tratamento por via oral de apenas 5 dias, obtiveram resultados animadores em um ensaio clínico em que a terapia experimental reduziu as internações em 89% nos tratados. Esses pacientes tratados eram não vacinados, com comorbidades, e receberam o tratamento dentro de 3 dias do início dos sintomas. Além disso, os efeitos colaterais foram leves. (COUZIN-FRANKEL, 2021) A empresa busca aprovação do FDA nos EUA e das agências nacionais de saúde, e iniciou seus estudos clínicos no Rio de Janeiro, Brasil, em

Novembro de 2021.

### 3.10 Reinfecção por SARS-COV-2

O acúmulo de evidências apoiam a recomendação de que as pessoas que se recuperaram do COVID-19 confirmado em laboratório não precisem se submeter a testes repetidos ou quarentena no caso de outra exposição ao SARS-CoV-2 dentro de 90 dias após o diagnóstico inicial. As evidências não indicam a ausência definitiva de reinfecção durante este período, apenas que os riscos de transmissão potencial de SARS-CoV-2 de pessoas recuperadas são provavelmente superados pelos benefícios pessoais e sociais de evitar quarentena desnecessária. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que todas as pessoas, independentemente dos sintomas, e de terem ou não COVID-19 confirmado em laboratório no passado, continuem a usar todas as estratégias de prevenção recomendadas para prevenir a transmissão da SARS-CoV-2 (por exemplo, usar máscaras, fique a pelo menos 6 pés de distância de outras pessoas que não morem com você, evite multidões e lave as mãos regularmente). (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022).

Existem poucos relatos gerais de reinfecção que foram confirmados por meio da detecção de diferenças filogenéticas entre os vírus isolados durante os episódios iniciais e da reinfecção. Alguns desses relatos demonstram que a reinfecção ocorre pelo menos 90 dias após o início da infecção (COLSON *et al.*, 2020), embora outros relatos sugiram que a reinfecção é possível tão cedo quanto 45 dias após o início da infecção. (ABU-RADDAD, *et al.*, 2020)

Um número crescente de estudos publicados sugerem que mais de 90% dos pacientes COVID-19 recuperados desenvolvem anticorpos anti-SARS-CoV-2. (DEEKS *et al.*, 2020) Estudos adicionais também demonstram resposta de anticorpos, incluindo anticorpos neutralizantes e resposta de anticorpos após infecção leve ou assintomática, pode durar 6 meses ou mais. (CHOE *et al.*, 2021).

No entanto, podem haver cenários em que o risco de reinfecção e potencial transmissão pode ser considerado alto o suficiente para garantir um novo teste e quarentena do indivíduo exposto que se recuperou da infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório; isso pode incluir cenários onde há baixa circulação SARS-CoV-2, como em cenários de algumas congregações. (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022).

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Caracterizar os primeiros cem óbitos por COVID-19 na capital Belo Horizonte (BH), Minas Gerais (MG), região sudeste do Brasil, descrevendo suas variáveis demográficas, clínicas e radiológicas.

### **4.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever as complicações clínicas e radiológicas da COVID-19.
- b) Detectar as infecções por COVID-19 que poderiam estar relacionadas à assistência à saúde (IRAS), segundo critérios ANVISA ou por possível período de incubação;
- c) Verificar os óbitos por COVID-19 secundários a surtos institucionais;
- d) Comparar as variáveis do estudo, entre os casos IRAS (possíveis ou confirmadas segundo critérios Anvisa) x não IRAS.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal dos primeiros cem óbitos por COVID-19 ocorridos em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Os dados foram coletados dos prontuários médicos, utilizando uma ficha de coleta de dados, de investigação de óbitos, disponibilizada pelo CIEVS de BH. (Anexo 1), no período de agosto de 2020 a outubro de 2020, em cada hospital de Belo Horizonte onde ocorreram os óbitos por COVID-19.

a) Critérios de inclusão:

- Óbitos notificados por SRAG ao CIEVS e confirmados para COVID-19;
- Swab de nasofaringe com RT-PCR para SARS-COV-2 positivo;
- Óbitos ocorridos em Belo Horizonte, de hospitais públicos ou privados, ou Upa, desde que os dados estivessem completos com as informações necessárias para o preenchimento da ficha de coleta de dados, de investigação dos óbitos fornecida pelo CIEVS.

b) Critérios de exclusão:

- Óbitos ocorridos nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA`s) sem histórias completas de sinais e sintomas, ou cronologia da evolução da doença, comorbidades e complicações da COVID-19, foram excluídos e substituídos pelo paciente de ordem cronológica seguinte.
- Dos 100 primeiros óbitos de BH foram excluídos 7 pacientes: 5 óbitos de UPAS (1 da UPA Leste, 1 Nordeste, 2 Pampulha, 1 Venda nova) e 2 óbitos do Hospital Risoleta Tolentino Neves.

### 5.1 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) sob o número CAAE 34103320.6.0000.5149. Houve dispensa de aplicação de termo de consentimento livre esclarecido por tratar-se de dados secundários de óbitos. Os pesquisadores envolvidos comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados coletados, bem como a privacidade de seu conteúdo, conforme preconizado pelos Documentos

Internacionais e Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. (ZAMBRANO-MONSERRATE. *et al.*, 2020).

## **5.2 Pesquisa bibliográfica**

Para a pesquisa bibliográfica foram utilizadas bases de dados do PubMed, MEDLINE, PMC (PubMed Central) e CAPES. Os termos incluídos na pesquisa bibliográfica foram: COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidade, sintomas. Os idiomas aceitos foram inglês, português e espanhol. O período da busca não foi limitado. Não houve restrição de idade, sexo ou raça. As regras de redação e referenciação do trabalho seguiram a ABNT.

## **5.3 Análise estatística**

Como ferramenta de banco de dados e análise estatística, foram utilizados o programas Excel 2010 (Microsoft, EUA) e SPSS Statistics for Windows and Macintosh, versão 19 (IBM Corporation, Armonk, NY).

As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas foram descritas por medidas de tendência central e variabilidade.

O teste T de Student e o Qui-Quadrado foram utilizados para comparar variáveis contínuas e categóricas entre os grupos de óbitos por COVID-19 classificado como IRAS e não IRAS. O nível de significância estatística adotado foi de 0,05.

## **5.4 Definição das variáveis do estudo:**

### **➤ Condições de risco para COVID-19**

Foram consideradas condições de risco para COVID-19 grave todas as comorbidades patológicas ou doenças de base do paciente e idade maior de 60 anos, tendo como referência as condições de mal prognóstico definidas pela ANVISA, ou encontradas na literatura.

➤ **IRAS confirmada e possível IRAS**

• **IRAS confirmada**

Se os sintomas de COVID-19 manifestavam conforme os critérios definidos pela ANVISA para IRAS por COVID-19: início dos sintomas mais de 7 dias após a internação com vínculo epidemiológico, ou mais de 14 dias de internação independente de vínculo epidemiológico.

• **Possível IRAS**

Se os sintomas manifestavam após 48 horas da internação, ou entre o 3º e 14º dias após a alta: considerando que o período de incubação do SARS-COV-2 é de 1 a 14 dias, é possível que uma infecção adquirida intra- hospitalar se manifeste após o terceiro dia da internação ou entre 3 a 14 dias após a alta.

➤ **Limitação de esforço terapêutico**

Foi definido como limitação de esforço terapêutico aquele paciente que em qualquer momento do tratamento do COVID-19 o médico assistente relatou isso em prontuário médico.

➤ **Correção do cálculo do tempo de início dos sintomas para a internação ou óbito, e o período de hospitalização.**

Foram retirados do cálculo: “início de sintomas para a internação”, ou “início de sintomas para o óbito”, os pacientes que não tinham a data correta de início dos sintomas.

Na análise: “dias de sintomas até internação”, foram retirados os pacientes com IRAS (suspeita ou confirmada) pela COVID-19, uma vez que o início dos sintomas foi durante a hospitalização.

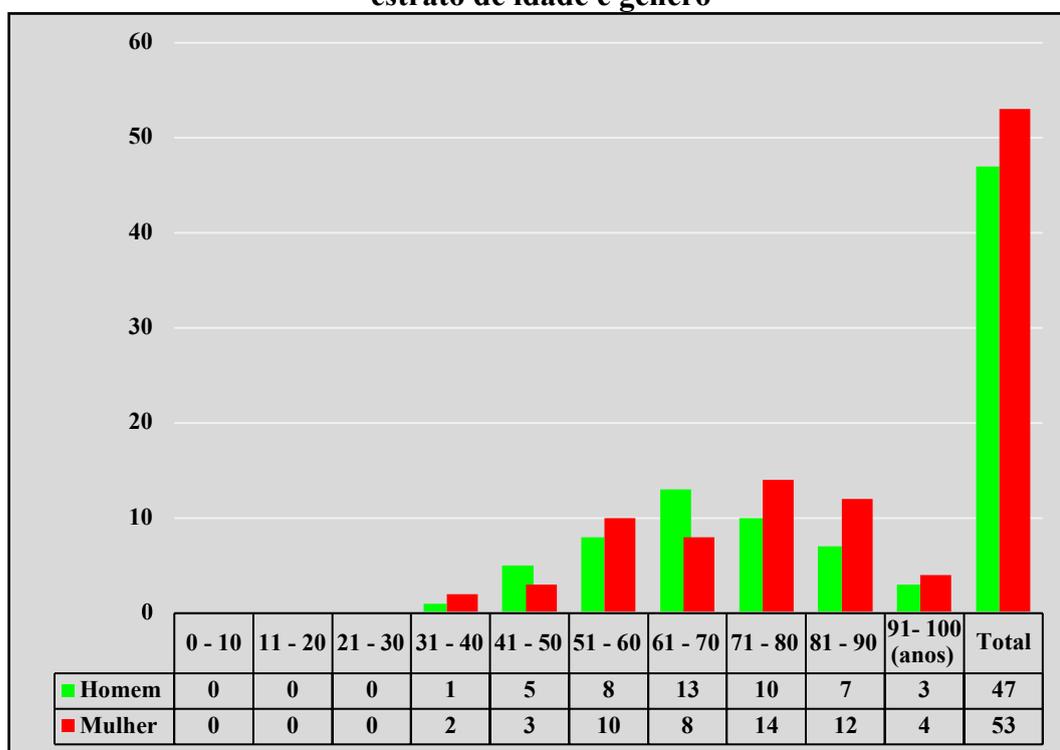
O “número de dias de internação” foi corrigido para “número de dias de internação após o início dos sintomas da COVID-19”, para pacientes com IRAS, pois já estavam internados. Tabela 1.

## 6 RESULTADO E DISCUSSÃO

Os primeiros cem óbitos investigados por COVID-19 ocorreram de **30 de março a 19 de junho de 2020**, em 19 hospitais públicos ou privados de BH, capital de MG.

Foram encontrados, nessa amostra de 100 óbitos por COVID-19, 47 homens e 53 mulheres. A média da idade foi  $69,3 \pm 14,8$ , anos, sendo 64% das mortes entre 61 e 90 anos, e 89% em maiores de 50 anos. Gráfico 1:

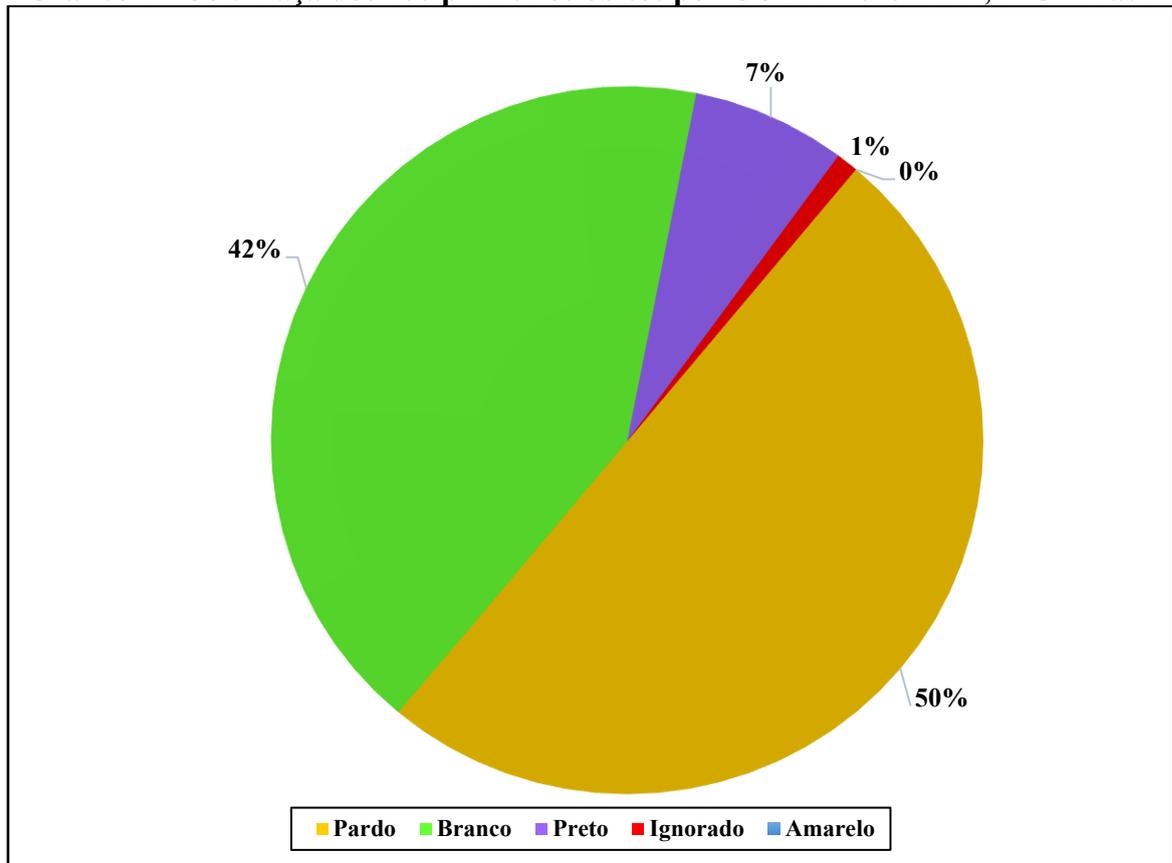
**Gráfico 1 - Distribuição da frequência dos cem primeiros óbitos por COVID-19 por estrato de idade e gênero**



Fonte: Elaborado pela autora.

Nosso trabalho evidenciou que no início da pandemia houve maior prevalência de óbitos acima de 50 anos (89%), sendo a maioria acima de 60 anos (71%). Interessante observar que não houve óbito em idade inferior a 31 anos. Outros trabalhos nacionais e internacionais também observaram altas taxas de mortalidade hospitalar por COVID-19 em idosos, além disso, alto risco de reinternação e óbito após a alta hospitalar entre eles. (PERAZZO *et al.*, 2022)

Em relação à raça/ cor dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH, foi encontrado: 50 pacientes de cor parda (50%), 42 brancos (42%), 7 pretos (7%), 0 amarelo, e 1 foi ignorado. De acordo com dados do IBGE é considerado negro: os pardos e pretos (que contabilizaram 57%). Gráfico 2, a seguir.

**Gráfico 2 - Cor/ Raça dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH, MG- Brasil**

Fonte: Elaborado pela autora.

Houve uma média de 6,5 dias  $\pm$  3,8 entre o início dos sintomas e a internação. Média de 15 dias  $\pm$  9,5 entre o início dos sintomas e o óbito. Média de 11 dias  $\pm$  16,3 totais de internação. Foi definida limitação de esforço terapêutico em 25 pacientes, ou seja, em 1/4 dos primeiros cem óbitos analisados, foi interrompido o investimento terapêutico em algum momento do tratamento, por mal prognóstico devido a condição de base desse paciente. Ocorreram 14 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) de acordo com os critérios da ANVISA, e 24 possíveis IRAS. Em média, esses pacientes tinham até quatro comorbidades associadas. Tabela 2.

**Tabela 2 - Características dos óbitos por COVID19 em BH**

	<b>Mediana (Q1- Q3)</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>N</b>
Idade	59 (59 - 81,3)	69,3	14,8	31	96	100
Número de condições de risco	4 (3 - 5,5)	4,1	2,1	0	9	99
Dias de sintomas até hospitalização	6 (4 - 8)	6,5	3,8	0	17	75
Dias de sintomas até óbito	14 (10- 20)	15,5	9,5	0	61	95
Dias de hospitalização	16,5 (5- 15,3)	11,3	16,3	0	54	100

**Fonte: Elaborado pela autora.**

As variáveis contínuas e categóricas entre os grupos de óbitos por COVID-19 classificados como IRAS e nãoIRAS foram comparadas, para verificar possível associação. Os resultados encontrados não apresentaram diferença estatisticamente significativa na idade, gênero, raça, ou indicação de limitação de esforço terapêutico, entre os casos IRAS e não IRAS (tanto seguindo o critério ANVISA, quanto possível IRAS). A única associação estatística encontrada para os óbitos por COVID-19 classificado como IRAS foi aquela relacionada ao hospital “X”. Tabela 3.

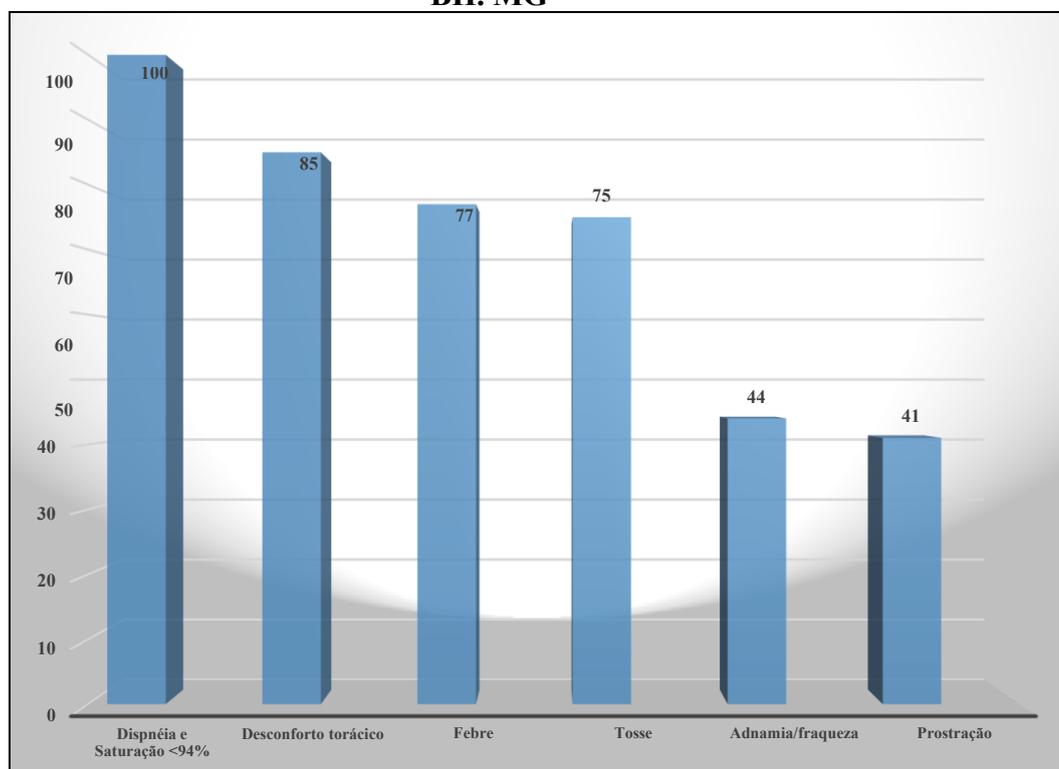
**Tabela 3 - Análise comparativa de variáveis em casos de IRAS e não IRAS**

Sexo											
pIRAS	Fem	Masc	Tot	IRAS	Fem	Masc	tot				
não	42	36	78	não	45	31	86				
sim	11	11	22	sim	8	6	14				
Tot	53	47	100	Tot	53	47	100				
Valor p: 0,812 (teste qui quadrado)				Valor: p 0,781 (teste qui quadrado)							
Cor											
pIRAS	Bra	Ign	Pre	Par	Tot	IRAS	Bra	Ign	Pre	Par	tot
nao	32	1	6	39	78	nao	35	1	6	44	86
sim	10	0	1	11	22	sim	7	0	1	6	14
Tot	42	1	7	50	100	Tot	42	1	7	50	100
Valor p: 0,895 (qui quadrado)						p valor: 0,902 (qui quadrado)					
LET											
pIRAS	LET nao	LET sim	total	IRAS	LET nao	LET sim	total				
não	59	19	78	não	64	22	86				
sim	16	6	22	sim	11	3	14				
Tot	75	25	100	Tot	75	25	100				
p valor: 0,785				p valor: 1,0							
Idade											
pIRAS	media da idade	desvio padrao	IRAS	media da idade	desvio padrao						
não	70	15	não	70	15						
sim	68	12	sim	64	12						
Valor p: 0,35 (T test)			Valor p: 0,594 (T test)								
Região Hospital X											
pIRAS						IRAS					
Valor p: <0,001						Valor p: 0,003					
<p>Legenda:</p> <p>IRAS: definida pela anvisa</p> <p>pIRAS: possível IRAS</p> <p>Bra: Branco</p> <p>Par: Pardo</p> <p>Pre: Preto</p> <p>Ign: Ignorado</p> <p>Tot: Total</p> <p>Fem: Feminino</p> <p>Masc: Masculino</p> <p>Limitação de esforço terapêutico: LET</p>											

**Fonte: Elaborado pela autora.**

Os sinais e sintomas encontrados mais frequentemente foram: dispneia e saturação < 94% em 100%, desconforto torácico 85%, febre 77%, tosse 75%, fraqueza 44%, prostração 41%, hiporexia 29%, hipotensão 27%, confusão mental 23%, odinofagia 20%, náusea ou vômito 18%, mialgia ou artralgia 16%, diarreia 15%, expectoração 14%, congestão nasal 10%, dor torácica 9%, dor abdominal 8%, cefaléia 8%, mal-estar 5%, desidratação 5%, calafrios 3%, anosmia 2%, irritabilidade 2%, espirros 2%, hematomas 1%, síncope 1%. Gráfico 3

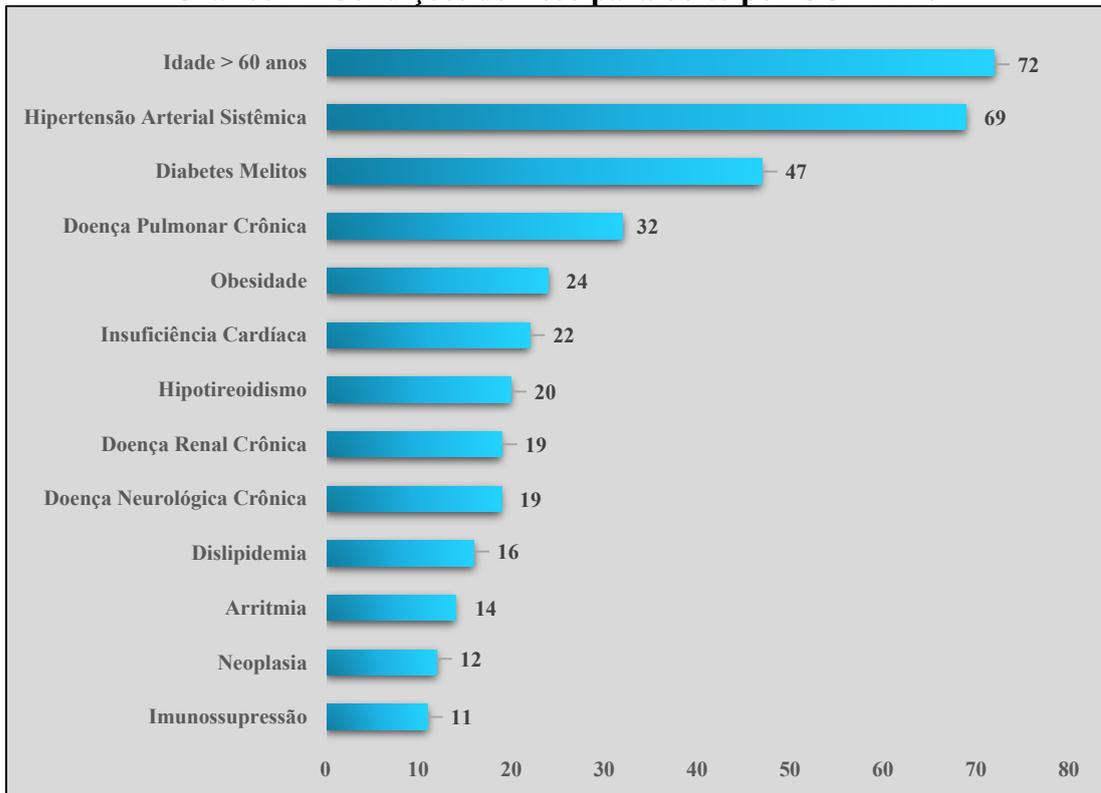
**Gráfico 3 - Principais sinais e sintomas das primeiras 100 mortes por COVID-19, em BH. MG**



Fonte: Elaborado pela autora.

As condições de risco mais frequentemente encontradas foram idade > 60 anos em 72, hipertensão arterial sistêmica em 69, diabetes mellitus 47, doença pulmonar crônica 32, obesidade 24, insuficiência cardíaca 22, hipotireoidismo 20, doença renal crônica 19, doença neurológica crônica 19, dislipidemia 16, arritmia 14, neoplasia 12, imunossupressão 11. Gráfico 4.

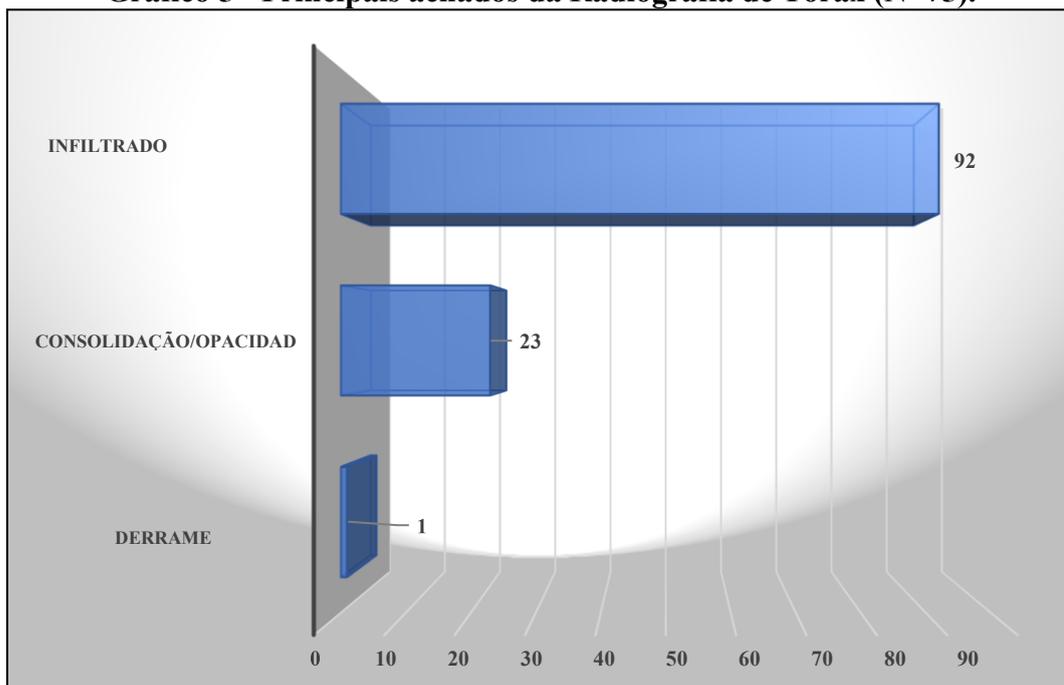
**Gráfico 4 - Condições de risco para óbito por COVID-19**



Fonte: Elaborado pela autora.

Setenta e cinco pacientes foram submetidos à radiografia de tórax, desses 92% tinham infiltração intersticial, 23% consolidação ou opacidade e apenas 1% tinha derrame pleural. Gráfico 5.

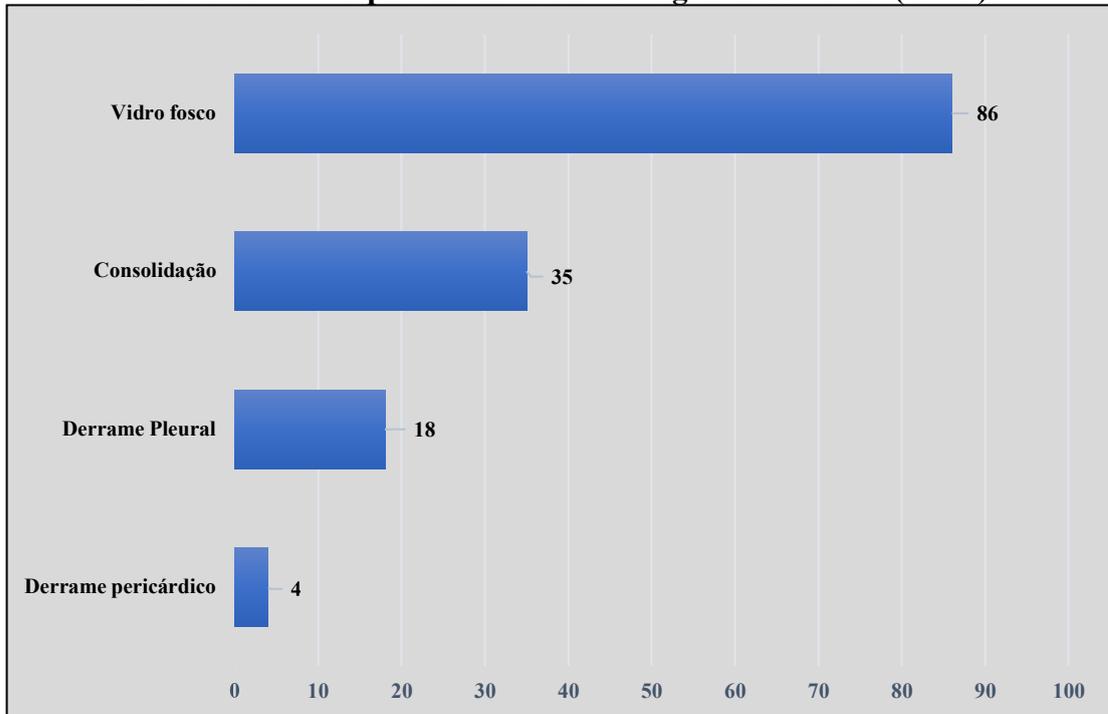
**Gráfico 5 - Principais achados da Radiografia de Tórax (N=75).**



Fonte: Elaborado pela autora.

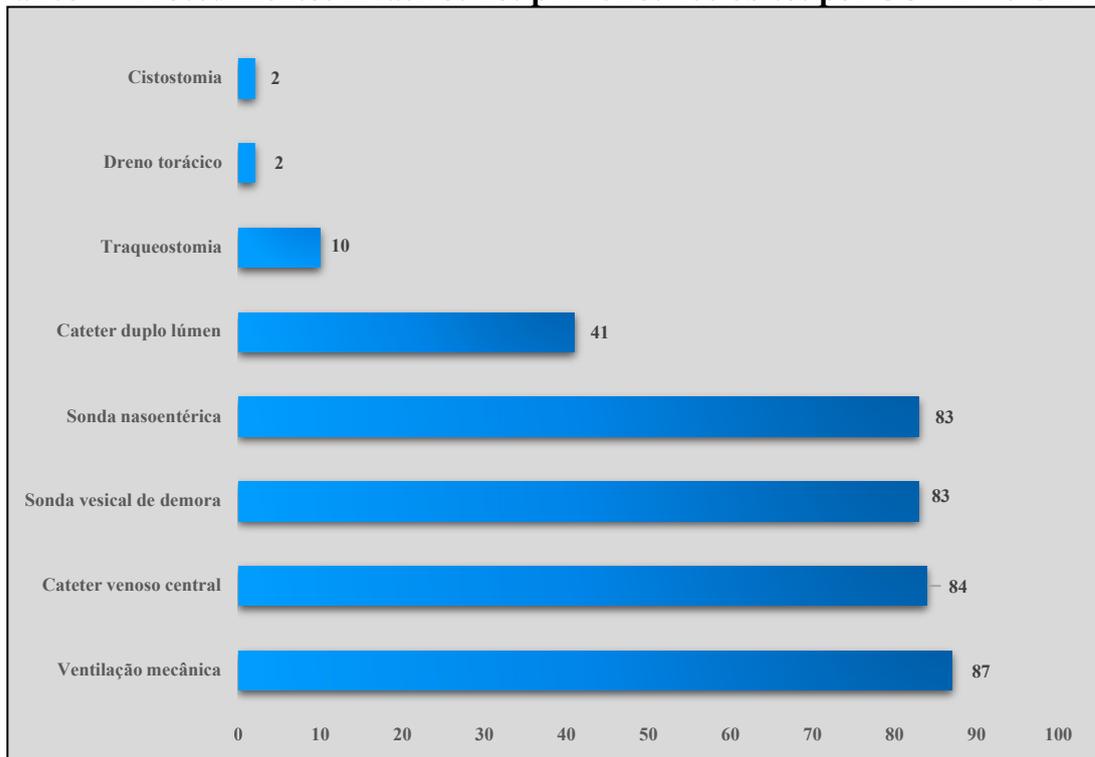
Quarenta e nove pacientes foram submetidos à Tomografia de Tórax (TC), dos quais 86% apresentavam infiltração em vidro fosco, 35% consolidação, 18% derrame pleural e 4% derrame pericárdico. Gráfico 6.

**Gráfico 6 - Principais achados da Tomografia de Tórax (N=49).**



**Fonte: Elaborado pela autora.**

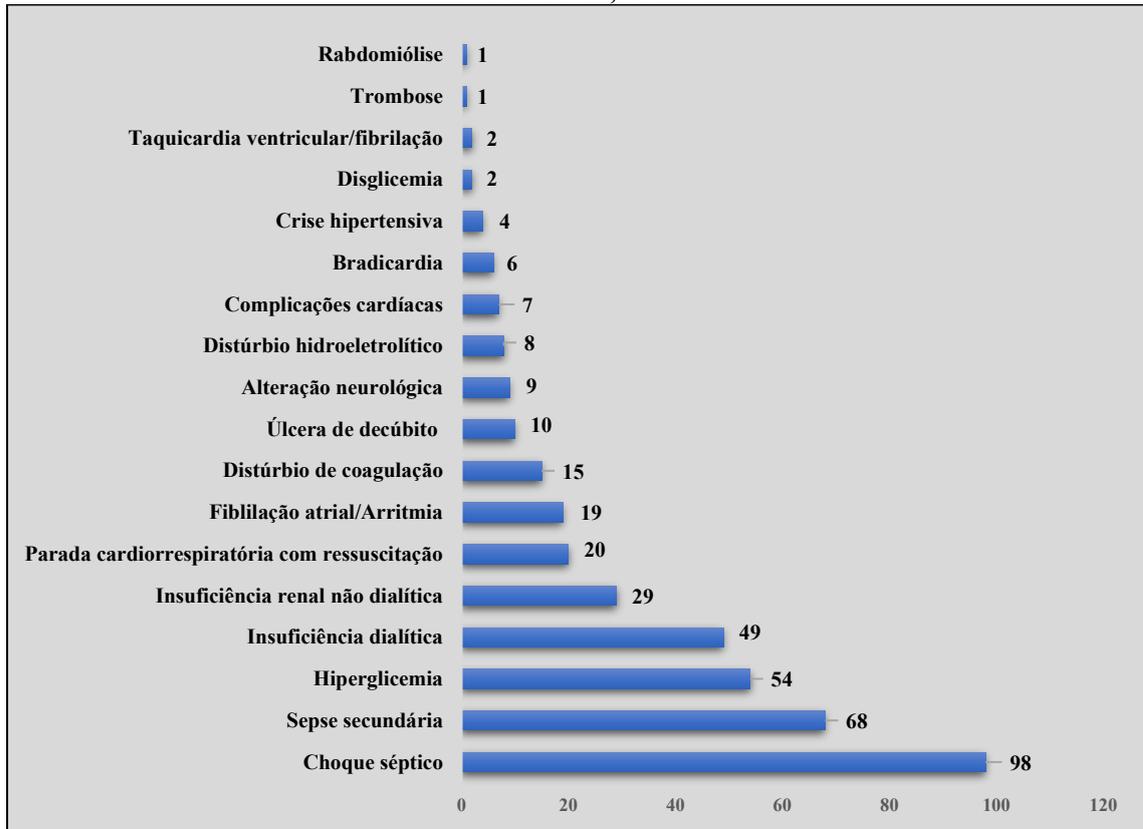
Em relação ao uso de procedimentos invasivos, 87 utilizaram ventilação mecânica (VM), 84 utilizaram Cateter Venoso Central (CVC), 83 Cateter Vesical de Demora (CVD), 83 cateter nasoentérico, 41 Cateter de Duplo Lúmen (CDL), Traqueostomia 10% (TQT), 2 drenostorácicos e 2 cistostomia. Gráfico 7.

**Gráfico 7 - Procedimentos invasivos nos primeiros 100 óbitos por COVID-19 em BH.**

Fonte: Elaborado pela autora.

As principais complicações apresentadas foram choque séptico em 98, sepse secundária 68, hiperglicemia 54, Insuficiência Renal Dialítica (IRD) 49, insuficiência renal não dialítica 29, parada cardíaca com reanimação 20, arritmia ou fibrilação atrial 19, distúrbio de coagulação 15, úlcera de decúbito 10, distúrbio neurológico 9, distúrbio hidroeletrólítico 8, complicações cardiogênicas (infarto agudo, insuficiência cardíaca, miocardite) 7, bradicardia 6, crise hipertensiva 4, disglucemia (hipo ou hiperglicemia) 2, taquicardia ou fibrilação ventricular 2, trombose 1, rabdomiólise 1. Gráfico 8.

**Gráfico 8 - Principais complicações observadas nos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH/MG, Brasil**



Fonte: Elaborado pela autora.

Esses achados estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4 - Principais achados dos cem primeiros óbitos por COVID-19 em Belo Horizonte Minas Gerais, Brasil.**

Pacientes com limitação de esforço COVID-19 associado à assistência, Anvisa	25	Média de dias sintomas até hospitalização	6,5	Média de idade	69,3 anos
Possível COVID-19 associado à assistência	14	Média de dias de sintomas até óbito	15,5	Média de condições de risco	4,1
	24	Média de dias de hospitalização	11,3	Distribuição Cor/Raça: 50% Pardo, 42% Branco, 7% Preto	
<b>SINAIS E SINTOMAS</b>	<b>N = 100</b>			<b>CONDIÇÕES DE RISCO</b>	<b>N= 100</b>
Dispneia e saturação <94%	100			Idade > 60 anos	72
Desconforto torácico	85			Hipertensão Arterial Sistêmica	69
Febre	77			Diabetes Melitos	47
Tosse	75			Doença pulmonar crônica	32
Fraqueza/ adnamia	44			Obesidade	24
Prostração	41			Insuficiência cardíaca	22
Perda de apetite	29			Hipotireoidismo	20
Hipotensão	27			Doença renal crônica	19
Confusão	23			Doença neurológica crônica	19
Cianose	21			Dislipidemia	16
Odnofagia	20			Arritmia	14
Náusea/ Vômito	18			Neoplasia	12
Mialgia/ Artralgia	16			Imunossupressão	11
Diarrea	15			<b>COMPLICAÇÕES</b>	<b>N=100</b>
Expectoração	14			Choque séptico	98
Congestão nasal	10			Sepse secundária	68
Dor torácica	9			Hiperglicemia	54
Dor abdominal	8			Insuficiência renal dialítica	49
Cefaleia	8			Insuficiência renal não dialítica	29
<b>RX DE TÓRAX</b>	<b>N= 75</b>			Parada cardiorrespiratória com reanimação	20
Infiltrado intersticial	69 (92%)			Fibrilação atrial/ Arritmia	19
Consolidação /opacidade	17 (23%)			Distúrbio de coagulação	15
Derrame pleural	1 (1%)			Úlcera de decúbito	10
<b>TC DE TÓRAX</b>	<b>N= 49</b>			Alteração neurológica	9
Vidro fosco	42 (86%)			Distúrbio hidroelectrolítico	8
Consolidação	17 (35%)			Cardiopatía (infarto agudo, insuficiência, miocarditis)	7
Derrame pleural	9 (18%)			Bradicardia	6
Derrame pericárdico	2 (4%)			Crise Hipertensive	4
<b>PROCEDIMENTOS INVASIVOS</b>	<b>N= 100</b>			Disglicemia	2
Ventilação mecânica	87			Taquicardia Ventricular / Fibrilação	2
Cateter venoso central	84			Trombose	1
Cateter vesical de demora	83			Rabdomiolise	1
Sonda nasoentérica	83				
Cateter duplo lúmex	41				
Traqueostomia	10				
Dreno torácico	2				
Cistostomia	2				
				<b>ÓBITOS POR COVID-19 DE 30 DE MARÇO A 19 DE JUNHO DE 2020 EM 19 HOSPITAIS INVESTIGADOS</b>	

Fonte: Elaborado pela autora.

A história da humanidade vivencia as pragas e as epidemias desde os seus primórdios. Fazemos parte de um ecossistema, de flora e fauna ricas em alimentos, predadores e parasitas que vivem em um equilíbrio e uma verdadeira seleção natural, já bem descrita por Darwin, na qual os mais fortes e bem adaptados prosperam seu material genético.

A sociedade, por vezes, é afetada por doenças infecciosas, como observamos com o COVID-19, que provocou grande morbidade e mortalidade, modificou e desestruturou várias economias no mundo. Também a Febre Amarela causou a eliminação de macacos, e muitos óbitos em humanos. Outra doença que provocou sérios estragos na população da África foi o Ebola.

As doenças infecciosas podem causar grandes impactos nas sociedades, tanto de forma direta, ao infectarem o homem e provocarem morbimortalidade, quanto indiretamente, por exemplo, ao interromperem o comércio e o suprimento alimentar. O lockdown provocou prejuízo e falência de pequenos empresários, alguns conseguiram criar alternativas estratégicas para não falirem, adaptando-se à situação de isolamento social, com serviços *on-lines* ou de pronta entrega. Isso evidencia uma mudança social causada pelo patógeno.

Por outro lado, o ecossistema interfere diretamente no surgimento das doenças infecciosas, como foi a fonte mais provável da origem deste novo Coronavírus-19, uma variante de coronavírus anteriores, que, por sua vez, circula livremente no habitat natural de várias espécies animais, o SARS-CoV-2. A falta de higiene e a ingestão de alimentos crus e mal conservados são fontes sabidas de transmissão de infecções, assim como de tantas outras viroses.

Os primeiros cem óbitos por COVID-19 ocorreram em hospitais públicos, privados ou UPAS de Belo Horizonte, de 30 de março de 2020 a 19 de junho de 2020, onde 7 pacientes foram excluídos por falta de informações relevantes para o estudo, e substituídos pelo paciente de cronologia seguinte.

A média de idade foi 69,39 anos e a prevalência do gênero foi um pouco maior para as mulheres (53% mulheres x 47% homens). Porém observamos mais óbitos em homens nos grupos mais jovens, de 40 a 60 anos, mas naqueles com mais de 70 anos, encontramos mais mulheres do que homens. Segundo dados demográficos do Brasil, as mulheres atingem maior idade em relação aos homens. (BRASIL,2012).

Conforme Boletim Epidemiológico e Assistencial da Prefeitura de Belo Horizonte (BEAPBH, 2021a) no combate à COVID-19, o primeiro caso notificado em Belo Horizonte foi em 28 de fevereiro de 2020, e, em 19 de junho de 2020, havia 3.879 casos confirmados por COVID-19, sendo desses 3.324 (85,7%) casos recuperados. Predominou o sexo feminino nos

casos confirmados nesse período, em todas as semanas epidemiológicas e no número de óbitos, sendo 48 óbitos em mulheres e 42 em homens, totalizando 90 óbitos registrados nesse período por esse boletim.

Alguns relatórios chineses iniciais concluíram que a maior taxa de fatalidade em homens ocorria em razão da prevalência das doenças cardiopulmonares e do tabagismo, tornando-os mais propensos a desenvolver inflamação sistêmica, disfunção de múltiplos órgãos e lesão cardíaca (CHEN, R. *et al.*, 2020).

Apesar de estudos chineses iniciais mostrarem diferenças de gênero na incidência e taxa de letalidade em pacientes com COVID-19, um número crescente de estudos posteriores mostraram pequena ou nenhuma diferença de gênero. (KOPEL *et al.*, 2020; MIZUMOTO *et al.*, 2020; WAN *et al.*, 2020; WU, J. *et al.*, 2020).

Em relação à cor/raça dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH, foi encontrado em metade (50) cor parda, 7 pretos, e 42 brancos. Sendo zero amarelo, e 1 ignorado. Vale lembrar que de acordo com IBGE é considerado negro os pardos e pretos (57% negros), sendo então maioria encontrada. Nossos dados evidenciaram discreta desigualdade de cor/raça nos cem primeiros óbitos por COVID-19 em BH, porém de acordo com a população de Belo Horizonte, verificamos nos últimos dados do IBGE, que são de 2010: brancos 47%, pardos 42%, preto 10%, amarelo 1%, indígenas 0,15%. Os negros contabilizam 52% (seriam maioria da população de BH), assim não podemos afirmar tal desigualdade nos óbitos, pois de fato, nossos achados foram semelhantes a predominância da população.

Evidências de moderada a alta força de uma revisão sistemática de 52 estudos, além de análise de dados recuperados em 02 de novembro de 2020 do CDC e do Laboratório de Pesquisa American Public Media (APM) concluem que as populações afro-americana/ negra e hispânica apresentaram uma incidência de infecções por SARS-CoV-2 e mortalidade relacionada à COVID-19 desproporcional, mas não apresentaram maiores taxas de letalidade (definidas como mortalidade intra-hospitalar). Tal fato não sugeriu maior suscetibilidade à COVID-19, mas provavelmente efeitos do acesso aos cuidados de saúde e fatores relacionados à exposição, como a densidade populacional. (MACKEY *et al.*, 2020)

Um outro estudo buscou avaliar como a divisão ocupacional segundo raça e etnia podem contribuir para o risco de COVID - 19. A porcentagem de trabalhadores em indústrias e ocupações essenciais com alto risco de infecção e a proximidade de outras pessoas por raça e etnia foi calculada, e foi observado que os negros eram mais propensas a trabalhar em indústrias essenciais e em ocupações com maior exposição a infecções. Os trabalhadores de cor preta, em particular, enfrentaram um risco elevado para todos esses fatores. (HAWKINS, 2020) Alguns

autores justificaram o maior risco para os negros, por estarem em situações sociais e econômicas desiguais e de maior vulnerabilidade. Negros, índios americanos ou pessoas de baixa renda são mais propensas a dificuldades no acesso a hospitais com estrutura adequada e médicos especializados. Iniquidades estruturais como o trabalho em atividades essenciais (que permaneceram abertas durante a pandemia), moradias em condições de superlotação (o que limita a realização do isolamento), e dificuldades financeiras para custear uma boa qualidade de vida, colocam esses grupos em maior risco para COVID-19 grave (RAIFMAN; RAIFMAN, 2020). Além disso foi observado que os déficits no conhecimento dos métodos de prevenção e controle adequados podem exacerbar ainda mais as disparidades de raça / etnia existentes. (JONES *et al.*, 2020).

Os óbitos ocorreram em dezenove hospitais públicos ou privados de Belo Horizonte, Minas Gerais, com 7 dias em média de sintomas até a hospitalização, 15 dias de sintomas para o óbito e 11 dias de hospitalização. Dados semelhantes são relatados em outros estudos observacionais (GOLDSTEIN; LEE, 2020; WILLIAMSON *et al.*, 2020).

Dispnéia, desconforto torácico, febre e tosse foram encontrados em mais de 70% dos pacientes que morreram por COVID-19 entre os cem primeiros óbitos por COVID-19 em BH. Sintomas de infecção do trato respiratório inferior, como os de pneumonia, são frequentemente observados em pacientes com fatores de risco ou comorbidades e podem ser graves a fatais em pacientes mais idosos. Por outro lado, os sintomas de Infecção das Vias Aéreas Superiores (IVAS) parecem estar relacionados a quadros clínicos de evolução mais branda. Cefaleia, anosmia, ageusia (ou disgeusia), e rinite foram observados principalmente em pacientes jovens com quadros clínicos mais leves. (RIEG *et al.*, 2020)

A ausência de febre parece ser um pouco mais frequente do que no SARS ou no MERS; portanto a febre pode não ser suficiente para detectar casos em vigilância pública. O segundo sintoma mais comum foi tosse, ocorrendo em cerca de dois terços de todos os pacientes. De acordo com uma revisão sistêmica, incluindo 148 artigos, compreendendo 24.410 adultos com COVID-19 confirmado de 9 países (GRANT *et al.*, 2020), os sintomas mais prevalentes foram febre (78%), tosse (57%) e fadiga (31%).

Febre e tosse não distinguem casos leves e graves, nem prevêem o curso da COVID-19 (RICHARDSON *et al.*, 2020). Em contraste, a dispneia foi identificada como um forte preditor de doença grave em outros estudos. Em uma coorte de 1.590 pacientes, a dispneia foi associada a um risco quase duas vezes maior de doença crítica (LIANG *et al.*, 2020) e mortalidade (CHEN, R. *et al.*, 2020). Outros encontraram taxas mais altas de dispneia e temperatura maior que 39,0 em pacientes mais idosos em comparação com jovens (LIAN *et al.*, 2020).

No estudo feito em Wuhan em pacientes com COVID-19 grave, uma análise multivariada revelou que uma frequência respiratória maior que 24 inspirações por minuto na admissão foi maior em não sobreviventes (63% versus 16%). Entre 20.133 pacientes no Reino Unido que foram internados em 208 hospitais de cuidados agudos entre 6 de fevereiro e 19 de abril de 2020, os sintomas mais comuns foram tosse (69%), febre (72%) e dispneia (71%) (DOCHERTY *et al.*, 2020). Entre 5700 pacientes admitidos em um dos 12 hospitais de cuidados agudos em Nova York entre 1 de março de 2020 e 4 de abril de 2020, apenas 30,7% tiveram febre maior que 38°C. Uma frequência respiratória maior que 24 inspirações por minuto na admissão foi encontrada em 17,3% (RICHARDSON *et al.*, 2020). Entre os primeiros 1000 pacientes que se apresentaram na New York Presbyterian, Columbia University (ARGENZIANO *et al.*, 2020), os sintomas de apresentação mais comuns foram tosse (73%), febre (73%) e dispneia (63%).

Uma meta-análise objetivou fornecer dados adicionais sobre as características clínicas dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 e, em particular, analisar os fatores associados à gravidade da doença, piora clínica e mortalidade, 102 artigos foram selecionados com publicação até 24 de setembro de 2020, abrangendo 121.437 pacientes. A mediana de idade foi 58,42 anos. Os resultados evidenciaram prevalência de 79,26% para febre, 60,7% tosse, 33,21% fadiga, 31,3 mialgia e 10,65% diarreia. A prevalência para as comorbidades mais comuns foi 28,30% para hipertensão, 14,29% diabetes, 12,3% para doenças cardiovasculares e 5,19% para doença renal crônica. Tal estudo indica que alguns distúrbios subjacentes, incluindo hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e doença renal crônica, podem ser considerados fatores de risco para mortalidade em pacientes com infecção por COVID-19 (FATHI *et al.*, 2021).

Na nossa análise dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 ocorridos em BH, mais de 60 anos de idade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus foram encontrados em quase 50% ou mais dos pacientes. Esses dados são bastante consistentes com os achados da literatura (GAUTRET *et al.*, 2020; GRASSELLI *et al.*, 2020; WILLIAMSON *et al.*, 2020).

Um estudo objetivou descrever as características clínicas e os desfechos de pacientes com COVID-19 internados em Nova York, Estados Unidos (RICHARDSON *et al.*, 2020). O estudo incluiu os pacientes hospitalizados entre 1º de março de 2020 e 4 de abril de 2020. A infecção era confirmada como síndrome respiratória aguda grave por SARS-CoV-2 com exame RT-PCR-SARS-CoV-2 de nasofaringe positivo nos pacientes internados. Um total de 5700 pacientes foram incluídos, a média de idade foi 63 anos, sendo 39,7% mulheres. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (56,6%), obesidade (41,7%) e diabetes (33,8%).

Na triagem, 30,7% estavam febris, 17,3% taquipneicos e 27,8% receberam oxigênio suplementar. Essa série de casos fornece resultados iniciais da pandemia de pacientes hospitalizados com COVID-19, evidenciando as comorbidades mais frequentes conforme achados do nosso estudo.

Uma meta-análise de estudos de coorte retrospectivas foi realizada para resumir os achados disponíveis sobre a associação entre idade, gênero, comorbidades e risco para mortalidade por COVID-19. No total, 14 estudos com 29.909 pacientes com COVID-19 e 1.445 óbitos foram incluídos. Associações significativas foram encontradas entre idade mais avançada ( $\geq 65$  vs  $<65$  anos), gênero (masculino vs feminino), hipertensão, doenças cardiovasculares (DCVs), diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e câncer. Esses achados podem contribuir para a identificação de pacientes com mau prognóstico em um estágio inicial (PAROHAN *et al.*, 2020).

Fatores de risco são agentes que aumentam o risco de doença ou infecção. Os fatores hospedeiros mais importantes para COVID-19 são idade mais avançada, sexo (homens), diabetes, hipertensão arterial, doença cardiovascular, malignidade, entre outros que podem aumentar o risco de doença COVID-19 por disfunção pulmonar, cardíaca, vascular, hepática ou renal, bem como depressão do sistema imunológico. Os seguintes fatores podem ser mencionados: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), doença renal crônica, desnutrição, imunodeficiência, genótipos específicos de interleucinas e interferons, asma, doenças autoimunes como esclerose múltipla, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico, doença cerebrovascular e doença hepática crônica. RASHEDI *et al.*, 2020).

Um estudo clínico multicêntrico transversal, realizado no Hospital Popular de Dongguan e o Hospital Nanfang, Southern Medical University, Província de Guangdong, China, foram incluídos pacientes com COVID-19 de janeiro de 2020 a fevereiro de 2020, determinou os fatores de risco associados à pneumonia, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e pior evolução clínica. Um total de 95 pacientes infectados com SARS-COV-2 foram inscritos. A análise multivariada mostrou que a idade e alto índice de massa corporal foram fatores de risco independentes associados a pacientes com pneumonia. Para pacientes com SDRA, a análise multivariada mostrou que apenas pressão arterial sistólica elevada e nível alto de desidrogenase láctica foram fatores de risco independentes associados à SDRA. Um total de 70 pacientes foram submetidos a imagens de TC repetidamente após o tratamento. Índice de massa corporal elevado e tabagismo foram fatores de risco independentes associados à exacerbação da doença após o tratamento. Os resultados deste estudo ajudam na estratificação de risco de pacientes com fatores de risco que devem receber intervenção oportuna para evitar

a progressão da doença. (YU, T. *et al.*, 2020).

Até um quarto dos 100 primeiros óbitos investigados por COVID-19, em BH, tiveram esforço terapêutico limitado devido a doenças avançadas, e, em média, até 4 comorbidades foram encontradas na análise geral. Esses dados mostram uma população afetada que pode ser um preditor de risco para o óbito: pacientes idosos ou com comorbidades.

Mais de 80% desses pacientes necessitaram pelo menos de quatro dispositivos invasivos (ventilação mecânica, cateter venoso central, sonda vesical de demora e sonda nasoentérica). Esses procedimentos invasivos rompem a barreira física do paciente, predispondo-o à sepse bacteriana ou fúngica, pois, somado ao perfil desses pacientes em sua maioria idosos, já em uso de corticoide e acometidos pela virulência do SARS-Cov-2, terão maior risco de infecções secundárias relacionadas à assistência à saúde.

Em uma série de casos de pacientes criticamente enfermos com COVID-19 confirmados laboratorialmente, na Lombardia, Itália, a maioria era mais idosa; uma grande proporção necessitou de ventilação mecânica e níveis elevados de PEEP, e a mortalidade na UTI foi 26%. (GUPTA *et al.*, 2020).

Em nosso estudo, os exames de imagem mostraram resultados típicos de COVID-19 em 92% das radiografias de tórax e em 86% das tomografias. A TC pode desempenhar um papel tanto no diagnóstico quanto na avaliação da extensão da doença e também no acompanhamento. A TC de tórax tem uma sensibilidade relativamente alta para o diagnóstico de COVID-19 (AI *et al.*, 2020, FANG Y. *et al.*, 2020). No entanto, cerca de metade dos pacientes pode ter uma TC normal durante os primeiros 1 a 2 dias do início dos sintomas (BERNHEIM *et al.*, 2020).

Por outro lado, ficou claro, no início da pandemia da COVID-19, que uma proporção considerável de pacientes subclínicos pode ter achados tomográficos patológicos (CHAN *et al.*, 2020, SHI H. *et al.*, 2020). Em alguns desses pacientes com achados tomográficos patológicos evidentes para pneumonia, a PCR em esfregaços nasofaríngeos ainda era negativa (XU *et al.*, 2020).

No entanto não se deve superestimar o valor da TC de tórax. A recomendação de alguns pesquisadores chineses de incluir a TC como parte integrante do diagnóstico de COVID-19 gerou duras críticas, especialmente de especialistas de países ocidentais. Os estudos chineses mostraram erros e deficiências significativas. (HOPE; RAPTIS; HENRY 2020, RAPTIS *et al.*, 2020). De acordo com a recomendação da Sociedade Britânica de Radiologia, que fez tentativas de incorporar a TC em algoritmos diagnósticos para COVID-19, o valor da TC permanece obscuro mesmo se o exame de RT-PCR for negativo ou não disponível (NAIR *et al.*, 2020, RODRIGUES *et al.*, 2020). Uma TC de tórax só deve ser realizada se complicações ou

diagnósticos diferenciais forem considerados (RAPTIS *et al.*, 2020).

Em estudos cegos, radiologistas da China e dos Estados Unidos tentaram diferenciar a pneumonia COVID-19 de outra pneumonia viral. A especificidade foi bastante alta, a sensibilidade um pouco mais baixa (BAI *et al.*, 2020). Uma meta-análise recente encontrou alta sensibilidade, mas baixa especificidade (KIM; HONG; YOON, 2020). A sensibilidade da TC foi afetada pela distribuição da gravidade da doença, a proporção de pacientes com comorbidades e a proporção de pacientes assintomáticos. Em áreas com baixa prevalência, a TC de tórax teve um baixo valor para prognóstico (1,5- 30,7%).

As imagens da infecção por SARS-COV-2 geralmente mostram envolvimento bilateral, com múltiplas opacidades em vidro fosco ou em placas com distribuição subpleural em vários lobos bilaterais. As lesões podem apresentar sobreposição significativa com as de SARS e MERS (HOSSEINY *et al.*, 2020).

De acordo com uma revisão de 45 estudos envolvendo 4.410 pacientes, opacidades em vidro fosco (OVFs), isoladas (50%) ou coexistindo com consolidações (44%) na distribuição bilateral e subpleural, foram os achados de TC de tórax mais prevalentes (OJHA *et al.*, 2020). Outra revisão sistemática de achados de imagem em 919 pacientes encontrou OVF multilobar bilateral com uma distribuição periférica ou posterior, principalmente nos lobos inferiores como a característica mais comum (SALEHI *et al.*, 2020). Nessa revisão, apresentação de imagem inicial atípica de opacidades consolidativas sobrepostas a OVF foram encontradas em um número menor de casos, principalmente na população idosa. Espessamento septal, bronquiectasia, espessamento pleural e envolvimento subpleural foram menos comuns, principalmente nos estágios mais avançados da doença. Derrame pleural, derrame pericárdico, linfadenopatia, cavitação, sinal do halo na TC e pneumotórax foram incomuns.

A evolução da doença na TC não é bem compreendida. No entanto, após longo tempo do início dos sintomas, os achados da TC são mais frequentes, incluindo consolidação, doença bilateral e periférica, maior envolvimento pulmonar, opacidades lineares, padrão de "pavimentação em mosaico" e o sinal de "halo reverso" (BERNHEIM *et al.*, 2020) Alguns especialistas propuseram que a imagem pode ser classificada em quatro fases (LI M. *et al.*, 2020). Na fase inicial, surgem várias pequenas sombras irregulares e alterações intersticiais. Na fase progressiva, as lesões aumentam e alargam, desenvolvendo-se em várias OVFs, bem como consolidação infiltrante em ambos os pulmões. Na fase grave, são observadas consolidações pulmonares maciças e "pulmões brancos", mas o derrame pleural é raro. Na fase dissipativa, as OVFs e as consolidações pulmonares foram completamente absorvidos, e as lesões começaram a se transformar em fibrose.

Em um estudo longitudinal que analisou 366 tomografias computadorizadas em série em 90 pacientes com pneumonia por COVID-19, a extensão das anormalidades pulmonares progrediu rapidamente e atingiu o pico durante os dias 6 a 11 de doença (WANG Y. *et al.*, 2020). O padrão predominante de anormalidades após o início dos sintomas neste estudo foi a OVF (45-62%). Conforme a pneumonia progride, as áreas das lesões aumentam e se desenvolvem em consolidações difusas em ambos os pulmões dentro de alguns dias (GUAN *et al.*, 2020a). A maioria dos pacientes que receberam alta apresentava doença residual nas tomografias finais (WANG Y. *et al.*, 2020).

Mais estudos com acompanhamento prolongado são necessários para avaliar os danos pulmonares a longo prazo ou permanentes, incluindo fibrose, como é visto com SARS e MERS. Choque séptico, sepse secundária, hiperglicemia e insuficiência renal dialítica foram as complicações mais frequentemente observadas na evolução da doença SARS-Cov-2, neste estudo, que analisou apenas os casos mais graves e que evoluíram a óbito. Esses achados estão de acordo com os dados da literatura. (GAUTRET *et al.*, 2020; GOLDSTEIN; LEE, 2020).

A fisiopatologia da COVID-19 mostra que o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras por meio da interação de sua proteína de pico com o receptor de entrada ACE2 e isso pode causar, em última análise dano às células endoteliais, inflamação, ativação da cascata de coagulação, desregulação da resposta imune e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Além da insuficiência respiratória hipoxêmica, dados da literatura mostram que as complicações da COVID-19 podem ser aproximadamente em 9% lesão renal, 19% disfunção hepática, 10-25% sangramento e discrasia sanguínea e 6% de choque séptico. (GUPTA *et al.*, 2020).

Em nosso estudo, por se tratar 100% dos casos de óbitos por COVID-19, verificamos maior frequência de complicações sistêmicas relacionada a choque séptico, sepse secundária, hiperglicemias, alterações renais e cardiogênicas, além de distúrbios de coagulação. Podemos concluir que tais complicações são preditoras de pior prognóstico e maior risco para óbito.

Um estudo observacional retrospectivo na Universidade Centro Médico Freiburg, entre 25 de fevereiro e 8 de maio de 2020, 213 pacientes com SARS-CoV-2 confirmado por PCR foram incluídos. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar (23% geral), em enfermaria (13%) e em centro de terapia intensiva (47%). A mediana de idade foi de 65 anos, similar ao nosso estudo, a maioria, 129 pacientes (61%) eram do sexo masculino. 70 pacientes (33%) foram admitidos na UTI, dos quais 57 pacientes (81%) receberam ventilação mecânica. Nesse estudo a idade  $\geq 65$  anos e sexo masculino foram preditores de óbito hospitalar. As complicações predominantes foram insuficiência multiorgânica, choque séptico, complicações tromboembólicas e hemorrágicas, assim como encontramos no presente estudo. Desses 213

pacientes, 56 pacientes (26%) não apresentavam comorbidades significativas, 79 pacientes (37%) relataram uma, e 78 pacientes (37%) duas ou mais comorbidades. As doenças mais prevalentes foram doença arterial coronariana (21%), diabetes mellitus (20%) e obesidade (IMC > 30mg / m<sup>2</sup>) (24%). Esses achados também foram consistentes com nosso estudo. O tempo médio do início dos sintomas até a hospitalização foram 6 dias, semelhante ao encontrado no nosso estudo (RIEG *et al.*, 2020).

Dos 100 primeiros óbitos por COVID-19 em BH, MG, ocorridos em 19 hospitais do município de BH, foram observados um total de 14 IRAS, segundo os critérios da ANVISA. No entanto encontramos, neste estudo, pacientes com início dos sintomas entre 3 e 6 dias após a admissão ou após a alta e, se considerarmos infecção hospitalar que não se manifestou na admissão e ocorreu após 2 a 14 dias dessa (possível período de incubação do SARS-Cov-2), encontramos 24 possíveis IRAS. Isso significa dizer que até 24% desses cem primeiros óbitos foram por possível causa de transmissão intra-hospitalar. Essa transmissão intra-hospitalar é de alto risco, pois um portador de SARS-CoV2 pode transmitir o vírus mesmo sendo assintomático ou oligossintomático, o que impossibilita o isolamento respiratório pela indicação clínica precoce e dificulta o manejo da distribuição dos pacientes no hospital com enfermarias coletivas.

Quando realizamos a análise comparativa das variáveis (idade, gênero, cor, limitação de esforço terapêutico, região hospitalar) nos casos IRAS x não IRAS (tanto segundo o critério ANVISA, quanto possível IRAS), a única associação estatística foi relacionada ao hospital “X”, o que é compatível o surto hospitalar de COVID-19 que houve naquele hospital. Nessa instituição específica, dos dezoito óbitos pela COVID-19 do estudo, quinze eram possíveis IRAS (83%) e dez eram IRAS, segundo os critérios da Anvisa (55%). De acordo com dados de prontuários médicos, a causa desse surto de COVID-19, foi a demora na suspeita do diagnóstico de COVID-19 em pacientes idosos, com comorbidades cardíacas e neoplásicas, inicialmente pouco sintomáticos ou com sintomas inespecíficos de descompensação da doença subjacente, ou com possível infecção bacteriana sobreposta.

No estudo retrospectivo da Universidade de Freiburg, de fevereiro de 2020 a maio de 2020, dos 213 pacientes internados com SARS-CoV-2, 50 pacientes (23,47%) foram considerados IRAS por COVID-19. Esse dado, muito curiosamente, foi bastante similar ao do nosso estudo (RIEG *et al.*, 2020).

A limitação do presente estudo engloba as limitações de um estudo retrospectivo e essencialmente descritivo, com dados colhidos de prontuários e possível perda de informações. Contudo, essa é a característica da investigação epidemiológica de óbitos, a qual tem importância inquestionável, principalmente diante de surtos e epidemias.

## 7 CONCLUSÃO

A análise dos prontuários dos primeiros 100 óbitos pela COVID-19 em BH, mostrou alta mortalidade para idosos com média de 4 comorbidades associadas, sendo a hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus as mais frequentes. Sinais ou sintomas de infecção de vias aéreas superiores em nosso estudo foram infrequentes. Até um quarto desses óbitos não tinham condição clínica para suporte invasivo prolongado e tiveram definidos limitação de esforço terapêutico em algum momento do tratamento. A COVID-19 adquirida intra-hospitalar foi suspeitada em até 24% dos pacientes, e um determinado hospital investigado enfrentou surto, principalmente por pacientes idosos crônicos inicialmente não suspeitos, apontando que a dificuldade do diagnóstico precoce apresenta grande risco de disseminação da doença para a instituição de saúde.

Chamamos atenção para a alta frequência das IRAS por COVID-19 nos primeiros cem óbitos notificados ao CIEVS de BH. Alertamos para necessidade de elevação da suspeição diagnóstica no início de surtos e epidemias, para que seja realizado diagnóstico precoce e instituição rápida de medidas preventivas.

A crise decorrente da pandemia do COVID-19 pode ser resultado da ação humana no meio ambiente, como o comércio de vidas selvagens e o avanço do agronegócio, para a propagação de doenças. Para projeções pós-pandêmicas, estudos futuros deveriam se concentrar na prevenção de surtos por meio do conhecimento ecológico e evolutivo.

Essa não foi a primeira e nem a última epidemia que a humanidade enfrenta. Importante então que aprendamos com ela para que possamos prevenir o surgimento e a disseminação de microorganismos, como, por exemplo, fazer o uso rotineiro da vacinação, mas também difundir as maneiras de boas práticas culinárias e de conservação de alimentos.

Como perspectivas de estudo, seria importante analisar os óbitos ocorridos atualmente, após as imunizações ativas (infecção prévia) ou passivas (vacinação), e comparar com aqueles óbitos do início da pandemia, que provavelmente evidenciaria uma considerável queda das internações em centros de terapia intensivas, e possível alteração do perfil de pacientes com maior mortalidade, considerando principalmente os grupos de risco, como os idosos e os com doenças de base subjacentes.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS, Hannah R. *et al.* Characteristics of U.S. Nursing Homes with COVID-19 Cases. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 68, n. 8, p. 1653-1656, 2020. DOI: /10.1111/jgs.16661external icon.
- ABU-RADDAD, Laith J. *et al.* Assessment of the Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection in an Intense Reexposure Setting, **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. e1830-e1840, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1846>.
- ACKERMANN, M.D. *et al.* Pulmonary Vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, May. 21, 2020. Available on: <https://pubmed.gov/32437596>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>. Accessed on: 14 dez. 2021.
- ACR RECOMMENDATIONS for the use of chest radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Philadelphia: Mar. 11, 2020. Available on: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Accessed on: 14 dez. 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020**: orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotados durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo Coronavírus (SARS-COV-2). Brasília: ANVISA, 9 set. 2021.
- AGOSTINI, Maria L. *et al.* Small-Molecule Antiviral  $\beta$ -d- N 4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. **Journal of virology**, v. 93, n. 24, p. e01348-19, Nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01348-19>.
- AI, Tao *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 Cases. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E32-E40, Feb. 2020. DOI: [10.1148/radiol.2020200642](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642).
- AKBAR, Arne N.; GILROY, Derek W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. **Science**, v. 369, n. 6501, p. 256-257, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb0762>.
- AKINBAMI, Lara J. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Symptoms and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Positivity in a Large Survey of First Responders and Healthcare Personnel, May./July 2020. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 3, Aug. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab080>.
- ALTMAYER, Stephan *et al.* Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. **Eur Radiol.**, v. 30, n. 2, p. 6485-6496, Dec. 2020. DOI: [10.1007/s00330-020-07018-x](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07018-x).

ANDERSON, Michaela R. *et al.* Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : a retrospective cohort study. **Ann Intern Med.**, v. 17-173, n. 10, p. 782-790, Nov. 2020. DOI: 10.7326/M20-3214.

ARGENZIANO, Michael G. *et al.* Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1996, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Antibióticos na profilaxia da covid-19 ou tratamento da COVID-19 leve**. São Paulo: AMB, 2022. Disponível em: <https://amb.org.br/diretrizes-amb-covid-19/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

BAI, Harrison X. *et al.* Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E46-E54, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>.

BAIG, Abdul Mannan. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 499-501, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.

BAJEMA, Kristina L. *et al.* Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 6, p. 166-170, 2020. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6906e1>.

BANGALORE, Sripal *et al.* ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 25, p. 2478-2480, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.

BAO, Cuiping *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of the American College of Radiology: JACR**, v. 17, n. 6, p. 701-709, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>.

BARTOSZKO, Jessica J. *et al.* Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Influenza Other Respir Viruses**. 2020 Jul;14(4):365-373. Doi: 10.1111/irv.12745. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32246890; PMCID: PMC7298295.

BARYCKA, Katarzyna *et al.* Comparative effectiveness of N95 respirators and surgical/face masks in preventing airborne infections in the era of SARS-CoV2 pandemic: A meta-analysis of randomized trials. **PLoS One**, Dec, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242901>

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal. Notificações de COVID-19 em Belo Horizonte. **Boletim Epidemiológica e Assistencial, COVID-19**, Belo Horizonte, n. 224, 10 mar. 2021a. Disponível em: [https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim\\_epidemiologico\\_assistencial\\_224\\_covid-19\\_10-03-2021.pdf](https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim_epidemiologico_assistencial_224_covid-19_10-03-2021.pdf). Acesso em: 14 dez. 2021.

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal. Notificações de COVID-19 em Belo Horizonte. **Boletim Epidemiológica e Assistencial, COVID-19**, Belo

Horizonte, n. 246, 12 abr. 2021b. Disponível em: [https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim\\_epidemiologico\\_assistencial\\_246\\_covid-19\\_12-04-2021.pdf](https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim_epidemiologico_assistencial_246_covid-19_12-04-2021.pdf). Acesso em: 14 dez. 2021.

BELO HORIZONTE. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal. Combate ao Coronavírus - COVID-19. **Boletim Epidemiológica e Assistencial**, Belo Horizonte, n. 323, 30 jul. 2021c. Disponível em: [https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim\\_epidemiologico\\_assistencial\\_323\\_covid-19\\_30-07-2021.pdf](https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2021/boletim_epidemiologico_assistencial_323_covid-19_30-07-2021.pdf). Acesso em: 14 dez. 2021.

BERNHEIM, Adam *et al.* Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. **Radiology**, v. 295, n. 3, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.

BLAIZE, Marion *et al.* Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1636-1637, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.201603>.

BOLAY, Hayrunnisa; GÜL, Ahmet; BAYKAN, Betül. COVID-19 is a Real Headache! **Headache**, v. 60, n. 7, p. 1415-1421, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.13856>.

BONAFÈ, Massimiliano *et al.* Inflamm-aging: why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 53, p. 33-37, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>.

BONOW, Robert O. *et al.* Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. **JAMA Cardiol**, v. 5, n. 7, p. 751-753, Mar. 2020. DOI: [10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletins epidemiológicos**. Brasília: MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: CNS, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2022.

BRIZZ, Andrea *et al.* Report 46: Factors driving extensive spatial and temporal fluctuations in COVID-19 fatality rates in Brazilian hospitals. **Imperial College**, London, 6 Oct. 2021. DOI: <https://doi.org/10.25561/91875>.

BROWN, Kevin A.; JONES, M.S, DANEMAN, Nick. Association between nursing home crowding and COVID-19 infection and mortality in Ontario. **JAMA Intern Med.**, v. 181, n.2, p. 229-236. Nov. 2020. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.6466](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6466).

INSTITUTO BUTANTAN. **Projeto S entra em nova etapa que vai avaliar a imunidade de longo prazo gerada pela CoronaVac na população de Serra**. São Paulo: Butantan, 2021 Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/projeto-s-entra-em-nova-etapa-que-vai>

avaliar-a-imunidade-de-longo-prazo-gerada-pela-coronavac-na-populacao-de-serrana. Acesso em: 14 dez. 2021.

CAMARGO, Maria Cristina de *et al.* Effectiveness of the use of non-woven face mask to prevent coronavirus infections in the general population: a rapid systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3365-3376, Sept. 2020. DOI: <http://dx-doi.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1590/1413-81232020259.13622020>.

CAMPOS, Felipe S.; LOURENÇO-DE-MORAES, Ricardo. Febre ecológica: a história evolutiva do Coronavírus nas relações humano-vida selvagem. **Frente. Ecol. Evol.**, v. 8, Oct. 2020. DOI: [10.3389/fevo.2020.575286](https://doi.org/10.3389/fevo.2020.575286).

CANDIDO, Darlan S. *et al.* Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. **Science**, New York, v. 369, n. 6508, p. 1255-1260, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>.

CARRERAS-PRESAS, Carmen Martín *et al.* Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. **Oral Dis.**, suppl, v. p. 710-712, May. 2020. DOI: [10.1111/odi.13382](https://doi.org/10.1111/odi.13382).

CAUSSY, Cyrielle *et al.* Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 8, n. 7, p. 562-564, July 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance (COVID-19)**. Geórgia: CDC, 2022. Disponível on: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Accessed on: 3 June 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings**. Geórgia: CDC, 2019. Disponível on: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC\\_2067-DM29085](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085). Accessed on: 26 May. 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Middle East respiratory syndrome (MERS)**. Geórgia: CDC, 2014. Disponível on: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/us.html>. Accessed on: 3 June 2014.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Weekly updates by select demographic and geographic characteristics**: provisional death counts for Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geórgia: CDC, 2020. Disponível on: [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid\\_weekly/index.htm#Race\\_Hispanic](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#Race_Hispanic). Accessed on: 3 June 2021.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. **J Clin Microbiol**, v. 58, n. 5, p. e00310-20, Mar. 2020. Disponível on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132196/>. Accessed on: 26 May. 2020.

CHATURVEDI, Kunal; VISHWAKARMA, Dinesh Kumar; CHATURVEDI, Kunal. COVID-19 and its impact on education, social life and mental health of students: a survey. **Children and Youth Services Review**, v. 121, Feb. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chilyouth.2020.105866>.

CHEN, Nanshan *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, Feb. 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

CHEN, Ruchong *et al.* Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. **Chest**, v. 158, n. 1, p. 97-105, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>.

CHENG, Matthew P. *et al.* Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 6, p. 450-460, 2020. DOI: [10.7326/M20-2854](https://doi.org/10.7326/M20-2854).

CHEN, Tao, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, v. 368, p. m1295, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>.

CHEUNG, Ka Shing *et al.* Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 81-95, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.

CHOE, Pyoeng Gyun *et al.* Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 3, p. 928-931, Mar. 2021. DOI: [10.3201/eid2703.204543](https://doi.org/10.3201/eid2703.204543).

COCLITE, Daniela *et al.* Face Mask Use in the Community for Reducing the Spread of COVID-19: a systematic review. **Front. Med.**, v. 7, p. 594-269, Jan. 2021. DOI: [10.3389/fmed.2020.594269](https://doi.org/10.3389/fmed.2020.594269).

COHEN, Pieter A. *et al.* The early natural history of SARS-CoV-2 Infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 Clinic. **Mayo Clin Proc.**, v. 95, n. 6, p. 1124-1126, June 2020. DOI: [10.1016/j.mayocp.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010).

COLE, Jennifer; BERNARD Emily. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. **Brief report American Journal of Infection Control**, v. 49, n. 5, p. 653-654, May. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.013>.

COLLING, Meaghan E.; KANTHI, Yogendra. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. **Vasc Med.**, v. 25, n. 5, p. 471-478, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>.

COLSON, Philippe *et al.* Evidence of SARS-COV-2 reinfection with a different genotype. **J. Infect**, v. 82, n. 4, p. 84-123, Apr. 2020. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.011).  
CONNORS, Jean M.; LEVY, Jerrold H. COVID-19 and its implications for thrombosis and

anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.

COUZIN-FRANKEL, Jennifer. Antiviral pills could change pandemic's course. **Science**, v. 374, n. 6569, p. 799-800, Nov. 2021. DOI: 10.1126/science.acx9605.

CUMMINGS, Matthew J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, June 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).

CUNNINGHAM, Jonathan W. *et al.* Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. **JAMA Intern Med.**, v. 181, n. 3, p. 379-381, Sept. 2020. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.5313.

DAWOOD, Fatimah S. *et al.* Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. **Lancet Infect Dis.**, v. 12, n. 9, p. 687-95, Sept. 2012. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4).

DAWOOD, Fatimah S. *et al.* Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the pre-pandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. **Lancet Infect Dis.**, v. 20, n. 11, p. 1255-1262, Nov. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30581-8.

DAWSON, Patrick *et al.* Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. **Clin Infect Dis.**, v. 72, n. 4, p. 682-685, Feb. 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa799.

DEEKS, Jonathan J. *et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, n. 6, p. CD013652, June 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD013652.

DE GIORGI, A. *et al.* Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 19, p. 10258-10266, Oct. 2020. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202010\\_23250](https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23250).

DENG, Xianding *et al.* Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. **Science**, v. 369, n. 6503, p. 582-587, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb926>.

DESHPANDE, Charuhas. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? **Ann Intern Med.**, v. 173, n. 5, p. 394-395, Sept. 2020 DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-3255>.

DESTRAS, Grégory *et al.* Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. **Lancet Microbe**, v. 1, n. 14, p. e149. Aug. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30066-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30066-5).

DINNES, Jacqueline *et al.* Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 8, n. 8, p. CD013705, 2021. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.

DOCHERTY, Annemarie B. *et al.* Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, v. 369, p. m1985, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.

DOMINGUEZ-RAMIREZ, Lenin *et al.* The role of metabolic comorbidity in COVID-19 mortality of middle-aged adults. The case of Mexico. **Medrxiv The Preprint server for Health Sciences**, 17 Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.15.20244160>.

DONG, Nianguo *et al.* End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. **JACC Heart Fail**, v. 8, n. 6, p. 515-517, June 2020. DOI: [10.1016/j.jchf.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.001).

EFFENBERGER, Maria *et al.* Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. **Gut**, v. 69, n. 8, p. 1543-1544, Aug. 2020. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-321388](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388).

EGUIA, Rachel *et al.* A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. **PLoS Pathog**, v. 17, n. 4, p. e1009453, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009453>.

ELLUL, Mark A. *et al.* Neurological associations of COVID-19. **Lancet Neurol.**, v. 19, n. 9, p. 767-83, Sept. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).

EL MOHEB, M. *et al.* Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With and Without COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 18, p. 1899-1901, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.19400](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19400).

FANG, Ferric C.; NACCACHE, Samia N.; GRENINGER, Alexander L. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. **Clin Infect Dis.**, v. 31-71, n. 11, p. 2996-3001, Dec. 2020. DOI: [10.1093/cid/ciaa742](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa742).

FANG, Yicheng *et al.* Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E115-E117, Aug. 2020. DOI: [10.1148/radiol.2020200432](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432).

FARIA, Nuno R. *et al.* **Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings.** [*S. l.*]: Virological, 2021. Available on: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>. Accessed on: 10 July 10, 2021.

FATHI, Mobina *et al.* The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. **PLoS One**, v. 16, n. 2, p. e0246190, Feb. 2021. DOI: [10.1371/journal.pone.0246190](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246190).

FEI, Zhou *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, Mar. 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

FERNANDEZ-NIETO, Diego *et al.* Characterization of acute acroischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. **J Am Acad Dermatol**, v. 83, n. 1, p. e61-e63, July 2020. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.04.093](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093).

FISMAN, David N. *et al.* Risk factors associated with mortality among residents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in long-term care facilities in Ontario, Canada. **Journal of the American Medical Association**, v. 3, n. 7, p. e2015957-e, 2020. DOI: doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15957.

FODOULIAN, Leon *et al.* SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*, v. 23, n. 12, p. 101839, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839>.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **False Positive Results with BD SARS-CoV-2 Reagents for the BD Max System - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers**. Washington: FDA, 2021. Available on: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/false-positive-results-bd-sars-cov-2-reagents-bd-max-system-letter-clinical-laboratory-staff-and>. Accessed on: 10 July 10, 2021.

FRIED, Justin A. *et al.* The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID19. **Circulation**, v. 141, n. 23, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>.

FRONTERA, Jennifer A. *et al.* A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized COVID-19 Patients in New York City. *Neurology*, v. 96, n. 4, p. e575-e586, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **COVID-19 Observatory**. Report : Epidemiologic Weeks 18 and 19. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2021. Available in: 14 July 2021: [https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim\\_covid\\_2021\\_semanas\\_10\\_11.pdf](https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim_covid_2021_semanas_10_11.pdf). Accessed in: 18 dez. 2021.

GABARRE, Paul *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Med.**, v. 46, n. 7, p. 1339-1348, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.

GALLOWAY, Summer E. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 170, p. 95-99, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>.

GALVÁN CASAS, C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **The British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 1, p. 71-77, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.

GAO, Ya-Dong *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428-455, Feb. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>.

GARIBALDI, Brian T. *et al.* Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19 : a cohort study. **Ann Intern Med.**, v. 174, n. 1, p. 33-41, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-3905>.

GAUTRET, Philippe *et al.* Natural history of COVID-19 and therapeutic options. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 12, p. 1159-1184, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1847640>.

GLEASON, Jonathan *et al.* The devastating impact of Covid-19 on individuals with intellectual disabilities in the United States. **NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery**, v. 2, n. 2, Mar. 2021. DOI: 10.1056/CAT.21.0051.

GOLDSTEIN, Joshua R.; LEE, Ronald D. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 36, p. 22035-22041, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2006392117>.

GOSHUA, George *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. **Lancet Haematol.**, v. 7, n. 8, p. e575-e582, Aug. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).

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

GRABOWSKI, David C.; MOR, Vincent. Nursing Home Care in Crisis in the Wake of COVID-19. **Journal of the American Medical Association**, v. 324, n.1, p. 23-24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.8524.

GRANT, Michael C. *et al.* The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and metaanalysis of 148 studies from 9 countries. **PLoS One**, v. 15, n. 6, p. e0234765, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.

GRASSELLI, Giacomo *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v.323, n. 16, p. 1574-1581, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.

GRASSELLI, Giacomo *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA Intern Med.**, v. 180, n. 10, p. 1345-1355, Oct 2020 . DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.

GUAN, Wanhua; LIU, Jinxin; YU, Chengcheng. CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia. **AJR Am J Roentgenol**, v. 214, n. 5, p. W85-W86, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med.**, v. 382, p. 1708-1720, Feb. 2020a. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. DOI: Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **Eur Respir J.**, v. 55, n. 5, p. 2000547, Mar. 2020b. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.

GUERVILLY, C. *et al.* Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID -19. **J Infect Dis**, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa528>.

GUIMARÃES, Raphael Mendonça *et al.* Younger Brazilians hit by COVID-19 - What are the implications? **Lancet Regional Health. Americas**, v. 1, p. 100014, Sept. 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100014>.

GUPTA, Aakriti *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v.26, p. 1017-1032, July 2020. DOI: <https://doi.org/101038/s41591-020-0968-3>.

GUTIERREZ-ORTIZ, Consuelo *et al.* Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. **Neurology**, v. 95, n. 5, p. e601-e605, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.

HAN, Xiaoyu *et al.* Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 15, p. 71:723, July 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa271.

HANSEN, Kimberly E. *et al.* **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing.** Aug. 2020. Available in: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/> Accessed in: 19 Augu. 2020.

HANSON, Kimberly E. *et al.* **IDSA Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic.** Arlington, VA: IDSA, 23 Dec. 2020. Available in: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>. Accessed in: 14 Jan. 2021.

HANSON, Kimberly E. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: antigen testing. **Clin Infect Dis.**, June 2021. DOI: 10.1093/cid/ciab557.

HARRISON, Stephanie *et al.* Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. **PLoS medicine**, v. 17, n. 9, p. e1003321, Sept. 2020. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003321.

HAWKINS, Devan. Differential occupational risk for COVID-19 and other infection exposure according to race and ethnicity. **Am J Ind Med.**, v. 63, n. 9, p. 817-820, Sept. 2020. DOI: 10.1002/ajim.23145.

HELMS, Julie *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 23, p. 2268-2270, June 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2008597.

HENDREN, Nicholas S. *et al.* Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. **Circulation**, v. 141, n. 23, p. 1903-1914, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.

HE, Xi *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nat Med.**, v. 26, n. 5, p. 672-675, May. 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.

HILGENFELD, Rolf.; PEIRIS, Malik. From SARS to MERS: 10 years of research on highly pathogenic human coronaviruses. **Antiviral Research**, v. 100, n. 1, p. 286-295, Oct. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.015>.

HOPE, Michael D.; RAPTIS, Constantine A.; HENRY, Travis S. Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science. **Ann Intern Med.**, 8 Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1382>.

HOSSEINY, Melina *et al.* Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. **AJR Am J Roentgenol**, v. 214, n. 5, p. 1078-1082, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

IKEUCHI, Kazuhiko *et al.* Relative Bradycardia in Patients with Mild-to-Moderate Coronavirus Disease, Japan. **Emerg Infect Dis.**, v. 26, n. 10, p. 2504- 2506. Oct. 2020 DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2610.202648>.

INCIARDI, Riccardo M. *et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol.**, v. 5, n. 7, p. 819-824, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.

ISLAM, N. *et al.* Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 9, Nov. 2020. DOI: [10.1002/14651858.CD013639.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013639.pub3).

JONES, Jeb *et al.* Similarities and Differences in COVID-19 Awareness, Concern, and Symptoms by Race and Ethnicity in the United States: Cross-Sectional Survey. **J Med Internet Res.**, v. 22, n. 7, p. e20001, July 2020. DOI: [10.2196/20001](https://doi.org/10.2196/20001).

KAMPS, Bernd Sebastian; HOFFMANN, Christian. **COVID Reference**. 6. th. Copy-Editor: Rob Camp, 2021.

KARIM, Salim S Abdool. Vaccines and SARS-CoV-2 variants: the urgent need for accurate correlate of protection. **Lancet**, v. 397, n. 10281, p. 1263-1264, Apr. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00468-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00468-2).

KIM, Hyungjin; HONG, Hyunsook; YOON, Soon Ho. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: a meta-analysis. **Radiology**, v. 26, n. 3, p. 201343, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>.

KIM, Tara *et al.* Body mass index as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19: BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 29, n. 2, p. 279-284, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23076>.

KIRSCHENBAUM, Daniel *et al.* Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. **Lancet**, v. 396, n. 10245, p. 166, July 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31525-7).

KISTLER, Kathryn E.; BEDFORD, Trevor. Evidence for adaptive evolution in the receptor-binding domain of seasonal coronaviruses OC43 and 229e. **Elife**, v. 10, p. e64509, Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.352914>.

KOPEL, Jonathan *et al.* Racial and Gender-Based Differences in COVID-19. **Front. Public Health**, v. 8, p. 418, 2020. DOI: [10.3389/fpubh.2020.00418](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00418).

LALA, Anuradha *et al.* Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. **J Am Coll Cardiol.**, v. 76, n. 5, p. 533-546, Jun, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>.

LANI-LOUZADA, Rafael *et al.* Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. **PLoSOne**, v. 15, n. 12, p. e0243346, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>.

LAMERS, Mart M. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. **Science**, New York, v. 369, n. 6499, p. 50-54, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>.

LECHIEN, Jerome R. *et al.* Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. **Ann Intern Med.**, v. 173, n. 8, p. 672-675, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-2428>.

LEE, Tau Hong *et al.* Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at 2? **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 16, p. 2246-2248, Nov. 2020. DOI: [10.1093/cid/ciaa459](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa459).

LERSY, François *et al.* Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients. **J Infect Dis.**, v. 223, n. 4, p. 600-609, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa745>.

LI, Mingzhi *et al.* Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. **Acad Radiol.**, v. 27, n. 5, p. 603-608, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>.

LI, Peng *et al.* Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster. **Int J Infect Dis.**, v. 96, p. 452-453, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>.

LI, Xiaochen *et al.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 110-118, July. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.

LI, Yanni *et al.* Face masks to prevent transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Infection Control.**, v. 49, n. 7, p. 900-906, July. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.12.007>.

LIAN, Jiangshan *et al.* Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 15, p. 740-747, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>.

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

LIEBERMAN, Joshua A. *et al.* Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. **J Clin Microbiol.**, v. 58, n. 8, p. e00821-20, July 2020. DOI: 10.1128/JCM.00821-20.

LINDNER, Diana *et al.* Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. **JAMA Cardiol.**, v. 5, n. 11, p. 1281-1285, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.

LIU, Kui *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. **Chin Med J (Engl)** v. 133, n. 9, p. 1025-1031, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>.

LOCKHART, Sam M.; O'RAHILLY, Stephen. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? **Med (N Y)**, v. 1, n.1, p. 33-42, June 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.005>.

LONG, Dustin R. *et al.* Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. **Clin Infect Dis.**, v. 72, n. 2, p. 323-326, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa722.

LUSIGNAN, Simon *et al.* Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **Lancet Inf Dis.**, v. 20, n. 9, p. 1034-1042, May. 2020: DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6).

MACKEY, Katherine *et al.* Racial and Ethnic Disparities in COVID-19–Related Infections, Hospitalizations, and Deaths. A Systematic Review. American College of Physicians. **Ann Intern Med.**, v. 174, n. 3, p. 362-373, Dec. 2020. DOI:10.7326/M20-6306.

MADIGAN, Lauren M.; MICHELETTI, Robert G.; SHINKAI, Kanade. How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic. **JAMA Dermatol.**, v. 156, n. 7, p. 733-734, Apr. 2020. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1438.  
MAKARONIDIS, Janine *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. **PLoS Med**, v. 17, n. 10, p. e1003358, Oct. 2020.

MAKARY, M. Risk Factors for COVID-19 Mortality among Privately Insured Patients: a claims data analysis. **FAIR Health White Paper**, Nov. 2020.

MANALO, Iviensan F. *et al.* A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. **J Am Acad Dermatol.**, v. 83, n. 2, p. 83, Aug. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.

MANCIA, Giuseppe *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 25, p. 2431-2440, May. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.

MARINHO, Paula M. *et al.* Seeking clarity on retinal findings in patients with COVID-19 - Authors' reply. **Lancet.**, v. 396, n. 10254, p. e40, Sept. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31912-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31912-7).

MARTINELLI, Anthony *et al.* COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. **Eur Respir J.**, v. 56, n. 5, p. 2002697, Nov. 2020. DOI: 10.1183/13993003.02697-2020.

MARZANO, Angelo Valerio *et al.* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. **J Am Acad Dermatol.**, v. 83, n. 1, p. 280-285, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>.

MATSCHKE, Jakob *et al.* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. **Lancet Neurol.**, v. 19, n. 11, p. 919-929, Nov. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2).

MCNEIL JUNIOR, Donald G. **A viral epidemic splintering into deadly pieces.** The New York Times, New York, 3 Aug. 2020. Available in: <https://www.nytimes.com/2020/07/29/health/coronavirus-futureamerica.html>. Access in: 14 Jan. 2022.

MEDURI, Alessandro *et al.* Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. **Sci Rep.**, v. 10, n. 1, p. 20178, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77194-9>.

MENG, Yifan *et al.* Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. **PLoS Pathog**, v. 16, n. 4, p. e1008520, Apr. 2020. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008520.

MENNI, Cristina *et al.* Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. **Nat Med.**, v. 26, n. 7, p. 1037-1040, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.

MENTER, Thomas *et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. **Histopathology**, v. 77, n. 2, p. 198-209, 2020. DOI: 10.1111/his.14134.

MERCK and ridgeback's investigational oral antiviral molnupiravir reduced the risk of hospitalization or death by approximately 50 percent compared to placebo for patients with mild or moderate COVID-19 in positive interim analysis of phase 3 study. [Miami]: MERCK, 1 Oct. 2021. Available in: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridge-backs-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderate/>. Accessed in: 20 Oct. 2021.

MERKLER, Alexander E. *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 11, p. 1-7,

July. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>.

MIRÓ, Óscar *et al.* Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. **Chest**, v. 159, n. 3, p. 159-1241, Mar. 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2020.11.013.

MIZUMOTO, Kenji *et al.* Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. **Euro Surveillance**, v. 25, n. 10, p. 2000180, Mar. 2020. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.

MOORE, John P.; OFFIT, Paul A. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. View Point. **JAMA**, v. 325, n. 9, p. 821-822, Mar. 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.1114.

MUSCATELLO, David J.; MCINTYRE, Peter B. Comparing mortalities of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and of the 1918-19 winter pandemic influenza wave in the USA. **Int J Epidemiol.**, v. 49, n. 6, p. 2089-2091, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa186>.

NAHRA, Cinara. Tem futuro a humanidade? *In*: REICH, Evânia; BORGES, Maria de Lourdes; XAVIER, Raquel Cipriani (org.). **Reflexões sobre uma pandemia**. Florianópolis: Néfionline, 2020. p. 35-44. Disponível em: <http://www.nefiopo.ufsc.br/files/2012/11/LIVRO.-Reflex%C3%B5es-sobre-uma-pandemia-2020.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2022.

NAIR, A. *et al.* A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. **Clin Radiol.**, v. 75, n. 5, p. 329-334, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>.

NALBANDIAN, Ani *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 601-615, Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

NALLA, Arun K. *et al.* Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. **J Clin Microbiol**, v. 58, n. 6, p. e00557-20, May. 2020. DOI: 10.1128/JCM.00557-20.

NICKEL, Christian Hans; BINGISSER, Roland. Mimics and chameleons of COVID-19. **Swiss Med Wkly**, v. 150, p. w20231, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/Swiss.Med.Wkly.2020;150:w20231>.

OJHA, Vineeta *et al.* CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. **Eur Radiol**, v. 30, May. 2020, p. 6129-6138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06975-7>.

ONG, Sean Wei Xiang *et al.* Association of Higher Body Mass Index With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Younger Patients. **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 16, p. 2300-2302, Nov. 2020, DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa548>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Doença de coronavírus (COVID-19):** atualização epidemiológica semanal e atualização operacional semanal. Genebra: OMS, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acesso em: 21 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SALUD. **Variantes de SARSCoV-2 nas Américas.** Washington, D.C.: OPS/OMS, 5 mar. 2021.

ORAN, Daniel P.; TOPOL, Eric J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: a narrative review. **Ann Intern Med.**, V. 173, n. 5, p. 362-367, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.

PAN, Feng *et al.* Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Radiology**, v. 295, n. 3, p. 715-721, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.

PANDEY, Saurabh *et al.* Lessons from SARS-CoV-2 Pandemic: Evolution, Disease Dynamics and Future. **Review. Biology**, v. 9, n. 6, p. 141, June 2020. Doi: [10.3390/biology9060141](https://doi.org/10.3390/biology9060141).

PAROHAN, Mohammad *et al.* Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **The Aging Male**, v. 23, n. 5, p. 1416-1424, 2020. doi: [10.1080/13685538.2020.1774748](https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748).

PASSAVANTI, Marco *et al.* The psychological impact of COVID-19 and restrictive measures in the world. **Journal of Affective Disorders**, v. 283, p. 36-51, Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.020>.

PASSOS, Valéria Maria de Azeredo *et al.* Higher mortality during the COVID-19 pandemic in socially vulnerable areas in Belo Horizonte: implications for vaccine prioritization. **Revista Brasileira Epidemiologia**, v. 24, p. E210025. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720210025>.

PATEL, Anita; JERNIGAN, Daniel B.; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 5, p. 140-146, Feb. 2020. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>.

PERAZZO, H. *et al.* In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, n. 11, p. 100244, 2022. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.>

PEREZ-SAEZ, Javier *et al.* Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. e69-e70, Apr. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30584-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30584-3).

PETERSEN, Eskild *et al.* Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 20, n. 9, p. e238-e244, Sept. 2020. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9).

PHIPPS, Meaghan M. *et al.* Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. **Hepatology**, v. 72, n. 3, p.807-817, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31404>.

PINNEY, Sean *et al.* Perspectiva histórica do coronavírus, mecanismos da doença e resultados clínicos. JACC Focus Seminar. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 17, p. 1999-2010, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.058>.

PRICE-HAYWOOD, Eboni *et al.* Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 26, p. 2534-2543, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>.

PROMPETCHARA, Eakachai; KETLOY, Chutitorn; PALAGA, Tanapat. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pac J Allergy Immunol**, v. 38, n. 1, p. 1-9, Mar., 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.

PUELLES, Victor G. *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARSCoV-2. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 6, p. 590-592, Aug. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.

QIN, Juan-Juan, *et al.* Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. **Hypertension**, v. 76, n. 4, p. 1104-1112, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>.

RAIFMAN, Matthew A.; RAIFMAN, Julia R. Disparities in the Population at Risk of Severe Illness From COVID-19 by Race/Ethnicity and Income. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 59, n. 1, p. 137-139, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.04.003>.

RAJGOPAL, T. COVID-19: Epidemiology and public health aspects. **Indian Journal of Community Medicine**, v. 45, n. 2, p. 111-116, April./June. 2020. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM\_167\_20.

RAMBAUT, Andrew *et al.* Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. **SARS-CoV-2 coronavirusnCoV-2019 Genomic Epidemiology**, Dec. 2020. Available in: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>. Accessed in: 14 dez. 2021.

RANZANI, Otavio T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407-418, Apr. 2021a. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).

RANZANI, Otavio T. *et al.* Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P.1 variant-associated epidemic of COVID -19 in Brazil: A est-negative case- control

study. **BMJ**, v. 374, n. n2015, Aug. 2021b. DOI: 10.1136/bmj.n2015.

RAPTIS, Constantine A, *et al.* Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date. **AJR. American Journal of Roentgenology**, v. 215, n. 4, p. 839-842, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>.

RASHEDI, Jalil *et al.* Risk Factors for COVID-19. Reviews **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 4, p. 469-474, 2020.

RAUCH, Antoine *et al.* Endotheliopathy is induced by plasma from critically-ill patients and associated with organ failure in severe COVID-19. **Circulation**, v. 142, n. 19, p. 1881-1884, Sep 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050907>.

RECALCATI, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 34, n. 5, p. e212-e213, May. 2020. DOI: 10.1111/jdv.16387.

RECOVERY Collaborative Group *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, Feb. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

RESTIVO, Restivo A. *et al.* Associated With SARS-CoV-2 Infection. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 12, p. 1027-1028, Dec. 2020. DOI: 10.7326/L20-0845.

RICHARDSON, Safiya *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, May. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.

RIEG, Siegbert *et al.* COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. e0242127, Nov. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242127.

RODRIGUES, J. C. L. *et al.* An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. **Clinical Radiology**, v. 75, n. 5, p. 323-325, May. 2020. DOI: 10.1016/j.crad.2020.03.003.

ROGERS, Jonathan P. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. **The Lancet. Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 611-627, July. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).

RONCON, Loris *et al.* Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 82, p. 29-37, Dec. 2020. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.006.

ROSENTHAL, Ning *et al.* Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 12, p. e2029058, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>.

ROSSEN, Lauren M. *et al.* Excess Deaths Associated with COVID-19, by Age and Race and Ethnicity — United States, January 26–October 3, 2020. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 42, p. 1522-1527, Oct. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e2>.

RYDYZNSKI MODERBACHER, Carolyn *et al.* Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. **Cell**, v. 183, n. 4, p. 996-1012.e19, Nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>.

SALATA, Cristiano *et al.* Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic Diseases. **Pathogens and Disease**, v. 77, n. 9, 2019. DOI: 10.1093/femspd/ftaa006.

SALEHI, Sana *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. **AJR. American Journal of Roentgenology**, v. 215, n. 1, p. 87-93, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>.

SANDOVAL, Yader; JANUZZI JUNIOR, James L.; JAFFE, Allan S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. **J Am Coll Cardiol.**, v. 76, n. 10, p. 1244-1258, Sept. 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.

SARS-CoV-2 variants raise concerns. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 99, n. 2, p. 79, 2021. Available in: <https://link.gale.com/apps/doc/A654408349/AONE?u=capex&sid=bookmark-AONE&xid=d0c670dc>. Accessed in: 23 Apr. 2021.

SHEAHAN, Timothy P. *et al.* An orally bioavailable broadspectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 541, p. eabb5883, Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883>.

SHI, Heshui *et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 425-434, Apr. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).

SHI, Yu *et al.* Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 108, Mar. 2020. DOI: 10.1186/s13054-020-2833-7.

SHINOHARA, Danielle Rosani *et al.* Outbreak of endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-specific intensive care unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 9, p. 1-3, Mar. 2021. DOI: 10.1017/ice.2021.98.

SIMPSON, Scott *et al.* Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.

SINGH, Awadhesh Kumar *et al.* Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 15, n. 6, p. 102329, Nov./Dec. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>.

SIQUEIRA, Camila Alves dos Santos *et al.* The effect of lockdown on the outcomes of COVID-19 in Spain: An ecological study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 7, p. e0236779, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236779>.

SOLOMON, Isaac H. *et al.* Neuropathological Features of Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 10, p. 989-992, Sept. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.

STRUYF, Thomas *et al.* Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, p. CD013665, July 2020. DOI: [10.1002/14651858.CD013665](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665).

TAMAR, Tamar *et al.* An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infection Prevention in Practice*, v. 3, n. 1, p. 100113, Mar. 2021. DOI: [10.1016/j.infpip.2021.100113](https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100113).

TAYLOR, Luke. Covid-19: Brazil's spiralling crisis is increasingly affecting young people. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 373, p. n879, Apr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n879>.

TEGALLY, Houriiyah *et al.* Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. **Medrxiv The Preprint server for Health Sciences**, 22 Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.

THE COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. **Nature Medicine**, v. 26, p. 861-868, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5>.

TOLEDO JÚNIOR, Antonio Carlos de Castro. **Pragas e epidemias: história de doenças infecciosas**. Belo Horizonte: Ed. Folium, 2006.

TOSCANO, Gianpaolo *et al.* Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV2. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 26, p. 2574-2576, June 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.

TOSTMANN, Alma *et al.* Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. **Euro Surveill**, v. 25, n. 16, Apr. 2020. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508).

TURK, Margaret A. *et al.* Intellectual and developmental disability and COVID-19 case-fatality trends: TriNetX analysis. **Disability and Health Journal**, v. 13, n. 3, p. 100942, July 2020. DOI: [10.1016/j.dhjo.2020.100942](https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100942).

UNIVERSIDADE DE CAMBRIDGE. **Centro para o Estudo do Risco Existencial**. Cambridge: CSER, 2021. Disponível em: <https://www.cser.ac.uk/research/global-catastrophic-biological-risks/>. Acesso em: 3 fev. 2022.

VELEZ, Juan Carlos Q.; CAZA, Tiffany; LARSEN, Christopher P. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol.*, v. 16, n. 10, p. 565-567, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>.

VICTORA, Cesar *et al.* Estimating the early impact of immunization against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: analyses of secondary data on vaccine coverage and mortality. *Medrxiv The Preprint server for Health Sciences*, v. 38, p. 101036, Aug. 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101036.

VIRLOGEUX, Victor *et al.* Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Scientific Reports*, v. 6, n.35839, 2016. DOI.org/10.1038/srep35839.

V'KOVSKI, Philip *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 155-170, Mar. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.

WADHERA, Rishi K. *et al.* Variation in COVID-19 Hospitalizations and Deaths Across New York City Boroughs. *JAMA*, v. 323, 21, p. 2192-2195, June. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197>.

WADMAN, Meredith *et al.* A rampage through the body. *Science*, v. 368, n. 6489, p.356-360, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>.

WAN, Suxin *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*, v. 92, n. 27, p. 797-806, July 2020. DOI: 10.1002/jmv.25783.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, v. 323, n. 11, p. 1061, Mar. 2020a. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

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

WANG, Yuhui *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, v. 296, n. 2, p. E55-E64, Mar. 2020c. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>.

WEISSLEDER, Ralph *et al.* COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med.*, v. 12, n. 546, p. eabc1931, June 2020. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc1931.

WHITE, Joshua. Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Clin. Microbiol. Newsl.*, v. 36, n. 15, p. 115-122, Aug. 2014. DOI: 10.1016/j.clinmicnews.2014.07.002.

WIERSINGA, W. Joost *et al.* Fisiopatologia, transmissão, diagnóstico e tratamento da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19): uma revisão. *JAMA*, v. 324, n. 8, p. 782-793, Aug. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

WILLIAMSON, Elizabeth J. *et al.* Factor associated with COVID-19 related deaths using OpenSAFELY. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 430-436, Aug. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.

WILLMAN, Marnie; KOBASA, Darwyn; KINDRACHUK, Jason. A Comparative Analysis of Factors Influencing Two Outbreaks of Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS) in Saudi Arabia and South Korea. **Viruses**, v. 11, n. 12, p. 119, Dec. 2019. DOI: 10.3390/v11121119.

WÖLFEL, Roman *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 465-469, May. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.

WONG, Alan H. M. *et al.* Receptor-binding loops in alphacoronavirus adaptation and evolution. **Nat Commun**, v. 8, n. 1735, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01706-x>.

WONG, Ho Yuen Frank *et al.* Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E72-E78, Aug. 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020201160.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus (COVID-19). Geneva: WHO, 2021a. Available in: <https://covid19.who.int>. Accessed in: 20 dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update-as of 27 11 June 2014**. Geneva: WHO, Mar. 2014. Available in: [http://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/MERS\\_CoV\\_Update\\_27\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_Update_27_Mar_2014.pdf?ua=1). Accessed in: 20 dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) 2019**. Geneva: WHO, 2022. Available online: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed in: 20 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Therapeutics and COVID-19: living guideline**, 2021. Geneva: WHO, 2021b.

WOROBAY, Michael *et al.* The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. **Science**, v. 370, n. 6516, p. 564-570, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc8169>.

WU, Jian *et al.* Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu province: a multicenter descriptive study. **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 15, p. 706-712, July, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa199.

WU, Ping *et al.* Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. **JAMA Ophthalmol**, v. 138, n. 5, p. 575-578, May. 2020. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.

WU, Yingjie *et al.* Clinical outcomes of 402 patients with COVID-2019 from a single center in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2751-2757, Nov. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jmv.26168>.

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

WUHAN MUNICIPAL HEALTH AND HEALTH COMMISSION'S. **Briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city**. [S. l.]: WUHAN, 31 Dec. 2019. Available in: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed in: 25 Mar. 2020.

WUHAN MUNICIPAL HEALTH AND HEALTH COMMISSION'S. **Briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city**. [S. l.]: WUHAN, 2020. Available in: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 in: Mar. 2020.

XIE, Xingzhi *et al.* Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E41-E45, Aug. 2020. DOI: 10.1148/radiol.2020200343.

XU, Junqing Wu *et al.* Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 850-852, July 2020. DOI.org/10.1093/cid/ciaa207.

YAN, Carol H. *et al.* Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. **Int Forum Allergy Rhinol**, v. 10, n. 7, p. 806-813, July 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>.

YAN, Yuxin *et al.* The first 75 days of novel coronavirus (SARS-COV-2) outbreak: recent advances, prevention, and treatment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, p. 2323, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072323>.

YANG, Xiaobo *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lance Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, p. 30079-5, May. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

YI, Sarah H. *et al.* haracterization of COVID-19 in assisted living facilities—39 states. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, n. 46, p. 1730-1735, Oct. 2020. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6946a3>.

YU, Fengting *et al.* Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. **Clin Infect Dis.**, v. 71, n. 15, p. 793-798, July. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.

YU, Tao, *et al.* Association Between Clinical Manifestations and Prognosis in Patients with COVID-19. **Clinical Therapeutics**, v. 42, n. 6, p. 964-972, June. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.04.009>.

YU, Xiaoqi *et al.* Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1470-1473, Dec. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785952>.

ZAHRADNÍK, Jiří *et al.* SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor. **Biorxiv**, 29 Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.425392>.

ZAMBRANO-MONSERRATE, Manuel A. *et al.* Indirect effects of COVID-19 on the environment. **Science of the Total Environment**., v. 728, p. 138813, Aug. 2020. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2020.138813](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138813).

ZHAO, Jianyuan *et al.* A cell-based assay to discover inhibitors of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase. **Antiviral Res.**, v. 190, p. 105078, June. 2021. DOI: [10.1016/j.antiviral.2021.105078](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105078).

ZHAO, Wei *et al.* Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. **AJR Am J Roentgenol.**, v. 214, n. 5, p. 1072-1077, May. 2020. DOI: [10.2214/AJR.20.22976](https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976).

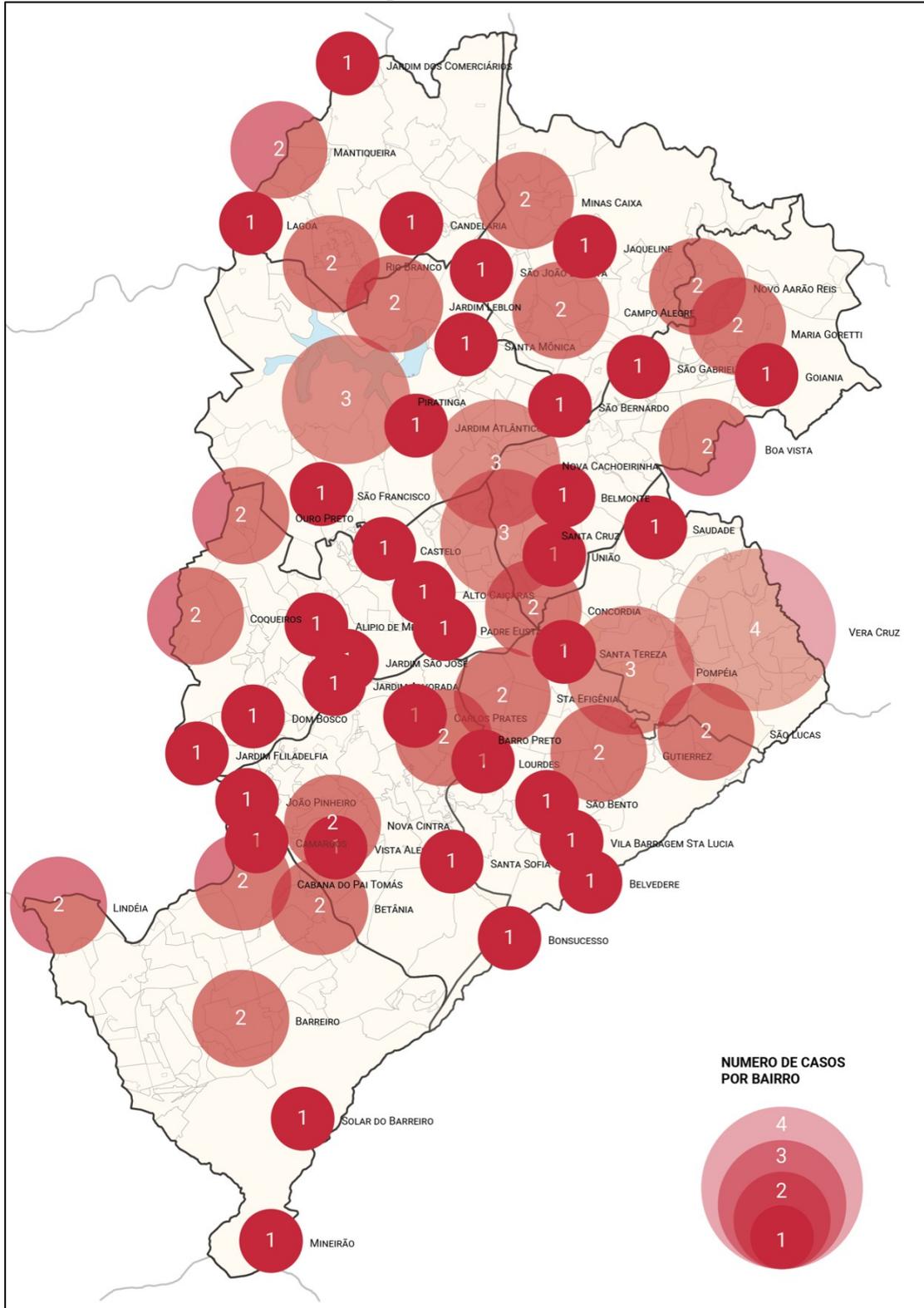
ZHENG, Ying-Ying *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259-260, May. 2020. DOI: [10.1038/s41569-020-0360-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5).

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

ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, Mar. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

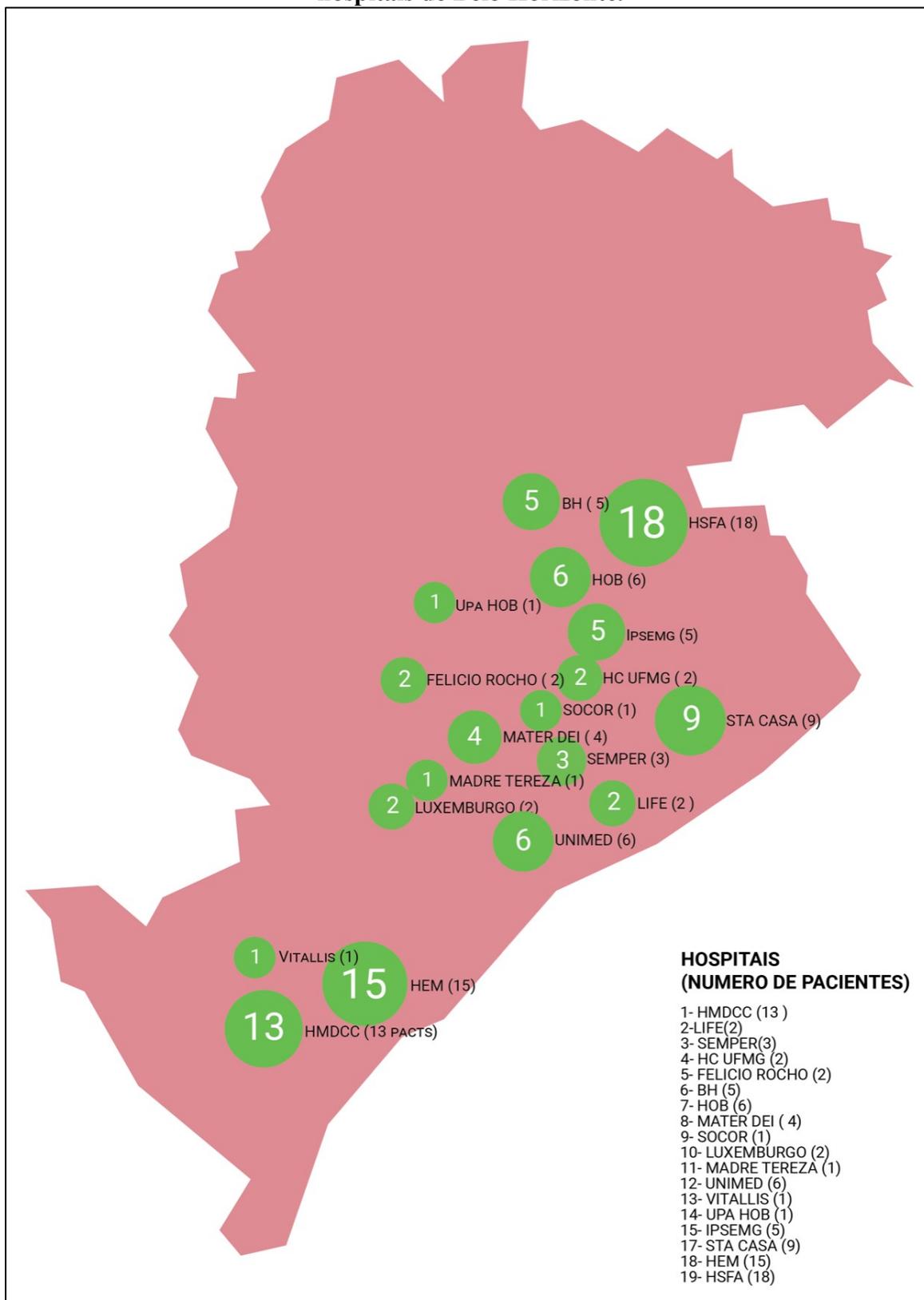
ZUBAIR, Adeel S. *et al.* Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: a review. **JAMA Neurol.**, v. 77, n. 8, p. 1018-1027, Aug. 2020. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.2065](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065).

**APÊNDICE A- Mapa da distribuição dos primeiros 100 óbitos por COVID19 em Belo Horizonte, por endereço residencial.**



Fonte: Elaborado pelo autor.

**APÊNDICE B - Mapa da distribuição dos primeiros 100 óbitos por COVID19 nos hospitais de Belo Horizonte.**



Fonte: Elaborado pelo autor.