



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA



NATALY ANNES E SILVA

**FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO EM PACIENTES IDOSOS COM COVID-19:
UM ESTUDO DE CASO CONTROLE**

RECIFE

2022

NATALY ANNES E SILVA

**FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO EM PACIENTES IDOSOS COM COVID-19:
UM ESTUDO DE CASO CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Gerontologia.

Área de concentração: Gerontologia.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Paula de Oliveira Marques

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Anna Karla de Oliveira Tito Borba

RECIFE

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

S586f	<p>Silva, Nataly Annes e Fatores preditivos do óbito em pacientes idosos com Covid-19: um estudo de caso controle / Nataly Annes e Silva . – 2022. 58 f.</p> <p>Orientadora: Ana Paula de Oliveira Marques. Coorientadora: Anna Karla de Oliveira Tito Borba. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Hospital das Clínicas. Programa de Pós- Graduação em Gerontologia. Recife, 2022.</p> <p>Inclui referências, apêndices e anexos.</p> <p>1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Idoso. 4. Mortalidade. 5. Síndrome Respiratória Aguda Grave. I. Marques, Ana Paula de Oliveira (orientadora). II. Borba, Anna Karla de Oliveira Tito (coorientadora). III. Título.</p> <p>618.97 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 094)</p>
-------	---

NATALY ANNES E SILVA

**FATORES PREDITIVOS DO ÓBITO EM PACIENTES IDOSOS COM COVID-19:
UM ESTUDO DE CASO CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Gerontologia.

Área de concentração: Gerontologia.

Dissertação aprovada em: 03/03/2022.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr^a. Ana Paula de Oliveira Marques (Orientadora/PPGERO – UFPE)

Profa. Dr^a. Vanessa de Lima Silva (Membro Titular Interno/PPGERO – UFPE)

Profa. Dr^a. Poliana Coelho Cabral (Membro Titular Externo/ Depto. de Nutrição – UFPE)

RECIFE

2022

Dedico este trabalho a todas as vítimas da COVID-19 e seus familiares, em especial à minha amada mãe, Júlia Maria de Medeiros Annes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir estudar, trabalhar e me pós graduar na área de estudo que tanto sonhei e me sinto feliz, a Gerontologia.

À minha amada mãe Júlia, pela minha existência e por todo apoio, força, compreensão, auxílio, ensinamentos, base moral e amor. Toda essa conquista é por ela.

Ao meu irmão Érico, por todo amor, parceria, apoio e incentivo para que eu pudesse finalizar este ciclo.

Ao meu companheiro Mauro, por todo amor, compreensão, incentivo, apoio e acolhimento nos meus momentos mais difíceis para conseguir chegar até aqui.

Ao meu pai José Amaro, pela minha existência e pelo incansável incentivo aos estudos.

À minha família, em especial aos meus avós Elizabeth, Francisca, Maria do Carmo, José Patrício e Djalma, pela minha existência, formação e por todo amor e proteção. Aos meus sobrinhos Isabelle e Felipe Cássio, por toda motivação e exemplo.

À minha orientadora Professora Ana Paula de Oliveira Marques, por todos os ensinamentos, acolhimento, paciência e inspiração. Por compartilhar seus saberes como professora e pesquisadora na área da Gerontologia, que tanto admiro.

À minha coorientadora Professora Anna Karla de Oliveira Tito Borba, por todos os ensinamentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, docentes, funcionários e em especial a Manoel, por todo auxílio e solicitude para resolução de dúvidas e problemas.

Às minhas colegas de turma pelos saberes compartilhados e incentivo mútuo, em especial à Raphaella, Belvânia, Isabela e Camila, pelos momentos de conquistas e dificuldades que vivenciamos juntas, ajudando uma à outra.

Às minhas amigas de trabalho do Hospital Pelópidas Silveira, por todo apoio, auxílio, parceria e compreensão, em especial a Camilla Messias, por toda parceria, troca de conhecimentos e colaboração na construção do artigo de revisão.

À Dra. Maria Carolina Martins, ao Departamento de Ensino e Pesquisa e enfermeira Lidianny Carvalho do Núcleo de Epidemiologia do Hospital Pelópidas Silveira, pela anuência para realização da pesquisa, fornecimento de informações e por todas as orientações que enriqueceram ainda mais este trabalho.

A todos que contribuíram e ansiavam pela concretização deste trabalho.

RESUMO

A pandemia da COVID-19 vem se apresentando como um grande problema de saúde pública, com número de óbitos ainda elevado, afetando em sua maioria indivíduos com idade avançada e comorbidades, sendo necessários mais esclarecimentos acerca dos fatores de risco para desfechos negativos. O presente estudo tem por objetivo analisar os fatores preditivos do óbito em pacientes idosos hospitalizados com COVID-19. Trata-se de um estudo de caso-controle não pareado, realizado em unidade hospitalar da rede pública de saúde do Estado de Pernambuco. A variável dependente correspondeu ao óbito e as independentes incluíram: dados sociodemográficos, clínicos (sintomas, complicações e comorbidades) e bioquímicos. Foram incluídos prontuários de pacientes idosos, de ambos os sexos, com SARS-CoV-2 confirmado após teste RT-PCR e desfecho da hospitalização sendo óbito (grupo caso) ou não óbito (grupo controle). Foram analisados 259 prontuários, nos quais prevaleceram idosos do sexo masculino, na faixa etária de 60 a 69 anos, cor da pele preta/parda, sem companheiro e residentes na Região Metropolitana do Recife. A prevalência de óbito da população foi em torno de 25%. Dentre as condições clínicas, a comorbidade mais prevalente foi a HAS (78%); a dispneia foi o sintoma mais comum (59,1%), e 34,7% dos idosos tiveram a SRAG como complicação. Na análise bivariada, as variáveis que apresentaram associação com o desfecho foram: cor da pele; presença de cardiopatias, DM, dispneia, febre, rebaixamento do nível de consciência; evolução para SRAG; alterações na contagem de linfócitos, neutrófilos e leucócitos; e relação neutrófilo/linfócito elevada. A análise multivariada revelou como fatores de risco para o óbito a cor da pele, o rebaixamento do nível de consciência e a evolução para SRAG. Estes determinantes poderão ser utilizados tanto para a estratificação de risco dos pacientes, como também para prognóstico e prevenção de desfechos clínicos negativos.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; idoso; mortalidade; SRAG.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has been presenting itself as a major public health problem, with a still high number of deaths, affecting mostly individuals with advanced age and comorbidities, and further clarification is needed about the risk factors for negative outcomes. The present study aims to analyze the predictive factors of death in elderly patients hospitalized with COVID-19. This is an unpaired case-control study, carried out in a hospital unit of the public health network in the State of Pernambuco. The dependent variable corresponded to death and the independent variables included: sociodemographic, clinical (symptoms, complications and comorbidities) and biochemical data. We included medical records of elderly patients, of both sexes, with confirmed SARS-CoV-2 after RT-PCR test and hospitalization outcome being death (case group) or non-death (control group). A total of 259 medical records were analyzed, in which male elderly people prevailed, aged between 60 and 69 years, black/brown skin color, without a partner and residing in the Metropolitan Region of Recife. The prevalence of death in the population was around 25%. Among the clinical conditions, the most prevalent comorbidity was SAH (78%); dyspnea was the most common symptom (59.1%), and 34.7% of the elderly had SARS as a complication. In the bivariate analysis, the variables that were associated with the outcome were: skin color; presence of heart disease, DM, dyspnea, fever, lowered level of consciousness; evolution to SARS; changes in lymphocyte, neutrophil, and leukocyte counts; and high neutrophil/lymphocyte ratio. The multivariate analysis revealed skin color, lowered level of consciousness and progression to SARS as risk factors for death. These determinants can be used both for the risk stratification of patients, as well as for the prognosis and prevention of negative clinical outcomes.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; elderly; mortality; SARS.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3	PERGUNTA CONDUTORA.....	18
4	OBJETIVOS.....	19
4.1	OBJETIVO GERAL.....	19
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
5	METODOLOGIA.....	20
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	20
5.2	LOCAL DO ESTUDO.....	20
5.3	POPULAÇÃO.....	20
5.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	20
5.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
5.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	21
5.6.1	Variável dependente.....	21
5.6.2	Variáveis independentes.....	21
5.6.2.1	Sociodemográficas.....	21
5.6.2.2	Sintomas e complicações.....	22
5.6.2.3	Comorbidades.....	22
5.6.2.4	Dados bioquímicos.....	22
5.7	COLETA E FONTE DOS DADOS.....	22
5.8	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	23
5.9	ASPECTOS ÉTICOS.....	23
6	RESULTADOS.....	25
7	DISCUSSÃO.....	30

8	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36
	APÊNDICE A – ROTEIRO DE COLETA DE DADOS.....	40
	APÊNDICE B – PEDIDO DE ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	41
	APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL.....	42
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	52
	ANEXO B – CARTA DE ACEITAÇÃO DE MANUSCRITO.....	57

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2 ou Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave-2) foi declarada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e vem se apresentando como um grande problema de saúde pública, com números de casos confirmados e óbitos ainda elevados, o que leva a necessidade de mais esclarecimentos sobre sua epidemiologia e fatores de risco para desfechos negativos (WHO, 2020).

Segundo relatório da OMS até 26 de janeiro de 2022, no mundo são mais de 356 milhões de casos confirmados, com 5.610.291 mortes, e no Brasil são mais de 24 milhões de infectados, o terceiro país do mundo com maior número de casos, com 623.356 mortes (WHO, 2022). No Estado de Pernambuco são mais de 677 mil casos confirmados e 20.607 óbitos por COVID-19, segundo dados do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco (CIEVS/PE) de 26 de janeiro de 2022.

Em um estudo que analisou os primeiros casos na China, os sintomas mais comuns observados foram: febre, tosse, mialgia, fadiga e dispnéia. Todos os indivíduos infectados tiveram pneumonia e alguns evoluíram com complicações como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), lesão cardíaca aguda, e óbito, nos casos mais graves (HUANG et al., 2020). Em recente revisão narrativa foi observado que além do percentual de assintomáticos, cerca de 80% dos pacientes apresentam doença leve, 14% apresentam doença grave e 5% são casos críticos. A maior parte dos casos de morte por COVID-19 ocorrem devido a SRAG, porém há alguns grupos considerados de risco, por apresentar maior letalidade (ISER et al., 2020).

Os fatores de risco mais contundentes até o momento para hospitalização, internação em UTI e óbito por COVID-19 são idade avançada (pessoas com 60 anos ou mais), gestantes de alto risco, inflamação sistêmica e a presença de comorbidades como doenças cardiovasculares (DCV), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença renal crônica (DRC), doenças hepáticas, doenças cerebrovasculares, imunodeficiência, doenças respiratórias, obesidade severa, entre outras (BLAGOSKLONNY, 2020; ISER et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Segundo o estudo de Chen et al. (2020), as características clínicas de pacientes falecidos por COVID-19 foram investigadas, sendo evidenciado que 83% destes tinham 60 anos ou mais, com uma mediana de idade de 68 anos, apontando um grupo significativamente mais velho quando comparado aos indivíduos recuperados.

Ainda neste mesmo estudo foi observado que dentre os doentes falecidos houve uma maior frequência de patologias crônicas como HAS, DCV e cerebrovasculares, em confronto aos pacientes recuperados, o que reforça a hipótese de serem consideradas fatores de risco para doença grave e morte por infecção por SARS-CoV-2 (CHEN et al., 2020).

Embora a COVID-19 se apresente na forma mais leve na maioria dos casos, é preocupante o número de doentes críticos e mortes ocorridas, sendo consenso o fato de que a população que apresenta idade avançada e comorbidades está mais suscetível a fazer parte do grupo com pior desfecho.

Portanto, o presente estudo tem por justificativa conhecer o perfil epidemiológico de idosos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, com o objetivo de investigar os fatores preditivos do óbito para este perfil de pacientes, no intuito de promover uma melhor estratificação de risco, avaliação do prognóstico e prevenção de desfechos clínicos negativos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O coronavírus é um vírus zoonótico, um RNA vírus da ordem *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*. Esta é uma família de vírus que causam infecções respiratórias, os quais foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos como tal em 1965, em decorrência do seu perfil na microscopia parecendo uma coroa. Existem mais de sete tipos de coronavírus conhecidos até o momento, sendo o mais novo o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), descrito no final de 2019 após casos registrados na China, o qual provoca a doença designada *Corona Virus Disease-19* (COVID-19) (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020; LIMA, 2020).

A COVID-19 promove infecção aguda, não há estado crônico de infecção e os seres humanos não são seus hospedeiros naturais, sendo eliminados pelo corpo em média de duas a quatro semanas (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). A infecção pode se apresentar clinicamente em uma destas três principais condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade (LAI et al., 2020). Diferentes estudos mostram que cerca de 86% da população geral de pacientes não apresentam gravidade da doença, apenas 14% necessitam de oxigenoterapia em uma unidade hospitalar e menos de 5% desse grupo necessitam de terapia intensiva, ou seja, a maioria dos pacientes infectados evolui com um bom prognóstico (XAVIER et al., 2020).

O espectro clínico da infecção é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia grave. O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como uma síndrome gripal. Alguns dos sinais e sintomas que se desenvolvem incluem problemas respiratórios leves e febre persistente, em média de 5 a 6 dias após a infecção. O tempo de incubação após o contágio pode variar de dois a 14 dias. Os primeiros pacientes relataram sintomas comuns de infecção, como febre, tosse, fadiga e mialgias. Estes podem ser acompanhados por secreções respiratórias, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a SRAG, lesão cardíaca ou renal, infecção secundária, choque até o óbito (XAVIER et al., 2020).

Baseados no estudo de 55.924 casos confirmados, a *WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*, relatou como sinais e sintomas mais comuns: febre (87,9%), tosse seca (67,7%), fadiga (38,1%), produção de escarro (33,4%), dispneia (18,6%), dor de garganta (13,9%), cefaleia (13,6%), mialgia ou artralgia (14,8%), calafrios (11,4%), náuseas ou vômitos (5%), congestão nasal (4,8%), diarreia (3,7%), hemoptise (0,9%) e congestão

conjuntival (0,8%). Na maioria dos casos, a doença foi leve e houve recuperação completa. Aproximadamente 80% dos pacientes confirmados em laboratório tiveram doença leve a moderada, que incluiu casos com e sem pneumonia, 13,8% apresentaram doença grave (dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min.}$, saturação de O_2 no sangue $\leq 93\%$, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ e/ou pulmão com infiltrado ocupando mais de 50% do parênquima pulmonar dentro de 24 a 48 horas), e 6,1% foram críticos, com falência respiratória, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos. Infecção assintomática foi relatada, mas a proporção de casos verdadeiramente assintomáticos não está bem definida (LIMA, 2020).

O diagnóstico definitivo é feito com a coleta de materiais respiratórios como aspirado de nasofaringe ou *swabs* combinado (nasal/oral) ou também amostra de secreção respiratória inferior (escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar), que passam por análise laboratorial para identificação do vírus por meio das técnicas de proteína C reativa em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Para confirmar a doença é necessário realizar exames de biologia molecular que detecte o RNA viral (XAVIER et al., 2020).

O laboratório clínico é uma ferramenta essencial para o diagnóstico, acompanhamento e evolução, bem como para o prognóstico dos pacientes com COVID-19. Estudo de revisão enfatiza o envolvimento de vários biomarcadores como indicadores do estado atual da doença, assim como marcadores prognósticos úteis. Achados laboratoriais gerais na infecção por SARS-CoV-2 indicam um aumento da proteína C reativa (PCR) e uma variação na contagem total de leucócitos (leucocitose ou leucopenia), com linfopenia acentuada nos estágios iniciais da doença, além de presença de neutrofilia, que tem sido relacionada com um prognóstico desfavorável (XAVIER et al., 2020).

Outro marcador do estado inflamatório que tem se mostrado relevante é a razão neutrófilo-linfócito (RNL), calculada por meio de resultados de exame de sangue dividindo a contagem total de neutrófilos pelo total de linfócitos. O aumento da RNL é um fator de risco para mortalidade, não somente em doenças infecciosas, como também em neoplasias malignas, infarto agudo do miocárdio, hemorragia cerebral, além de doenças autoimunes. Pesquisa recente mostrou que casos graves de COVID-19 tendem a ter uma RNL mais elevada (LIU et al., 2020; QIN et al., 2020).

Há também diminuição da hemoglobina e aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (DHL). Os valores dos biomarcadores relacionados com infecção, incluindo PCR, procalcitonina (PCT) e VHS, aumentam gradualmente à medida que o estado

clínico se deteriora, além de D-dímero, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), DHL, ALT, AST, uréia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amilóide sérica A (SAA) (XAVIER et al., 2020).

Desde dezembro de 2019 quando foi notificado o primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2 em Wuhan, na China, a COVID-19 se espalhou por todos os continentes, sendo caracterizada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 e se apresentando como um dos maiores desafios deste século para a saúde pública (NORONHA et al., 2020; SPINELLI; PELLINO, 2020).

No Brasil, o primeiro caso positivo foi anunciado em 26 de fevereiro de 2020, sendo um homem morador de São Paulo, de 61 anos, que esteve na Itália. O primeiro óbito confirmado no país foi um homem de 62 anos portador de DM e HAS, em 17 de março de 2020. Portanto, os idosos estão no centro da discussão da pandemia do COVID-19 e carecem de atenção especializada em saúde para minimizar os efeitos desastrosos no sistema de saúde e sociedade (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020).

A população mundial de idosos no ano de 2020 equivale a 1,1 bilhão, com projeção de 3,1 bilhões em 2100, semelhante ao cenário brasileiro, atualmente com 29,9 milhões e estimativa de 72,4 milhões em 2100. Os dados da COVID-19 apontam maior taxa de mortalidade entre as pessoas com 80 anos ou mais, em que 14,8% dos infectados morreram, comparado a 8,0% entre os idosos de 70 a 79 anos e 8,8% entre aqueles de 60 a 69 anos (taxa 3,82 vezes maior que a média geral), reforçando as apreensões com a população idosa (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020).

Foi observado que os indivíduos com maior risco de doença grave e morte incluíram pessoas com mais de 60 anos, especialmente os com condições subjacentes, como HAS, DM, DCV, doença respiratória crônica e câncer (LIMA, 2020). Portanto, altas letalidades por SARS-CoV-2 têm sido associadas à idade avançada, sendo superiores a um quinto dos acometidos com mais de 80 anos, tanto na China (21,9%) como na Itália (20,2%) (MACHADO et al., 2020).

Estudos recentes trazem a idade avançada como fator determinante para o óbito em indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 (ALTSCHUL et al., 2020; FUMAGALLI et al., 2020; LI et al., 2021a; LIANG et al., 2020; WU, C. et al., 2020; WU, J.T. et al., 2020). Segundo dados do CIEVS/PE de 26 de janeiro de 2022, dos 20.607 óbitos confirmados no Estado de Pernambuco, 69,6% foram de pessoas acima de 60 anos de idade e 23,5% eram idosos acima de 80 anos. Há uma dependência clara e considerável da idade nos riscos de infecção sintomática (suscetibilidade) e desfecho (fatalidade) (WU, J.T. et al., 2020).

A imunossenescência aumenta a vulnerabilidade às doenças infectocontagiosas e os prognósticos para aqueles com doenças crônicas são desfavoráveis, visto que as taxas de mortalidade também estão relacionadas com a presença de cardiopatias, HAS, DM, doenças respiratórias crônicas e neoplasias (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020; XAVIER et al., 2020).

Portanto, a mortalidade por idade pode estar associada a dois fatores epidemiológicos: o aumento da suscetibilidade à infecção, que resulta em aumento do número de casos; e a relação de dependência entre gravidade e idade, uma vez que a idade avançada associada à existência de comorbidades são fatores de risco para casos sintomáticos, graves e até fatais (OMORI et al., 2020).

Pode ser observado um padrão no qual quanto mais avançada a idade, maior a probabilidade de ter doenças crônicas. Porém, há casos de pessoas idosas sem comorbidades e adultos com múltiplas doenças. Estes últimos são cronologicamente mais jovens, entretanto biologicamente mais velhos. Logo, a idade biológica que determina a probabilidade de morte por COVID-19 (BLAGOSKLONNY, 2020).

O estado de vulnerabilidade à COVID-19 que leva o indivíduo infectado a quadros graves e até ao óbito, é revelado apenas durante a infecção, mas pode ser previsto pelas comorbidades. Portanto, este risco está relacionado ao envelhecimento, mais especificamente à idade biológica, às doenças de base e à hiperfunção de células inflamatórias que, em resposta à infecção por SARS-CoV-2, causa uma tempestade de citocinas, hipercoagulação e danos ao pulmão e outros órgãos (BLAGOSKLONNY, 2020).

Estudos realizados na China, Itália e Estados Unidos analisaram o perfil de pacientes hospitalizados por COVID-19 e revelaram elevada prevalência de indivíduos idosos, do sexo masculino e com doenças preexistentes (NIQUINI et al., 2020).

Em relação às comorbidades (DM, DCV, DRC e pneumopatias crônicas), sua prevalência entre os pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil foi superior às estimativas para a população geral brasileira, ressaltando a hipótese de que este grupo apresenta maior chance de ser hospitalizado pela doença. A prevalência de DM entre os pacientes infectados hospitalizados no Brasil (25%) foi superior à observada para os pacientes hospitalizados em Wuhan (19%) e em Lombardia (17%), mas foi inferior à verificada em Nova Iorque (34%), assim como a prevalência de DRC e de outras pneumopatias crônicas. Já a prevalência de DCV nestes pacientes no Brasil (41%) foi superior à observada para HAS (30%) e doença coronariana (8%) em Wuhan, mas inferior à verificada para HAS entre pacientes na Lombardia (49%) e em Nova Iorque (57%) (NIQUINI et al., 2020).

As diferenças no perfil de comorbidades também são observadas para a população geral do Brasil e Estados Unidos, o que pode justificar as diferenças vistas nos perfis dos pacientes hospitalizados em decorrência da COVID-19 nos dois países (NIQUINI et al., 2020).

Estudos recentes indicam que grande parte das mortes por COVID-19 pode ser atribuída às DCV, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias e insuficiência cardíaca (IC), esta última com risco aumentado de infecção grave. Níveis elevados de troponina (marcador de dano miocárdico) são preditores de pior prognóstico para pacientes infectados e suas mortes são atribuídas a IC. A hipótese se baseia no fato de a IC, considerada tanto uma comorbidade quanto uma complicação, gera um impacto significativo no tratamento e prognóstico dos pacientes com COVID-19, visto que na fase inflamatória da doença, a IC pode ser progressiva e fatal. Evidências mostram que a SRAG pode causar tanto lesões agudas como danos crônicos ao coração. No entanto, o mecanismo exato subjacente a esta complicação permanece obscuro e necessita de mais discussões (YI et al., 2021).

Uma pesquisa relatou que 40% dos casos confirmados que necessitaram de hospitalização tinham um histórico de DCV ou cerebrovascular, e estas estavam ligadas a um maior risco de internação hospitalar e morte, o que indica que os indivíduos cardiopatas são mais vulneráveis à COVID-19. Além disso, pacientes com HAS e DM tinham mais predisposição para apresentar sintomas graves, o que indica que podem ser fatores de risco para progressão a IC (SHI et al., 2020).

A hiperfunção de múltiplas vias inflamatórias pode contribuir para a IC desencadeada pela COVID-19, ou ainda a tempestade de citocinas pode exercer um papel importante na progressão da IC em indivíduos infectados que já tinham a doença preexistente (YI et al., 2021).

Apesar da COVID-19 se apresentar na maioria dos casos como uma infecção de vias aéreas, o SARS-CoV-2 também tem a capacidade de invadir o sistema nervoso central(SNC) a partir do sistema respiratório. As lesões encontradas no cérebro podem ocorrer de duas formas: por infecção direta no órgão, com a ligação do vírus ao receptor de enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) presente no endotélio e em células do SNC; ou pela tempestade de citocinas e danos à barreira hematoencefálica, as quais causam eventos tromboembólicos e hemorragias, respectivamente (FERREIRA; COSTA, 2021).

Resultados a partir de revisão sistemática confirmam a associação fisiopatológica entre COVID-19 e AVC isquêmico, devido a um estado pró-trombótico promovido pela infecção viral, confirmado pelos altos níveis sanguíneos de D-dímero nos casos mais

avançados. Lesões endoteliais causadas pela entrada direta do SARS-CoV-2 por meio do receptor ACE2 e a tempestade de citocinas promovida por esse processo são responsáveis pelos eventos cerebrovasculares (FERREIRA; COSTA, 2021).

3 PERGUNTA CONDUTORA

Quais os potenciais fatores preditivos do óbito em pacientes idosos hospitalizados com COVID-19?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores preditivos do óbito em pacientes idosos hospitalizados com COVID-19.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a distribuição do desfecho óbito (sim ou não) entre os idosos investigados.
- Caracterizar a população investigada segundo as variáveis sociodemográficas, clínicas (sintomas, complicações e comorbidades) e parâmetros bioquímicos.
- Verificar a associação entre o desfecho e as demais variáveis investigadas nos diferentes grupos (caso – óbito e controle – não óbito).

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de caso-controle não pareado com avaliação retrospectiva de prontuários (dados secundários). Neste desenho de pesquisa é identificada a frequência com que ocorrem as exposições nos diferentes grupos (casos e controles), visando à busca de fatores de risco. No não-pareado são formados grupos de casos e controles de forma independente (SBOC, 2016). No presente estudo o grupo caso foi de pacientes que evoluíram ao óbito e o controle de paciente que não tiveram este desfecho.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

A presente investigação foi desenvolvida no Hospital Metropolitano Oeste Pelópidas Silveira (HPS) da rede pública de saúde do Estado de Pernambuco. O hospital possui 184 leitos subdivididos entre unidades de neurologia clínica, neurocirurgia, cardiologia, UTI e emergência. Em 2020 durante a pandemia, dentre os 60 leitos de neurologia clínica, foram reservados 30 leitos no 5º andar leste, 9 leitos de UTI e 6 leitos de emergência especificamente para pacientes suspeitos e confirmados com COVID-19, que foram internados por algum agravo neurológico ou cardiológico.

5.3 POPULAÇÃO

A população do estudo foi constituída por idosos hospitalizados com confirmação laboratorial de SARS-CoV-2 após teste RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), através da coleta por *swab* em nasofaringe.

Foram utilizados dados secundários, obtidos a partir dos prontuários de todos os idosos com diagnóstico confirmado, no período de março a dezembro de 2020.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Prontuários de pacientes idosos (60 anos e mais), de ambos os sexos, com SARS-CoV-2 confirmado, após teste RT-PCR e desfecho da hospitalização sendo óbito (grupo caso) ou não óbito (grupo controle).

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Prontuários de pacientes com dados sobre o desfecho incompletos.

5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO:

Todas as variáveis de interesse para o estudo foram coletadas a partir de dados secundários obtidos dos prontuários existentes no serviço, de planilha do *Excel* elaborada pelo Núcleo de Epidemiologia do HPS (NEPI/HPS) e dos resultados de exames no site da Científicalab[®], sendo registradas em roteiro semi-estruturado elaborado pela pesquisadora principal (APÊNDICE A).

5.6.1 Variável dependente

O desfecho correspondeu à variável dependente: óbito por COVID-19, categorizada para fins de análise em sim ou não. Foi registrada a ocorrência do óbito, ou não, ao final do tempo de internação.

5.6.2 Variáveis independentes

5.6.2.1 Sociodemográficas

- Sexo – masculino ou feminino;
- Faixa etária – idade considerada em anos completos, a partir da data de nascimento e coleta dos dados; categorizada em três faixas etárias: 60 a 69; 70 a 79; e 80 anos e mais;
- Ter companheiro/a;
- Cor da pele – preta/parda e branca;
- Município de residência – Região Metropolitana do Recife (RMR) composta por quatorze municípios: Araçoiaba, Igarassu, Itapissuma, Ilha de Itamaracá, Abreu e Lima, Paulista, Olinda, Camaragibe, Recife, Jaboatão dos Guararapes, São Lourenço da Mata, Moreno, Cabo de Santo Agostinho e Ipojuca; e interior do Estado de Pernambuco, onde foram agrupados os demais 171 municípios do estado.

5.6.2.2 Sintomas e complicações

Foram registrados os sintomas apresentados no início e curso da doença, desde os mais comuns como febre, tosse seca, fadiga; os menos comuns como mialgia, dor de garganta, diarreia, conjuntivite, cefaléia, ageusia ou anosmia, erupção cutânea; até os sintomas mais graves como dispnéia, angina e rebaixamento do nível de consciência (RNC), entre outros, assim como a principal complicação da COVID-19, a SRAG.

5.6.2.3 Comorbidades

Informações sobre doenças preexistentes de acordo com os seguintes itens: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), cardiopatias, doenças pulmonares, doenças neurológicas crônicas, acidente vascular encefálico (AVE), doenças renais, doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), neoplasias, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) e outras.

Para fins de análise, o número de enfermidades preexistentes foi estratificado em: (1, 2, 3, 4 ou mais comorbidades)

5.6.2.4 Dados bioquímicos

Foram coletados os dados bioquímicos usualmente solicitados para casos suspeitos de COVID-19, como: RT-PCR – SARS-CoV-2; uréia; creatinina; TGO; TGP; D-dímero; hemograma completo; coagulograma (TAP e TTPa); marcadores inflamatórios (proteína C-reativa); troponina sérica; ferritina; e lactato desidrogenase sérica (DHL). Após coleta da contagem total de linfócitos e neutrófilos foi realizado o cálculo da razão neutrófilos/linfócitos (RNL).

5.7 COLETA E FONTE DOS DADOS

A coleta de dados foi realizada por meio da análise de uma planilha elaborada pelo NEPI/HPS, que contém informações referentes ao desfecho de todos os pacientes com COVID-19; dos seus respectivos prontuários e dos resultados de exames no site da Cientificalab[®], em momento distinto ao horário de expediente da pesquisadora. As informações foram registradas em roteiro semiestruturado, com variáveis de desfecho (óbito –

sim ou não), dados sociodemográficos, clínicos (sintomas, complicações e comorbidades) e bioquímicos.

O Departamento de Ensino e Pesquisa do HPS (DEP-HPS) concedeu a anuência para a coleta de dados, que só foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP).

5.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

O banco de dados foi elaborado com o auxílio do software *Excel 2010*. Após a digitação, os dados eram checados com o objetivo de excluir possíveis inconsistências. Para a análise estatística foram utilizados os programas: *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows, versão 13.0, STATA/SE 12.0 e o MedCalc.

Na análise dos dados, técnicas de estatística descritiva e inferencial foram empregadas. Os resultados estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. As técnicas de estatística descritiva incluíram a obtenção de distribuições absolutas bivariadas. Para verificar a existência da associação foi empregado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher quando as condições para o teste Qui-quadrado não foram verificadas.

A regressão logística realizada pelo método *ENTER* onde foram incluídas as variáveis associadas ao desfecho que na análise bivariada apresentaram valor de $p \leq 0,20$. Foram estimadas OR ajustadas e os respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram consideradas como significativas para o modelo final as variáveis que apresentaram nível de significância $< 0,05$. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

A apresentação dos resultados atende às normas recomendadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT: NBR 14724.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido para apreciação ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, de acordo com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovado em 25 de fevereiro de 2021 sob CAAE 42248721.3.0000.5208.

Foi solicitada ao CEP a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE B), visto que se trata de um estudo retrospectivo, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa.

O presente projeto de pesquisa não apresentou conflito de interesses, assim como não contou com qualquer financiamento, privado ou público.

6 RESULTADOS

Foram analisados 265 prontuários de pacientes idosos hospitalizados no período de março a dezembro de 2020, os quais tiveram confirmação de diagnóstico para COVID-19 após teste RT-PCR. Houve a exclusão de 06 prontuários, visto que foram pacientes que não passaram por internamento hospitalar, apenas acompanhamento ambulatorial, resultando em uma população de 259 idosos. Do total de indivíduos investigados, em torno de 25% teve por desfecho da hospitalização a ocorrência do óbito.

A tabela 1 apresenta a caracterização da população investigada segundo perfil sociodemográfico. Prevaleram os idosos do sexo masculino (56,4%), na faixa etária de 60 a 69 anos (40,9%), de cor preta/parda (85,3%), sem companheiro (68%) e residentes da RMR (59,5%).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos idosos com COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	n	%
Idade		
60-69 anos	106	40,9
70-79 anos	96	37,1
80 anos ou mais	57	22
Sexo		
Masculino	146	56,4
Feminino	113	43,6
Cor da pele		
Preta / Parda	221	85,3
Branca	34	13,1
Reside com companheiro		
Sim	83	32,0
Não	176	68,0
Município de origem		
RMR	154	59,5
IEPE	104	40,2

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Quanto às condições clínicas, observadas na tabela 2, a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais prevalente (78%), seguida das cardiopatias (56%), AVE (48,6%) e DM (37,8%). Os sintomas mais comuns foram dispnéia (59,1%), febre (56%) e tosse (37,8%), além dos sintomas mais raros neste período da pandemia classificados como “outros” (sintomas gastrointestinais, artralguas, edema de membros inferiores, entre outros) com 32,4%.

Tabela 2. Distribuição das variáveis clínicas de idosos com COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	n	%
Comorbidades		
Cardiopatias	145	56,0
AVE	126	48,6
HAS	202	78,0
DM	98	37,8
Nº comorbidades		
1	13	5,0
2	37	14,3
3	88	34,0
4 ou mais	119	45,9
Sintomas		
Dispneia	153	59,1
Febre	145	56,0
Tosse	98	37,8
RNC	49	18,9
Secreção respiratória	45	17,4
Outros	84	32,4
SRAG		
Sim	90	34,7
Não	169	65,3
Óbito		
Sim	64	24,7
Não	195	75,3

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Quanto à principal complicação da COVID-19, aproximadamente 35% dos pacientes evoluíram para a SRAG, e destes, 58,9% foram a óbito, como observado na tabela 3. Logo, quando comparados os grupos dos que foram a óbito e os que sobreviveram, a SRAG se mostra associada ao risco aumentado de morte (OR = 20,57).

Tabela 3. Análise bivariada de fatores de risco clínicos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor* (continua)
	Sim (n=64) n (%)	Não (n=195) n (%)			
Clínicas					
SRAG					
Sim	53 (58,9)	37 (41,1)	20,57	9,80 – 43,19	< 0,001
Não	11 (6,5)	158 (93,5)	1,00	---	
Cardiopatias					
Sim	27 (18,6)	118 (81,4)	0,48	0,27 – 0,84	0,010
Não	37 (32,5)	77 (67,5)	1,00	---	
AVE					
Sim	33 (26,2)	93 (73,8)	1,17	0,66 – 2,05	0,591
Não	31 (23,3)	102 (76,7)	1,00	---	
HAS					
Sim	48 (23,8)	154 (76,2)	0,80	0,41 – 1,55	0,505
Não	16 (28,1)	41 (71,9)	1,00	---	
DM					
Sim	29 (29,6)	69 (70,4)	1,51	0,85 – 2,68	0,155
Não	35 (21,7)	126 (78,3)	1,00	---	

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor* (conclusão)
	Sim (n=64) n (%)	Não (n=195) n (%)			
Nº comorbidades					
1	5 (38,5)	8 (61,5)	1,00	---	0,678
2	9 (24,3)	28 (75,7)	0,51	0,13 – 1,98	
3	20 (22,7)	68 (77,3)	0,47	0,14 – 1,60	
4 ou mais	29 (24,4)	90 (75,6)	0,52	0,16 – 1,70	
Dispnéia					
Sim	49 (32,0)	104 (68,0)	2,86	1,50 – 5,44	0,001
Não	15 (14,2)	91 (85,8)	1,00	---	
Febre					
Sim	50 (34,5)	95 (65,5)	3,76	1,95 – 7,24	< 0,001
Não	14 (12,3)	100 (87,7)	1,00	---	
Tosse					
Sim	24 (24,5)	74 (75,5)	0,98	0,55 – 1,76	0,949
Não	40 (24,8)	121 (75,2)	1,00	---	
RNC					
Sim	26 (53,1)	23 (46,9)	5,12	2,64 – 9,92	< 0,001
Não	38 (18,1)	172 (81,9)	1,00	---	
Secreção respiratória					
Sim	14 (31,1)	31 (68,9)	1,48	0,73 – 3,00	0,273
Não	50 (23,4)	164 (76,6)	1,00	---	
Outros sintomas					
Sim	20 (23,8)	64 (76,2)	0,93	0,51 – 1,71	0,816
Não	44 (25,1)	131 (74,9)	1,00	---	

(*) Qui-Quadrado

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Quanto às comorbidades, as cardiopatias, além da alta prevalência, mostraram associação para o risco de óbito nos pacientes infectados (OR = 0,48), enquanto a hipertensão, mesmo sendo a mais prevalente, não evidenciou associação, assim como as demais. O número de comorbidades presentes também não interferiu nesse risco.

Os sintomas clínicos como dispnéia (OR = 2,86), febre (OR = 3,76) e RNC (OR = 5,12) foram relacionados à mortalidade, à medida que a presença de tosse, secreção respiratória e outros sintomas mais raros não tiveram associação.

Nos parâmetros bioquímicos apresentados na tabela 4, elevação na contagem total de leucócitos (OR = 3,68), neutrófilos (OR = 3,48), linfopenia (OR = 2,70) e linfocitose (OR = 2,82) se mostraram como fatores preditivos ao óbito. Em contrapartida, o D-dímero, a RNL, as plaquetas, o hematócrito e a hemoglobina não apresentaram associação quando comparados os grupos de falecidos e sobreviventes. Vale destacar a alta prevalência de anemia no total de pacientes avaliados.

Tabela 4. Análise univariada de fatores de risco bioquímicos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor*
	Sim (n=64) n (%)	Não (n=195) n (%)			
Bioquímicas					
D dímero (ng/ml)					
< 500	2 (22,2)	7 (77,8)	1,00	---	1,000 **
≥ 500	33 (30,3)	76 (69,7)	1,52	0,30 – 7,71	
Leucócitos (x10⁹/L)					
<4	1 (8,3)	11 (91,7)	0,44	0,05 – 3,51	< 0,001 *
4 - 11	29 (17,3)	139 (82,7)	1,00	---	
>11	33 (43,4)	43 (56,6)	3,68	2,01 – 6,74	
Neutrófilos (x10⁹/L)					
<2	0 (0,0)	2 (100,0)	***	***	0,001 **
2 - 7	15 (11,5)	115 (88,5)	1,00	---	
>7	30 (31,3)	66 (68,8)	3,48	1,75 – 6,95	
Linfócitos (x10⁹/L)					
<1	44 (32,4)	92 (67,6)	2,70	1,44 – 5,06	0,003 **
1 - 3	17 (15,0)	96 (85,0)	1,00	---	
>3	2 (33,3)	4 (66,7)	2,82	0,48 – 16,64	
Razão neutrófilo/linfócito (RNL)					
<5	24 (20,5)	93 (79,5)	1,00	---	0,153 *
≥5	39 (28,3)	99 (71,7)	1,53	0,85 – 2,73	
Plaquetas (x10⁹/L)					
<150	16 (25,0)	48 (75,0)	1,05	0,54 – 2,03	0,944 **
150 - 400	45 (24,1)	142 (75,9)	1,00	---	
>400	1 (25,0)	3 (75,0)	1,05	0,11 – 10,37	
Hemoglobina (g/dL)					
<13 (M) ou <12 (F)	47 (25,8)	135 (74,2)	1,26	0,66 – 2,41	0,479 *
13(M) - 17 (M) ou 12(F) - 15 (F)	16 (21,6)	58 (78,4)	1,00	---	
Hematócrito (%)					
<40 (M) ou <36 (F)	50 (25,5)	146 (74,5)	1,21	0,61 – 2,43	0,587 *
40(M) - 50 (M) ou 36(F) - 46 (F)	13 (22,0)	46 (78,0)	1,00	---	

(*) Qui-Quadrado (**) Teste Exato de Fisher (***) Não Calculável; F – feminino; M – masculino.

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

A única variável sociodemográfica que indicou associação com a mortalidade foi a cor da pele preta/parda (OR = 0,31), não havendo diferença estatística para a faixa etária, sexo e condição de ter companheiro (a), como observado na tabela 5.

Tabela 5. Análise univariada de fatores de risco sociodemográficos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor*
	Sim (n=64) n (%)	Não (n=195) n (%)			
Sociodemográficas					
Idade					
60-69 anos	22 (20,8)	84 (79,2)	1,00	---	0,410
70-79 anos	25 (26,0)	71 (74,0)	1,34	0,70 – 2,59	
80 anos ou mais	17 (29,8)	40 (70,2)	1,62	0,78 – 3,39	
Sexo					
Masculino	33 (22,6)	113 (77,4)	0,77	0,44 – 1,36	0,371
Feminino	31 (27,4)	82 (72,6)	1,00	---	
Cor da pele					
Preta / Parda	48 (21,7)	173 (78,3)	0,31	0,15 – 0,66	0,002
Branca	16 (47,1)	18 (52,9)	1,00	---	
Estado civil					
Com companheiro	18 (21,7)	65 (78,3)	1,00	---	0,438
Sem companheiro	46 (26,1)	130 (73,9)	1,28	0,69 – 2,38	

(*) Qui-Quadrado

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Incluindo as 11 variáveis significativas para o óbito em um modelo de regressão logística multivariada, foram mantidas três variáveis preditivas independentes para o óbito em idosos com COVID-19. O risco de mortalidade foi 18,45 (IC 95%: 8,45 – 40,27) vezes maior para os idosos que apresentaram SRAG em comparação aos que não tiveram esta complicação. Idosos com sintoma de RNC tiveram um risco de morte 3,73 (IC 95%: 1,58 – 8,85) vezes maior em paralelo aos que se mantiveram conscientes. Quanto à cor da pele, ser preto ou pardo foi um fator de proteção ao óbito, quando comparados aos brancos, como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6. Análise de regressão logística múltipla dos determinantes para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2020.

Variáveis	OR	OR (IC95%)	p-valor
SRAG			
Sim	18,45	8,45 – 40,27	< 0,001
Não	1,00	---	
RNC			
Sim	3,73	1,58 – 8,85	0,003
Não	1,00	---	
Cor da pele			
Preta / Parda	0,30	0,11 – 0,82	0,019
Branca	1,00	---	

(*) Variáveis que entraram no modelo: Linfócitos, Neutrófilos, Leucócitos, RNL, Dispneia, Febre, RNC, SRAG, DM, Cardiopatias e Cor da pele.

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

7 DISCUSSÃO

Tratando-se de uma pandemia, é imprescindível investigar quais fatores podem conduzir ao agravamento e óbito dos indivíduos contaminados, visto que a assistência à saúde não possui meios suficientes para arcar com a demanda, tanto no Brasil como no mundo. Portanto, conhecer os fatores preditivos para morte por COVID-19 irá contribuir para identificação dos grupos de risco, intervenção precoce e consequente redução da mortalidade.

O presente estudo foi desenhado para identificar quais os fatores de risco para casos fatais por COVID-19 em idosos. Mesmo não havendo diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias de idosos para o desfecho óbito, foi observada uma maior proporção de mortes entre os indivíduos de 80 anos ou mais (29,8%). A partir deste ponto de vista, os achados estão de acordo com estudos recentes, nos quais a idade avançada vem se constituindo como um determinante para o óbito em infectados (ALTSCHUL et al., 2020; FUMAGALLI et al., 2020; LI et al., 2021a; LIANG et al., 2020; WU, C. et al., 2020; WU, J.T. et al., 2020).

Um recente trabalho realizado em um hospital universitário na Inglaterra traz uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 51,2% dos 217 idosos infectados com o SARS-CoV-2 até maio de 2020 (MILES et al., 2020). As taxas de mortalidade podem variar dependendo da localidade por diversos motivos, tais como: nível de assistência à saúde, fatores epidemiológicos, período da pandemia, entre outros. Mesmo com variações, estas taxas se mostraram mais elevadas, quando comparadas aos dados referentes às populações mais jovens.

Alguns autores justificam a maior vulnerabilidade dos mais velhos, à gravidade e ao óbito por COVID-19, tanto pela imunossenescência, com redução da produção de células T e B virgens, prejuízo na ativação das células imunes inatas, deficiência no controle da replicação viral e resposta hiperinflamatória (tempestade de citocinas, hiper coagulação e danos teciduais), quanto pela presença de doenças preexistentes (BLAGOSKLONNY, 2020; KANG; JUNG, 2020; LI et al., 2021b; ZHOU et al., 2020; ZHENG et al., 2020).

Foi observado que quase todos os idosos tinham pelo menos uma comorbidade e cerca de metade destes tinham quatro ou mais. Embora o número de patologias preexistentes não tenha influenciado no desfecho, segundo a análise estatística, do total pacientes com comorbidades e desfecho para o óbito, quase metade tinha quatro ou mais condições subjacentes. Estes resultados se assemelham aos encontrados na primeira investigação realizada na China com 1590 casos, a qual identificou que indivíduos com duas ou mais

comorbidades faziam parte do grupo mais grave, em comparação aos que só apresentavam uma ou nenhuma (GUAN et al., 2020).

As cardiopatias mostraram associação negativa com o óbito, segundo a análise univariada ($p=0,010$), ou seja, poderia ser interpretado como um fator de proteção. Porém, o grupo de idosos sem cardiopatias não faz parte de um grupo isento de comorbidades, assim, a presença das demais doenças preexistentes em conjunto pode ter influenciado como fator de confusão. Este resultado não corrobora com outros estudos de caso controle e metanálise, onde doenças cardíacas foram consideradas fatores de risco independentes para gravidade e morte por COVID-19 (GU et al., 2020; WANG, B. et al., 2020).

Mesmo que achados produzidos não tenham encontrado diferença significativa entre os grupos caso e controle para a preexistência de AVE, verifica-se uma alta prevalência de idosos com este agravo, além da alta prevalência de óbito entre os indivíduos com doença cérebro vascular. Uma recente revisão sistemática conclui que ter um histórico de AVC, aumenta o risco de morrer por COVID-19 em três vezes (GALÁN, 2020). Portanto, é importante estarmos atentos à presença de manifestações neurológicas em pacientes com COVID-19, sobretudo aos gravemente enfermos, tanto pelo risco de diagnósticos tardios quanto pelo risco de morte.

Quanto aos dados laboratoriais, um estudo de caso controle realizado na China demonstrou que o risco de mortalidade foi maior em pacientes com leucocitose, semelhante aos resultados aqui encontrados, com risco de morte quase quatro vezes maior em comparação aos que tinham uma contagem de leucócitos dentro na normalidade. Os autores sugerem que uma contagem elevada de leucócitos poderia indicar uma infecção secundária por outros microorganismos, acelerando a progressão da doença e levando a casos fatais (LI et al. 2021b).

Nos resultados aqui encontrados, também foi observado risco de morte 3,5 vezes maior em idosos com neutrofilia e quase três vezes mais elevado para aqueles com linfopenia ou linfocitose, quando comparados aos dentro da faixa ideal. Estes achados corroboram com alguns relatórios publicados no início da pandemia e com dados de estudos mais recentes, nos quais os pacientes mais graves ou que não sobreviveram, apresentaram níveis elevados de neutrófilos e redução na contagem de linfócitos (ABDOLLAHPOUR et al., 2021; GAO et al., 2021; QIN et al., 2020; WANG, K. et al., 2020; WANG, S. et al., 2021;).

A depleção dos linfócitos, especialmente dos linfócitos T, pode ser um indicativo de alta replicação do SARS-CoV-2 e leva a desregulação da imunidade, conseqüentes infecções por bactérias, inflamação excessiva e agravamento do quadro dos pacientes. Ainda que os

neutrófilos cumpram um papel relevante no início da infecção, a neutrofilia poderá conduzir a uma tempestade de citocinas causada pela invasão do vírus, levando a processos inflamatórios prejudiciais (ABDOLLAHPOUR et al., 2021; QIN et al., 2020; WANG, K. et al., 2020).

A RNL é conhecida como um marcador de infecção e inflamação sistêmica, o qual sua elevação é considerada como fator de risco para mortalidade em algumas patologias crônicas e autoimunes. Sua elevação é resultante da resposta inflamatória que estimula a produção de neutrófilos e acelera a apoptose dos linfócitos. Para este marcador, não foi encontrada associação significativa com o óbito ($p=0,153$) quando comparados os dois grupos. Porém observa-se que do total de idosos que evoluíram para o óbito, mais da metade apresentou uma RNL elevada, reforçando a hipótese de que este pode ser considerado um bom marcador para condição crítica na COVID-19, assim como um fator de risco independente na mortalidade intra-hospitalar, conforme observado em outros estudos internacionais (LIU et al., 2020; QIN et al., 2020).

No modelo multivariado, a cor da pele se revelou como fator preditivo ao óbito, onde ser afro descendente seria um fator de proteção para desfechos negativos. Este resultado diverge de estudos nacionais e internacionais que mostram que a população preta/parda apresentou maior mortalidade por COVID-19, estando relacionado a questões de desigualdades socioeconômicas e de acesso a serviços de saúde de qualidade (BARBOSA et al., 2020; MORROW-HOWELL et al., 2020; SANDHU et al., 2021).

Portanto, mesmo que a prevalência de idosos infectados tenha sido mais alta no grupo de preto/pardos, a maior parte dos indivíduos sobreviveu. Em contrapartida, no grupo de idosos brancos, quase metade foi a óbito. Como a presente investigação foi realizada em uma unidade hospitalar da rede pública de saúde, sugere-se ainda que em caráter hipotético, uma maior probabilidade da população que demanda este serviço, pertencer às classes mais baixas economicamente. O que afasta a hipótese de haver alguma relação com questões socioeconômicas. Porém, não foi realizada uma análise sobre renda e condições de moradia neste trabalho, o que impede de afirmar com mais clareza esta possibilidade.

Um fato importante que foi observado ao analisar a população em estudo se refere a uma proporção maior de idosos mais jovens (60 – 69 anos) no grupo de preto/pardos em comparação ao grupo de brancos. Conseqüentemente, o grupo de idosos brancos teve uma proporção maior de idosos longevos quando comparados aos preto/pardos. Quando somados os idosos pertencentes às faixas etárias de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais, nos dois grupos também é observada diferença na proporção (preto/pardos: 57%; brancos: 73,5%). Ou seja, supõe-se que a cor da pele branca, tenha se mostrado como um fator de risco, devido ao fato

deste grupo apresentar uma maior proporção de idosos longevos. Portanto, a faixa etária seria considerada um fator de confusão, visto que a idade avança tem sido consolidada como um preditor para mortalidade em pessoas contaminadas com o SARS-CoV-2, como já citado anteriormente.

O RNC é causado por uma variedade de etiologias, desde hipóxia até complicações neurológicas. De acordo com os resultados aqui produzidos, os idosos que apresentaram RNC tiveram um risco de óbito quase quatro vezes maior, em comparação aos que se mantiveram conscientes. Esse achado é consistente com relatórios internacionais já publicados, nos quais o distúrbio de consciência foi mais presente nos pacientes hospitalizados que não sobreviveram ou que foram mais gravemente afetados pela doença (MAO et al., 2020; SOBHANI et al., 2021).

No início de 2020 foi identificado o receptor funcional para SARS-CoV-2, o ACE2, que está presente em vários órgãos humanos, incluindo o SNC. Portanto, sugere-se que o mecanismo patológico ocorre pela invasão do SARS-CoV-2 no SNC através da via neuronal hematogênica ou por transporte axonal retrógrado. Além da invasão da parede vascular, outros mecanismos podem levar a danos neurológicos por meio do vírus como: coagulopatia associada ao COVID-19, dano miocárdico com embolia cerebral, desestabilização de uma placa aterosclerótica pré-existente, ou ainda hipóxia cerebral produzida pela insuficiência respiratória (GALÁN, 2020; GARG et al., 2020; MAO et al., 2020).

Entre os sintomas mais prevalentes na população aqui investigada, além do RNC já discutido anteriormente, a febre e a dispnéia também foram significativos como preditores para o óbito, quando analisados isoladamente. Uma recente metanálise traz resultados semelhantes, onde febre e dispnéia se mostraram associadas à COVID-19 mais grave. Outros estudos também trazem o desconforto respiratório mais prevalente em indivíduos que faleceram por COVID-19, ou mesmo como fator determinante para mortalidade (ABDOLLAHPOUR et al., 2021; CHEN et al., 2020; LI et al., 2021b; SOBHANI et al., 2021).

Visto que a dispnéia é um dos sintomas mais característicos da COVID-19, alterações hipóxicas somadas à tempestade de citocinas e quimiocinas podem levar à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual é uma das principais razões de insuficiência respiratória e morte por SRAG (GARG et al., 2020; WU, C. et al., 2020). A evolução da inflamação pulmonar e sistêmica nas primeiras duas semanas pode determinar a progressão fisiológica (resolução ou progressão) e desfecho da doença (óbito ou sobrevida). Então, a SDRA e a insuficiência respiratória podem ser os principais fatores que contribuem para o risco de fatalidade da COVID-19 (CHEN et al., 2020).

No presente estudo, a SRAG permaneceu, após análise multivariada, como o fator de risco que mais interferiu na mortalidade de idosos com COVID-19. Alguns relatórios trouxeram a SDRA como a principal complicação em pacientes com pneumonia infectados por SARS-CoV-2 (HUANG et al., 2020; WANG, D. et al., 2020; WU, C. et al., 2020). Em dois estudos de revisão sistemática com metanálise foi observada uma maior propensão (OR = 34,45, IC 95%: 19,41-61,13; OR = 29,09, IC 95%: 16,57-51,07) de pacientes graves ou que foram admitidos em UTI evoluírem para SRAG, em comparação a pacientes não graves (LI et al., 2021b; ZHANG et al., 2020). Em estudo de caso controle foi observado que no curso da virose, a SDRA ocorreu de forma predominante no grupo de indivíduos que faleceram em comparação com o grupo de alta, com razão significativamente maior ($p < 0,001$), indicando que a taxa de sobrevivência era muito baixa para os pacientes que evoluíram ao estado crítico (PAN et al., 2020).

A comparação entre os dados aqui produzidos e o acervo até então disponível na literatura especializada, aponta tanto semelhanças quanto disparidades. Isto reforça a necessidade de mais pesquisas para identificar os fatores de risco para casos fatais em idosos com COVID-19, pois estes determinantes poderão ser utilizados tanto para a estratificação de risco destes pacientes, como também para prognóstico e prevenção de desfechos clínicos negativos.

Algumas limitações encontradas no presente estudo, dizem respeito à inconsistência de dados bioquímicos, visto que um grande número de pacientes não possuía todos os exames que deveriam ser usualmente solicitados, como PCR, função renal e hepática, e marcadores de lesão cardíaca. Isto poderia diminuir a precisão das estimativas do estudo, como provavelmente ocorreu com o D-dímero, que não apresentou associação com o óbito, pois menos da metade dos indivíduos tinham este dado. Face ao exposto, a discussão foi conduzida exclusivamente sobre os dados hematológicos e associados à coagulação.

Outra limitação está relacionada à coleta de dados retrospectivos em prontuários, onde dependemos do correto preenchimento de dados por terceiros (funcionários administrativos e profissionais de saúde). Não há o controle sobre a completude dos dados sociodemográficos e clínicos. Por último, a pesquisa foi realizada em centro único, sendo relevante abranger para populações de outros centros e localidades.

8 CONCLUSÃO

Considerando o avanço do envelhecimento da população brasileira, aliado às dificuldades encontradas no sistema de saúde para suprir as demandas de assistência do grupo de idosos e portadores de comorbidades em tempos de pandemia, é fundamental que se tenha conhecimento sobre quais fatores podem influenciar no desfecho de pacientes com COVID-19, a fim de prevenir hospitalizações, quadros graves e perdas irreversíveis.

Em resumo, ao investigar a associação entre o óbito e demais variáveis do estudo, foram revelados os fatores preditivos ao óbito em uma população de idosos com a COVID-19. A cor da pele, o RNC e a evolução para SRAG se apresentaram de forma heterogênea, quanto ao tipo de variável, conforme demonstrado em outros estudos, o que revela uma causalidade multifatorial para o óbito.

Evidenciar estes fatores pode ajudar a identificar pacientes com mau prognóstico e ser útil na tomada de decisão sobre a hospitalização e necessidade de cuidados intensivos em tempo hábil para prevenir a progressão da doença.

Os fatores de risco aqui encontrados podem ser utilizados no aperfeiçoamento de protocolos de assistência, desde a atenção primária até os cuidados intensivos, melhorando a vigilância e priorização deste perfil de pacientes, com o intuito de reduzir a progressão da doença, o agravamento dos idosos infectados e a taxa de mortalidade, assim como diminuir a sobrecarga nas unidades de saúde e os gastos excessivos por parte do poder público.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHPOUR, I. *et al.* Model Prediction for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19: A Case–Control Study in Isfahan, Iran. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 104, p. 1476-1483, 2021.
- ALTSCHUL, D. J. *et al.* A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients. **SciRep**.V. 10, p.16726, 2020.
- BARBOSA, I.R.*et al.* Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. V. 23, n. 01, 2020.
- BLAGOSKLONNY, M.V. From causes of aging to death from COVID-19. **Aging(Albany NY)**.V. 12, p. 10004-10021, 2020.
- CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE PERNAMBUCO (CIEVS/PE). **Informe Epidemiológico Coronavírus (COVID-19) | N° 26/22 - Pernambuco**. Disponível em: https://www.cievspe.com/_files/ugd/3293a8_2f8599711dbe4926805b16fe530ebdbf.pdf. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.
- CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**.V.368, n. 1091, 2020.
- FERREIRA, Q. R.; COSTA, B. T.Achados neuropatológicos da Covid-19: uma revisão sistemática. **Revista Neurociências**.V.29, p. 1–20, 2021.
- FUMAGALLI, C. *et al.* Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. **BMJ Open**. V. 10, 2020.
- GALÁN, J. M. T. G. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19.**Neurología (English Edition)**. V. 35, p. 318-322, 2020.
- GAO, J. *et al.* Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. **BMC Infect Dis**. V. 21, p. 602, 2021.
- GARG, R. K. *et al.* Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. **J Med Virol**. V. 93, p. 206-222, 2021.
- GU, T.*et al.* History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case–control study. **BMJ Open**.V.10, 2020.
- GUAN, W. J. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **EurRespirJ**.V. 55, 2020.
- HAMMERSCHMIDT, K. S. A.; SANTANA, R. F. Saúde do idoso em tempos de pandemia Covid-19. **Cogitare enferm**. 2020.

HUANG, C. *et al.*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. V.15, p. 497-506, 2020.

ISER, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.29, n.3, 2020.

KANG, S.J.; JUNG, S. I. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. **Infect Chemother**. V. 52, p. 154-164, 2020.

LAI, C.C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. **J Microbiol Immunol Infect**, 2020.

LIANG, W. *et al.* Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. **JAMA Intern Med**. V. 180, p. 1081–1089, 2020.

LI, J. *et al.* Determinants of mortality of patients with COVID-19 in Wuhan, China: a case-control study. **Ann Palliat Med**. V.10, p. 3937-3950, 2021a.

LI, J. *et al.* Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. **American Journal of Infection Control**. V. 49, p. 82-89, 2021b.

LIMA, C. M. A. O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiol Bras**. São Paulo, v. 53, n. 2, pág. V-VI, 2020.

LIU, Y. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**. 2020.V. 81, p. 6-12.

MACHADO, C. J. *et al.* Estimativas de impacto da COVID-19 na mortalidade de idosos institucionalizados no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3437-3444, 2020.

MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**. V. 77, p. 683–690, 2021.

MILES, A. *et al.* Outcomes from COVID-19 across the range of frailty: excess mortality in fitter older people. **Eur Geriatr Med**. V. 11, p. 851-855, 2020.

MORROW-HOWELL, N. *et al.* Recovering from the COVID-19 Pandemic: a focus on older adults. **J Aging Soc Policy**. V.32, p.1-10, 2020.

NIQUINI, R. P. *et al.* SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cadernos de Saúde Pública**. V. 36, n. 7, 2020.

NORONHA, K. V. M. S. *et al.* Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Cadernos de Saúde Pública**. V. 36, n. 6, 2020.

OMORI, R. *et al.* The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID-19) suggests no large difference of susceptibility by age. **Sci Rep.** V. 10, p. 16642, 2020.

PAN, F. *et al.* Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. **Int J Med Sci.** V. 17, p. 1281-1292, 2020.

PANIZ-MONDOLFI, A. *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2). **J Med Virol.** p. 10, 2020.

QIN, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.** V. 71, p. 762-768, 2020.

Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponivel em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-finalreport.pdf>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2020.

SANDHU, A. *et al.* Elevated COVID19 mortality risk in Detroit area hospitals among patients from census tracts with extreme socioeconomic vulnerability. **E Clinical Medicine.** V. 34, 2021.

SHI, S. *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiol.** V. 5, p. 802–10, 2020.

SOBHANI, S. *et al.* Association between Clinical Characteristics and Laboratory Findings with Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients: A Report from Northeast Iran". **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.** 5552138. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC). **Manual de Leitura Crítica de Artigos Científicos.** Gramado, 2016.

SPINELLI, A.; PELLINO, G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. **Wiley Online Library,** 2020.

WANG, B. *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. **Aging (Albany NY).**V. 12, p. 6049-6057, 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA.** V. 323, p. 1061–1069, 2020.

WANG, K. *et al.* Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. **Clin Infect Dis.**V. 71, p. 2079-2088, 2020.

WANG, S. *et al.* Association between peripheral lymphocyte count and the mortality risk of COVID-19 in patients. **BMC Pulm Med.** V. 21, p. 55, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Acesso em: 25 de outubro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.** V. 180, p. 934–943, 2020.

WU, J.T. *et al.* Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. **Nat Med.** V. 26, p.506-510, 2020.

XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J. Bras.Patol.Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, 2020.

YI, Y. *et al.* Cardiovascular Disease and COVID-19: Insight From Cases With Heart Failure. **Front Cardiovascular Med.** V. 8, 2021.

ZHANG, Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **J Infect.** V. 81, p. 16-25, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet.** V. 395, p.1054-62, 2020.

APÊNDICE B - PEDIDO DE ISENÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Solicitamos ao Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deste projeto encaminhado para vossa apreciação. O projeto intitulado **“FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO DE IDOSOS HOSPITALIZADOS COM COVID-19 EM UNIDADE CARDIO E CÉREBRO VASCULAR”** é um estudo longitudinal retrospectivo e, portanto, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa.

As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente;
4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise.

Por esses motivos e como o uso e destinação dos dados coletados durante este projeto de pesquisa estão descritos no mesmo, solicitamos a dispensa do referido documento.

Atenciosamente,

Nataly Annes e Silva

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da UFPE.

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL

PREDITORES DA MORTALIDADE DE PACIENTES IDOSOS COM COVID-19: UM ESTUDO CASO CONTROLE

Nataly Annes e Silva¹, Ana Paula de Oliveira Marques², Anna Karla de Oliveira Tito Borba³, Belvania Ramos Ventura da Silva Cavalcanti⁴

¹Nutricionista e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia - PPGERO da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE; ²Professora Titular do Centro de Ciências Médicas – Área Acadêmica: Saúde Coletiva da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE e Docente do PPGERO/UFPE; ³Professora Adjunta do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE e Docente do PPGERO/UFPE; ⁴Fisioterapeuta e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia - PPGERO da Universidade Federal de Pernambuco, Recife/PE

¹natyannes@hotmail.com, +55 (81) 991270606.

RESUMO

A pandemia de COVID-19 vem se apresentando como um grande problema de saúde pública, com número de óbitos ainda elevado, sendo necessário mais esclarecimentos acerca dos fatores de risco para desfechos negativos. O objetivo foi analisar os fatores preditivos do óbito em idosos hospitalizados, com doença neurológica ou cardiológica em concomitância com a COVID-19. Trata-se de um estudo retrospectivo, caso-controle não pareado, realizado em unidade hospitalar da rede pública de saúde do Estado de Pernambuco. A variável dependente correspondeu ao óbito e as independentes incluíram: dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos. Foram incluídos prontuários de pacientes idosos, de ambos os sexos, com COVID-19 confirmado e desfecho da hospitalização sendo óbito (caso) ou não óbito (controle). Foram analisados 259 prontuários, nos quais prevaleceram idosos do sexo masculino, na faixa etária de 60 a 69 anos, cor preta/parda e sem companheiro. A prevalência de óbito da população foi de 24,7%. Identificamos como fatores de risco para o óbito a cor da

pele, o rebaixamento do nível de consciência e a evolução para SRAG. Estes determinantes poderão ser utilizados tanto para a estratificação de risco dos pacientes, como também para prognóstico e prevenção de desfechos clínicos negativos.

Palavras chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Idoso. Mortalidade. SRAG.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) foi declarada em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e vem se apresentando como um grande problema de saúde pública, com números de casos confirmados e óbitos ainda elevados, o que leva a necessidade de mais esclarecimentos sobre os fatores de risco para desfechos negativos (WHO, 2020). Em 26 de janeiro de 2022, a OMS relatou um total de mais de 356 milhões de casos confirmados, com 5.610.291 mortes, e no Brasil houve mais de 24 milhões de infectados, o terceiro país do mundo com maior número de casos e 623.356 mortes (WHO, 2022).

Os fatores de risco mais contundentes até o momento para hospitalização, internação em UTI e óbito por COVID-19 são idade avançada, gestação de alto risco, inflamação sistêmica e a presença de comorbidades (BLAGOSKLONNY; ISER; ZHOU, 2020). As características clínicas de pacientes falecidos por COVID-19 foram investigadas, sendo evidenciado que 83% destes tinham 60 anos ou mais, indicando um grupo significativamente mais velho quando comparado aos indivíduos recuperados, e entre os infectados que evoluíram para o óbito, houve uma maior frequência de patologias crônicas, em confronto aos pacientes recuperados (CHEN et al., 2020).

A população que apresenta idade avançada e comorbidades está mais suscetível a fazer parte do grupo com pior desfecho de acordo com os estudos supracitados. Portanto, o objetivo do presente artigo foi investigar os fatores preditivos do óbito em idosos hospitalizados por doença neurológica ou cardiológica em coexistência com a infecção por SARS-CoV-2.

MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo, caso controle não pareado, realizado a partir de dados secundários, obtidos dos registros em prontuários, de idosos de ambos os sexos, com resultado positivo para COVID-19, internados nos setores de emergência, enfermaria e UTI COVID do Hospital Metropolitano Oeste Pelópidas Silveira do Estado de Pernambuco, com desfecho da hospitalização categorizado em óbito (grupo caso) e não óbito (grupo controle). A coleta foi iniciada após anuência por parte da unidade de saúde e aprovação do Comitê

de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco sob CAAE 42248721.3.0000.5208. A variável dependente correspondeu ao óbito e as variáveis independentes incluíram: dados sociodemográficos (sexo, idade, cor da pele e residir com companheiro/a), clínicos (sintomas, complicações e comorbidades) e bioquímicos (hemograma, leucograma, D-dímero e razão neutrófilo/linfócito - RNL). Foram coletados os dados do período de março a dezembro de 2020, a partir de roteiro semiestruturado e excluídos os prontuários com informações incompletas sobre o desfecho. Para análise dos dados foi construído um banco de dados em planilha eletrônica do Microsoft Excel, posteriormente importado para os softwares Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 13.0, STATA/SE 12.0 e o MedCalc. Para verificar a existência da associação foi empregado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher. A regressão logística foi realizada pelo método *ENTER* onde foram incluídas as variáveis associadas ao desfecho que na análise univariada apresentaram valor de $p \leq 0,20$. Foram estimadas OR ajustadas e os respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram consideradas como significativas para o modelo final as variáveis que apresentaram $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados 265 prontuários e 06 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, resultando em uma casuística de 259 idosos. Do total de indivíduos investigados, 24,7% teve por desfecho o óbito. Prevaleram os idosos do sexo masculino (56,4%), na faixa etária de 60 a 69 anos (40,9%), de cor preta/parda (85,3%) e sem companheiro (68%). A única variável sociodemográfica que indicou associação com a mortalidade foi a cor da pele preta/parda ($OR = 0,31$), como observado na tabela 1.

Tabela 1. Análise univariada de fatores de risco sociodemográficos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2022.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor*
	Sim (n=64)	Não (n=195)			
	n (%)	n (%)			
Sociodemográfico					
Idade					
60-69 anos	22 (20.8)	84 (79.2)	1.00	---	0.410
70-79 anos	25 (26.0)	71 (74.0)	1.34	0.70 – 2.59	
80 anos ou	17 (29.8)	40 (70.2)	1.62	0.78 – 3.39	
Sexo					
Masculino	33 (22.6)	113 (77.4)	0.77	0.44 – 1.36	0.371
Feminino	31 (27.4)	82 (72.6)	1.00	---	
Cor da pele					
Preta / Parda	48 (21.7)	173 (78.3)	0.31	0.15 – 0.66	0.002
Branca	16 (47.1)	18 (52.9)	1.00	---	
Estado civil					
Com	18 (21.7)	65 (78.3)	1.00	---	0.438
Sem	46 (26.1)	130 (73.9)	1.28	0.69 – 2.38	

(*) Qui-Quadrado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Quanto à SRAG, aproximadamente 59% dos pacientes que evoluíram para esta complicação foram a óbito, como observado na tabela 2. Logo, quando comparados os grupos dos que foram a óbito e os que sobreviveram, a SRAG se mostra associada ao risco aumentado de morte (OR = 20,57). Quanto às comorbidades, as cardiopatias, além da alta prevalência, mostraram associação para o risco de óbito nos pacientes infectados (OR = 0,48), enquanto que a hipertensão, mesmo sendo a mais prevalente, não evidenciou associação, assim como as demais. Os sintomas clínicos como dispnéia (OR = 2,86), febre (OR = 3,76) e rebaixamento do nível de consciência (RNC) (OR = 5,12) foram relacionados à mortalidade. Nos parâmetros bioquímicos apresentados na tabela 3, leucocitose (OR = 3,68), neutrofilia (OR = 3,48), linfopenia (OR = 2,70) e linfocitose (OR = 2,82) se mostraram como fatores preditivos ao óbito.

Tabela 2. Análise univariada de fatores de risco clínicos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2022.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor*
	Sim (n=64) n (%)	Não (n=195) n (%)			
Clínicas					
SRAG					
Sim	53 (58,9)	37 (41,1)	20,5	9,80 – 43,19	< 0,001
Não	11 (6,5)	158 (93,5)	1,00	---	
Cardiopatias					
Sim	27 (18,6)	118 (81,4)	0,48	0,27 – 0,84	0,010
Não	37 (32,5)	77 (67,5)	1,00	---	
AVE					
Sim	33 (26,2)	93 (73,8)	1,17	0,66 – 2,05	0,591
Não	31 (23,3)	102 (76,7)	1,00	---	
HAS					
Sim	48 (23,8)	154 (76,2)	0,80	0,41 – 1,55	0,505
Não	16 (28,1)	41 (71,9)	1,00	---	
DM					
Sim	29 (29,6)	69 (70,4)	1,51	0,85 – 2,68	0,155
Não	35 (21,7)	126 (78,3)	1,00	---	
Nº comorbidades					
1	5 (38,5)	8 (61,5)	1,00	---	0,678
2	9 (24,3)	28 (75,7)	0,51	0,13 – 1,98	
3	20 (22,7)	68 (77,3)	0,47	0,14 – 1,60	
4 ou mais	29 (24,4)	90 (75,6)	0,52	0,16 – 1,70	
Dispneia					
Sim	49 (32,0)	104 (68,0)	2,86	1,50 – 5,44	0,001
Não	15 (14,2)	91 (85,8)	1,00	---	
Febre					
Sim	50 (34,5)	95 (65,5)	3,76	1,95 – 7,24	< 0,001
Não	14 (12,3)	100 (87,7)	1,00	---	
Tosse					
Sim	24 (24,5)	74 (75,5)	0,98	0,55 – 1,76	0,949
Não	40 (24,8)	121 (75,2)	1,00	---	
RNC					
Sim	26 (53,1)	23 (46,9)	5,12	2,64 – 9,92	< 0,001
Não	38 (18,1)	172 (81,9)	1,00	---	
Secrecão					
Sim	14 (31,1)	31 (68,9)	1,48	0,73 – 3,00	0,273
Não	50 (23,4)	164 (76,6)	1,00	---	
Outros sintomas					
Sim	20 (23,8)	64 (76,2)	0,93	0,51 – 1,71	0,816
Não	44 (25,1)	131 (74,9)	1,00	---	

(*) Qui-Quadrado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Tabela 3. Análise univariada de fatores de risco bioquímicos para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2022.

Variáveis	Óbito		OR	IC95%	p-valor*
	Sim (n=64)	Não (n=195)			
Bioquímicas					
D dímero (ng/ml)					
< 500	2 (22,2)	7 (77,8)	1,00	---	1,000 **
≥ 500	33 (30,3)	76 (69,7)	1,52	0,30 – 7,71	
Leucócitos (x10⁹/L)					
<4	1 (8,3)	11 (91,7)	0,44	0,05 – 3,51	< 0,001 *
4 - 11	29 (17,3)	139 (82,7)	1,00	---	
>11	33 (43,4)	43 (56,6)	3,68	2,01 – 6,74	
Neutrófilos (x10⁹/L)					
<2	0 (0,0)	2 (100,0)	***	***	0,001 **
2 - 7	15 (11,5)	115 (88,5)	1,00	---	
>7	30 (31,3)	66 (68,8)	3,48	1,75 – 6,95	
Linfócitos (x10⁹/L)					
<1	44 (32,4)	92 (67,6)	2,70	1,44 – 5,06	0,003 **
1 - 3	17 (15,0)	96 (85,0)	1,00	---	
>3	2 (33,3)	4 (66,7)	2,82	0,48 – 16,64	
Razão					
<5	24 (20,5)	93 (79,5)	1,00	---	0,153 *
≥5	39 (28,3)	99 (71,7)	1,53	0,85 – 2,73	
Plaquetas (x10⁹/L)					
<150	16 (25,0)	48 (75,0)	1,05	0,54 – 2,03	0,944 **
150 - 400	45 (24,1)	142 (75,9)	1,00	---	
>400	1 (25,0)	3 (75,0)	1,05	0,11 – 10,37	
Hemoglobina (g/dL)					
<13 (M) ou <12 (F)	47 (25,8)	135 (74,2)	1,26	0,66 – 2,41	0,479 *
13(M) - 17 (M) ou 12(F)	16 (21,6)	58 (78,4)	1,00	---	
Hematócrito (%)					
<40 (M) ou <36 (F)	50 (25,5)	146 (74,5)	1,21	0,61 – 2,43	0,587 *
40(M) - 50 (M) ou 36(F)	13 (22,0)	46 (78,0)	1,00	---	

(*) Qui-Quadrado (***) Teste Exato de Fisher (***) Não Calculável;

F – feminino; M – masculino;

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Incluindo as 11 variáveis significativas para o óbito em um modelo de regressão logística multivariada, foram mantidas três variáveis preditivas independentes para o óbito em idosos com COVID-19. O risco de mortalidade foi 18,45 (IC 95%: 8,45 – 40,27) vezes maior para os idosos que apresentaram SRAG; 3,73 (IC 95%: 1,58 – 8,85) vezes superior para os que tiveram RNC, em comparação aos que não tiveram este sintoma ou complicação. Quanto à cor da pele, ser preto ou pardo foi um fator de proteção ao óbito, quando comparados aos brancos, como demonstrado na tabela 4.

Tabela 4. Análise de regressão logística múltipla dos determinantes para mortalidade de idosos por COVID-19. Recife/PE, 2022.

Variáveis	OR	OR (IC95%)	n-valor
Cor da pele			
Preta / Parda	0.30	0.11 – 0.82	0.019
Branca	1.00	---	
RNC			
Sim	3.73	1.58 – 8.85	0.003
Não	1.00	---	
SRAG			
Sim	18.4	8.45 – 40.27	< 0.001
Não	1.00	---	

(*) Variáveis que entraram no modelo: Linfócitos, Neutrófilos, Leucócitos, RNL, Dispneia, Febre,

RNC, SRAG, DM, Cardiopatias e Cor da pele.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

DISCUSSÃO

Na presente investigação, mesmo não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre as faixas etárias para o desfecho óbito, foi observada uma maior proporção de mortes entre os indivíduos com 80 anos ou mais (29,8%). Estes achados estão de acordo com estudos recentes, nos quais a idade avançada se configura como um determinante para o óbito em indivíduos infectados (ALTSCHUL; FUMAGALLI; LIANG; WU, C.; WU, J.T., 2020; LI et al., 2021a).

Observamos uma proporção de 99,2% dos idosos com pelo menos uma comorbidade e 45,9% com quatro ou mais. Do total de idosos com doenças crônicas, 24,5% faleceram. Embora o número de patologias preexistentes não tenha influenciado no desfecho, segundo análise estatística ($p=0,678$), dos 63 pacientes com comorbidades e desfecho para o óbito, quase metade (46%) tinham quatro ou mais condições subjacentes. A primeira investigação realizada na China com 1590 casos identificou que indivíduos com duas ou mais comorbidades faziam parte do grupo mais grave, em comparação aos que só apresentavam uma ou nenhuma comorbidade (GUAN et al., 2020).

As cardiopatias mostraram associação negativa com o óbito, segundo a análise univariada ($p=0,010$), podendo ser interpretado como um fator de proteção. Porém, o grupo de idosos sem cardiopatias não esteve isento de outras comorbidades. Como hipótese, consideramos que a presença das doenças preexistentes em conjunto possa ter influenciado como fator de confusão. Este resultado não condiz com outros estudos, onde doenças cardíacas foram consideradas fatores de risco para morte por COVID-19 (GU; WANG B., 2020). Mesmo que os achados produzidos não tenham encontrado associação entre o óbito e o acidente vascular encefálico (AVE), verificou-se uma alta prevalência de morte entre os indivíduos com este agravo (51,6%). Um

recente artigo de revisão sistemática concluiu que ter histórico de AVE aumenta o risco de morrer por COVID-19 em três vezes (GALÁN, 2020).

Quanto aos dados laboratoriais, um estudo de caso controle realizado na China demonstrou que o risco de mortalidade foi maior em pacientes com leucocitose, semelhante aos resultados aqui encontrados, com risco de morte quase quatro vezes maior em comparação aos que tinham uma contagem de leucócitos dentro na normalidade. Também foi identificado um risco de morte 3,5 vezes maior em idosos com neutrofilia e quase três vezes mais elevado para aqueles com linfopenia, quando comparados aos dentro da faixa ideal. Estes achados corroboram com relatórios atuais, nos quais os pacientes mais graves ou que morreram apresentaram neutrofilia e/ou linfopenia (QIN; WANG K., 2020; ABDOLLAHPOUR; GAO; WANG, S., 2021).

No modelo multivariado, das 11 variáveis associadas ao desfecho óbito com $p \leq 0,20$, três se mostraram independentes para mortalidade nos idosos com COVID-19: a cor da pele, a evolução do quadro para a SRAG e o RNC. Este último é causado por uma variedade de etiologias, desde hipóxia até complicações neurológicas. De acordo com os resultados aqui produzidos, os idosos que apresentaram RNC tinham um risco de óbito quase quatro vezes maior, em comparação aos que se mantiveram conscientes. Esse achado é consistente com relatórios internacionais, nos quais o distúrbio de consciência esteve mais presente em pacientes hospitalizados que não sobreviveram (MAO et al., 2020; SOBHANI et al., 2021).

Na atual pesquisa, a SRAG foi identificada como o fator de risco que mais interferiu na mortalidade de idosos com COVID-19. Alguns relatórios trouxeram a SDRA como a principal complicação em pacientes com pneumonia infectados por SARS-CoV-2 (HUANG; WANG, D.; WU, C., 2020). Em dois estudos de revisão sistemática com metanálise foi observada uma maior propensão (OR = 34,45; OR = 29,09) de pacientes graves evoluírem para SRAG, em comparação a pacientes não graves (ZHANG et al., 2020; LI et al., 2021b). Em estudo de caso controle foi observado que a SDRA ocorreu de forma predominante no grupo de indivíduos que faleceram em comparação ao grupo de alta ($p < 0,001$), indicando que a taxa de sobrevivência era muito baixa para os pacientes que evoluíram ao estado crítico (PAN et al., 2020).

A cor da pele se revelou como fator preditivo ao óbito, onde ser afro descendente seria um fator de proteção para desfechos negativos. Este resultado diverge de estudos nacionais e internacionais que mostram a população preta/parda com maior mortalidade por COVID-19, estando relacionado a questões de desigualdades socioeconômicas e de acesso a serviços de saúde de qualidade (BARBOSA; MORROW-HOWELL, 2020; SANDHU et al., 2021).

Mesmo que a prevalência de idosos infectados tenha sido mais alta no grupo de preto/pardos (86,7%), a maior parte dos indivíduos sobreviveu (78,3%). Em contrapartida, no grupo de idosos brancos, quase metade foi a óbito (47,1%). Ao analisar a população em estudo, observou-se que o grupo de idosos brancos teve uma proporção maior de idosos longevos (32,3%) quando comparados aos preto/pardos (20,4%), os quais tinham em sua maioria idosos jovens (60 – 69 anos). Podemos supor que a cor da pele branca tenha se mostrado como um fator de risco por haver uma maior proporção de anciões neste grupo. Neste caso a faixa etária poderia ser considerada um fator de confusão.

Algumas limitações encontradas no atual estudo dizem respeito à inconstância de dados bioquímicos, visto que um grande número de pacientes não possuía todos os exames que deveriam ser usualmente solicitados. Isto poderia diminuir a precisão das estimativas do estudo. Outra limitação está relacionada à coleta de dados retrospectivos em prontuários, onde ocorre a dependência do preenchimento de dados por terceiros, não havendo o controle sobre a completude dos dados sociodemográficos e clínicos. Por último, a pesquisa foi realizada em centro único, sendo relevante abranger para populações de outros centros e localidades.

Cabe destacar que a evidência destes fatores de risco pode colaborar na identificação de pacientes idosos com mau prognóstico e ser útil na tomada de decisão sobre a hospitalização e necessidade de cuidados intensivos em tempo hábil para prevenir a progressão da doença e reduzir a mortalidade.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHPOUR, I. *et al* (2021). Model Prediction for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19: A Case–Control Study in Isfahan, Iran. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. V. 104, p. 1476-1483.
- ALTSCHUL, D. J. *et al* (2020). A novel severity score to predict in patient mortality in COVID-19 patients. **SciRep**. V. 10, p.16726.
- BARBOSA, I.R. *et al* (2020). Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. V. 23, n. 01.
- BLAGOSKLONNY, M.V (2020). From causes of aging to death from COVID-19. **Aging (Albany NY)**. V. 12, p. 10004-10021.
- CHEN, T. *et al* (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**. V. 368, n. 1091.

- FUMAGALLI, C. *et al* (2020). Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. **BMJ Open**. V. 10.
- GALÁN, J. M. T. G (2020). Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. **Neurología (English Edition)**. V. 35, p. 318-322.
- GAO, J. *et al* (2021). Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. **BMC InfectDis**. V. 21, p. 602.
- GU, T. *et al* (2020). History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study. **BMJ Open**. V.10.
- GUAN, W. J. *et al* (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **EurRespir J**. V. 55.
- HUANG, C. *et al* (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. V.15, p. 497-506.
- ISER, B. P. M. *et al* (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.29, n.3.
- LIANG, W. *et al* (2020). 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, p. 1081–1089.
- LI, J. *et al* (2021a). Determinants of mortality of patients with COVID-19 in Wuhan, China: a case-control study. **Ann Palliat Med**. V.10, p. 3937-3950.
- LI, J. *et al* (2021b). Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. **American Journal of Infection Control**. V. 49, p. 82-89.
- MAO, L. *et al* (2021). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**. V. 77, p. 683–690.
- MORROW-HOWELL, N. *et al* (2020). Recovering from the COVID-19 Pandemic: a focus on older adults. **J Aging Soc Policy**. V.32, p.1-10.
- PAN, F. *et al* (2020). Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. **Int J MedSci**. V. 17, p. 1281-1292.
- QIN, C. *et al* (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. V. 71, p. 762-768.

SANDHU, A. *et al* (2021). Elevated COVID-19 mortality risk in Detroit area hospitals among patients from census tracts with extreme socioeconomic vulnerability. **E Clinical Medicine**. V. 34.

SOBHANI, S. *et al* (2021). Association between Clinical Characteristics and Laboratory Findings with Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients: A Report from Northeast Iran". **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**. 5552138.

WANG, B. *et al* (2020). Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. **Aging (Albany NY)**. V. 12, p. 6049-6057.

WANG, D. *et al* (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**. V. 323, p. 1061–1069.

WANG, K. *et al* (2020). Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**. V. 71, p. 2079-2088.

WANG, S. *et al* (2021). Association between peripherally lymphocyte count and the mortality risk of COVID-19 inpatients. **BMC Pulm Med**. V. 21, p. 55.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Acesso em: 25 de outubro de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [INTERNET]. Geneva: WHO; 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

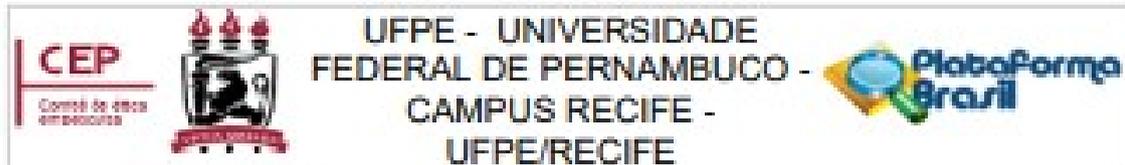
WU, C. *et al* (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**. V. 180, p. 934–943.

WU, J.T. *et al* (2020). Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. **Nat Med**. V. 26, p.506-510.

ZHANG, Z. *et al* (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **J Infect**. V. 81, p. 16-25.

ZHOU, F. *et al* (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, V. 395, p.1054-62.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO DE IDOSOS HOSPITALIZADOS COM COVID-19 EM UNIDADE CARDIO E CÉREBRO VASCULAR.

Pesquisador: NATALY ANNES E SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42248721.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.560.446

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa que tem a finalidade de ser a dissertação de mestrado de Nataly Annes e Silva, pertencente ao Programa de Pós-graduação em Gerontologia da UFPE, e tem como orientadora a Prof. Dra. Ana Paula de Oliveira Marques e Coorientadora: Prof. Dra. Anna Karla de Oliveira Tito Borba, que buscarão investigar por meios de prontuários quais os potenciais fatores preditivos para o óbito em pacientes idosos hospitalizados com doença neurológica ou cardiológica em concomitância com a COVID-19. Serão utilizados dados secundários de 100 prontuários de idosos com diagnóstico confirmado de COVID-19, no período de março a dezembro de 2020, do Hospital Metropolitano Oeste Peleópidas Silveira (HPS). A coleta dos dados desta pesquisa iniciarão no dia 26 fevereiro de 2021.

Objetivo da Pesquisa:

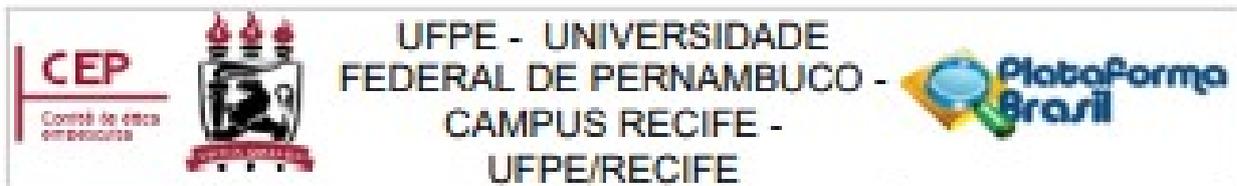
Objetivo geral: Analisar os fatores preditivos ao óbito em pacientes idosos hospitalizados com doença neurológica ou cardiológica em concomitância com a COVID-19.

Objetivos Específicos: -Caracterizar a amostra segundo as variáveis sociodemográficas, clínicas (sintomas e comorbidades) e parâmetros bioquímicos.

- Identificar a distribuição do desfecho óbito (sim ou não) entre os idosos investigados.

- Verificar a associação entre o desfecho e as demais variáveis investigadas nos diferentes grupos

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº 564 - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.570-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3126-3743 **E-mail:** cep@ufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.280.446

(caso e controle).

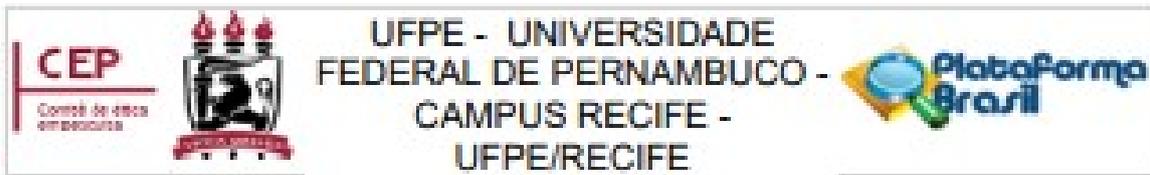
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

a pesquisadora relata que os riscos desta pesquisa são: a perda ou extravio das informações coletadas, assim como o risco de quebra de sigilo, o que será minimizado pela tabulação e armazenamento das informações de forma digital logo após a coleta, assim como mantido o sigilo sobre a identidade dos pacientes, as quais só a pesquisadora terá acesso. Por ser um estudo não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa, o levantamento retrospectivo de dados em prontuários não irá interferir no cuidado recebido pelo paciente, não havendo riscos físicos e/ou biológicos para o mesmo. Os benefícios indiretos estão relacionados à utilização dos resultados para promover melhorias por parte dos gestores e profissionais de saúde, nas ações de vigilância, prevenção e tratamento destes idosos, além de evitar hospitalizações e desfechos negativos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo quantitativo, de corte longitudinal, retrospectivo, de caso-controle não pareado. A população do estudo será de 100 idosos hospitalizados com confirmação laboratorial de Sars-Cov-2 após teste RT-PCR através da coleta por swab em nasofaringe, utilizando-se dados secundários dos prontuários dos pacientes que foram atendidos, no período de março a dezembro de 2020, no Hospital Metropolitano Oeste Pelópidas Silveira (HPS). Serão coletadas informações da planilha elaborada pelo Núcleo de Epidemiologia do HPS referente a variável dependente, o desfecho óbito, que será categorizados em sim ou não; e as variáveis independentes: sociodemográficas (sexo, faixa etária, cor da pele, estado civil e município de residência), sintomas (febre, tosse seca, fadiga, mialgia, dor de garganta, diarreia, conjuntivite, cefaléia, ageusia ou anosmia, erupção cutânea, dispnéia, angina, rebaixamento do nível de consciência, e outros), comorbidades (HAS, DM, cardiopatias, doenças pulmonares, doenças neurológicas crônicas, AVE, doenças renais, DAOP, neoplasias, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e outras), e bioquímicas (RT-PCR – SARS-CoV-2; ureia; creatinina; TGO; TGP; D-dímero; hemograma completo; coagulograma (TAP e TTPa); marcadores inflamatórios (proteína C reativa); troponina sérica; ferritina; e lactato desidrogenase sérica (DHL), através de questionário produzido pela própria pesquisadora. Depois

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº 5N - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cep@ufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.060.446

os dados serão tabulados para análise estatísticas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora responsável anexou os seguintes documentos:

- 1- Folha de rosto;
- 2- Termo de compromisso e confidencialidade;
- 3- Justificativa para ausência do TCLE;
- 4- Curriculum dos Pesquisadores;
- 5- Projeto de pesquisa detalhado;
- 6- Carta de anuência autorizando da coleta de dados;
- 7- Declaração de vínculo com a Pós-graduação em Gerontologia da UFPE.

Recomendações:

Não Há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora responsável atendeu a todos os critérios éticos necessários para elaboração do seu projeto de pesquisa, e sua coleta poderá ser iniciada pois atendeu o que recomenda a Resolução N° 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

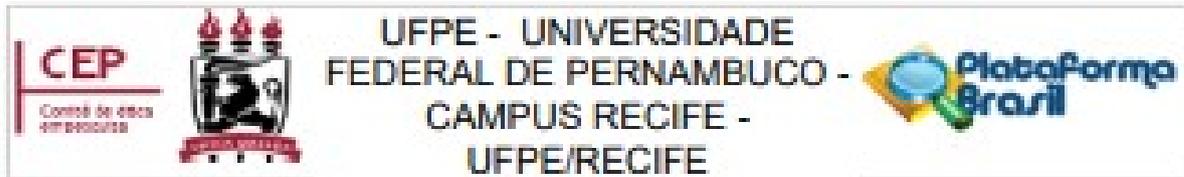
As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS N° 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº 50 - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cep@ufpe@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.580.444

Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1691383.pdf	24/02/2021 15:28:04		Aceito
Outros	cartadeanuenciaDEPHPS.pdf	24/02/2021 15:26:28	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Outros	LattesNatalyAnneseSilva.pdf	24/02/2021 15:25:58	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Outros	LattesAnnaKarla.pdf	24/02/2021 15:25:04	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Outros	LattesAnaPaula.pdf	24/02/2021 15:16:12	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Outros	CARTADERESPONSAASPENDENCIAS.docx	16/02/2021 22:16:47	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADONATALYCOVIDOESFECHOCEPFINAL2.docx	16/02/2021 22:16:27	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosstoNataly.pdf	16/01/2021 20:44:41	NATALY ANNES E SILVA	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSADETCE.docx	16/01/2021 14:02:26	NATALY ANNES E SILVA	Aceito

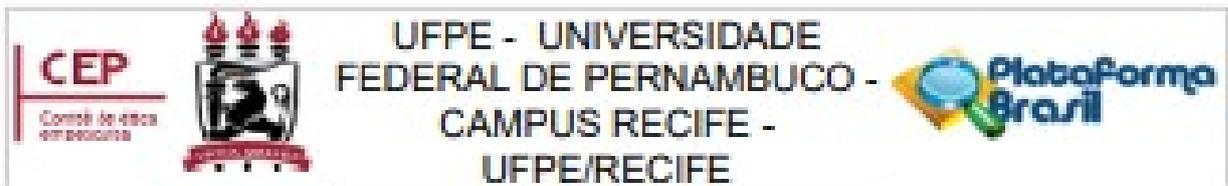
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº 51 - 3ª andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-601
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81) 2126-3743 **E-mail:** cep@ufpe@gmail.com



Continuação do Processo: 4.580.488

RECIFE, 25 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, nº 581 - 3º andar norte, Bloco B, antiga coordenação do curso médico.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81) 2128-3743 **E-mail:** cep@ufpe@gmail.com

ANEXO B – CARTA DE ACEITAÇÃO DE MANUSCRITO

De: RESEARCH DEVELOPMENT IJDR
Enviado: terça-feira, 15 de fevereiro de 2022 02:34
Para: natyannes@hotmail.com
Assunto: Manuscript Number: 24021

International Journal of Development Research

ISSN No: 2230-9926

Manuscript Acceptance Letter

Dated: 15/02/2022

Dear Authors,

Based on the recommendations from the Editorial Board, I am delighted to inform you that your following manuscript has been **accepted** for possible publication in "International Journal of Development Research (ISSN No: 2230-9926), **Impact Factor : 7.012**, in the current Issue, Vol. 12, Issue, 02, February, 2022

Title: PREDITORES DA MORTALIDADE DE PACIENTES IDOSOS COM COVID-19: UM ESTUDO CASO CONTROLE

Author: Nataly Annes e Silva

Paper Id: 24021

Status: Accepted

Kindly send us the copyright form and transfer the requisite processing charges asap. Your paper will be **published soon** after your payment confirmation by the Accounts department. The uploading of manuscripts has been started in the current issue. Kindly respond **within 3 days for preference** in publication. Your paper will be **published soon** after your payment submission/confirmation.

Note: Only Authors are responsible for their research work carried out & result obtained.

Best Regards,

Managing Editor,