

# PREDITORES DE MORTALIDADE NA COVID-19: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO CEARÁ

MARZA DE SOUSA ZARANZA<sup>2,4</sup>; GDAYLLON CAVALCANTE MENESES<sup>4</sup>; ADRIANA DE FÁTIMA ALENCAR MIRANDA<sup>2</sup>; NATALIA LINHARES PONTE ARAGÃO<sup>2</sup>; DENISE MAIA ALVES DA SILVA<sup>2</sup>; ANDREA MAZZA BELIERO<sup>2</sup>; NILCYELI LINHARES ARAGÃO<sup>2,4</sup>; MÁRCIA MARIA PINHEIRODANTAS<sup>2,4</sup>; ÁLVARO ROLIM GUIMARÃES<sup>3</sup>; AUGUSTO ADLER FREIRE MARTINS<sup>3</sup>; CAIO MANUEL CAETANO ADAMIAN<sup>3</sup>; ALESSANDRA MARJORYE MAIA LEITÃO<sup>1</sup>; GABRIELA CORREIA PEQUENO MARI-NHO<sup>3</sup>; MARCELO COSTA FREIRE DE CARVALHO<sup>1</sup>; MARIA ISABEL DE ALENCAR CAVALCANTE<sup>1</sup>; FÁBIO AUGUSTO XEREZ MOTA<sup>1</sup>; RODRIGO ROLIM GUIMARÃES<sup>1</sup>; SANDRA MARA BRASILEIRO MOTA<sup>2,4</sup>; ALICE MARIA COSTA MARTINS<sup>3</sup>; ELIZABETH DE FRANCESCO DAHER<sup>4</sup>; LIGIA SANSIGOLO KERR<sup>8</sup>; CARL KENDALL<sup>8,9</sup>; GERALDO BEZERRA DA SILVA JUNIOR<sup>1,5</sup>; POLIANNA LEMOS MOURA MOREIRA ALBUQUERQUE<sup>1,2</sup>.

1 - Universidade de Fortaleza. Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 - Instituto Doutor José Frota, Ceará, Brasil.

3 - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

4 - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

5 - Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Ciências Médicas da Universidade de Fortaleza, Ceará, Brasil.

6 - Universidade Unichristus, Ceará, Brasil.

7 - Programa de Doutorado em Biotecnologia - Renórbio, Ceará, Brasil.

8 - Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

9 - Departamento de Ciências Sociais, Comportamentais e Ciências Populacionais of Social, Escola de Saúde Pública e Medicina Tropical da Universidade de Tulane, Nova Orleans, Luisiana, EUA

Artigo submetido em: 10/12/2021

Artigo aceito em: 08/03/2022

Conflitos de interesse: não há.

Autor Correspondente: polianna.moreira@ijf.fortaleza.ce.gov.br.

## RESUMO

A COVID-19 se apresenta de várias maneiras e o atraso no reconhecimento de sinais de deterioração clínica gera maior morbidade e mortalidade. Este estudo objetivou identificar e analisar variáveis demográficas e clínicas que predizem gravidade em pacientes com COVID-19 no intuito de auxiliar no aprimoramento da assistência multidisciplinar à saúde. Foi realizado em um hospital público terciário entre março a agosto de 2020, em Fortaleza - Ceará - Brasil. Métodos: Este estudo retrospectivo incluiu pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR e idade  $\geq 18$  anos internados em UTI. Foram avaliados prontuários eletrônicos e um banco de dados de vigilância nacional (SIVEP-Gripe: Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe). Resultados: Foram incluídos 419 pacientes com COVID-19. Os pacientes eram do sexo masculino (63,9%), com idade média de  $53,5 \pm 19,4$  anos. O tempo entre o início dos sintomas de COVID-19 e a admissão na UTI teve mediana de 9 dias (IQR: 6 - 10). O grupo com tempo  $\geq 10$  dias era mais velho e apresentava maior taxa de dispneia, comorbidades, uso de suporte ventilatório (principalmente invasivo) e piores desfechos, como maior permanência na UTI e mortalidade (62,2% vs 43,5%;  $p < 0,001$ ). Idade avançada, tempo  $\geq 10$  dias entre os primeiros sintomas e admissão na UTI, hipoxemia e uso de suporte respiratório foram fatores de risco para óbito. Hipoxemia (O.R. = 8,5; IC 95%, 2,0 a 35,3;  $P = 0,003$ ) e idade (por cada 20 anos) (O.R. = 3,12; IC 95%, 1,94 a 5,01;  $P < 0,001$ ) foram independentemente associadas ao óbito. Conclusão: Maior atraso ( $\geq 10$  dias) na admissão de pacientes graves na UTI foi associado a desfechos ruins na COVID-19. Hipoxemia durante a internação foi o principal preditor de gravidade e óbito. O trabalho da equipe multidisciplinar na educação da população e no reconhecimento precoce de sinais de agravamento da doença é primordial.

**Palavras-chave:** COVID-19; Tempo até o Tratamento; Resultado do Tratamento; Equipe Multidisciplinar; Fortaleza; Brasil.

## ABSTRACT

COVID-19 presents itself in many ways and the delay in recognizing signs of clinical deterioration generates greater morbidity and mortality. This study aims to identify and analyze demographic and clinical variables that predict severity in patients with COVID-19 in order to help improve multidisciplinary health care. It was carried out in a tertiary public hospital between March and August 2020, in Fortaleza - Ceará - Brazil. Methods: This retrospective study included patients with RT-PCR confirmed COVID-19 and age  $\geq 18$  years admitted to the ICU. Electronic medical records and a national surveillance database (SIVEP-Gripe: Influenza Epidemiological Surveillance Information System) were evaluated. Results: 419 patients with COVID-19 were included. The patients were male (63.9%), with a mean age of  $53.5 \pm 19.4$  years. The time between the onset of symptoms of COVID-19 and admission to the ICU had a median of 9 days (IQR: 6 - 10). The group with time  $\geq 10$  days was older and had a higher rate of dyspnea, comorbidities, use of ventilatory support (mostly invasive) and worse outcomes, such as longer ICU stay and mortality (62.2% vs 43.5% ;  $p < 0.001$ ). Advanced age, time  $\geq 10$  days between first symptoms and ICU admission, hypoxemia and use of respiratory support were risk factors for death. Hypoxemia (O.R. = 8.5; 95% CI, 2.0 to 35.3;  $P = 0.003$ ) and age (per every 20 years) (O.R. = 3.12; 95% CI, 1.94 to 5.01 ;  $P < 0.001$ ) were independently associated with death. Conclusion: Longer delay ( $\geq 10$  days) in the admission of critically ill patients to the ICU was associated with poor outcomes in COVID-19. Hypoxemia during hospitalization was the main predictor of severity and death. The work of the multidisciplinary team in educating the population and in the early recognition of signs of worsening of the disease is essential.

**Keywords:** COVID-19; Time to Treatment; Treatment Result; Multidisciplinary Team; Fortaleza; Brasil.

## INTRODUÇÃO

Há cerca de dois anos o mundo vive a pandemia de COVID-19, causada por um novo tipo de coronavírus chamado SARS-CoV-2 <sup>(1)</sup> e até o momento, acumula-se mais de 400 milhões de casos confirmados da doença no mundo e o Brasil ocupa o terceiro lugar em número de casos de COVID-19 com quase 27 milhões de casos confirmados e mais de 635 mil óbitos. A campanha de vacinação contra a doença já completou 1 ano desde seu início, porém, ainda enfrenta muitos obstáculos políticos e sociais. O Nordeste é a segunda região brasileira com maior incidência de COVID-19 e o estado do Ceará contabiliza, até o momento, mais de 1.200.000 casos confirmados e cerca de 27.800 óbitos em decorrência da doença, com destaque para a capital Fortaleza <sup>(2)</sup>.

O Ceará é um dos estados do Nordeste mais severamente afetado pela COVID-19 <sup>(4)</sup>. Uma investigação retrospectiva de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), realizada pela Secretaria de Saúde de Fortaleza, relatou vários casos de COVID-19, que foram confirmados em Fortaleza um dia após a notificação de Wuhan à OMS em janeiro <sup>(5)</sup>. Nesse sentido, um estudo sobre a evolução e disseminação da epidemia de SARS-CoV-2 no País mostrou que duas cepas diferentes circulavam no Ceará antes da confirmação do primeiro caso oficial <sup>(6)</sup>.

Estudos epidemiológicos fornecem avaliações sobre a dinâmica da transmissão e características clínicas da doença causada pelo novo coronavírus (2019-nCoV) <sup>(7)</sup>. Apesar da evolução do conhecimento científico e do avanço da vacinação, a COVID-19 permanece sendo uma grande preocupação para as autoridades, sobretudo pelo surgimento de novas cepas e a desigualdade na cobertura vaci-

nal. Dessa forma, parte da população infectada ainda desenvolve formas graves com envolvimento simultâneo de vários órgãos, necessidade de internamento hospitalar e alta mortalidade <sup>(8,9)</sup>.

Compreender os fatores de risco associados à morbimortalidade de forma a educar a população, bem como ter uma equipe multidisciplinar capacitada a reconhecer sinais e sintomas de gravidade, acentua a intervenção precoce e um melhor prognóstico. Assim, este trabalho tem como objetivo descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes admitidos com COVID-19 em um hospital público terciário em Fortaleza - Ceará - Brasil, no período de março a agosto de 2020, bem como analisar os fatores de risco de mortalidade e as complicações clínicas apresentadas desde o início dos sintomas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal com 418 pacientes internados no Instituto Doutor José Frota (IJF), hospital público terciário da cidade de Fortaleza, estado do Ceará, Nordeste do Brasil, de 1º de março a 29 de agosto. O IJF se tornou um dos hospitais de referência para pacientes que necessitam de cuidados intensivos devido à infecção por COVID-19.

Os pacientes foram admitidos no hospital por meio da Central de Regulação de Leitos do Estado do Ceará e do Município de Fortaleza. A maioria foi encaminhada de outras unidades de saúde, como unidades de pronto atendimento, e os demais vieram de outros setores do próprio IJF.

Os critérios de inclusão foram definidos de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil para os casos de SRAG. Os pacientes eram adultos com ida-

de igual ou superior a 18 anos, com confirmação laboratorial de COVID-19 via RT-PCR, apresentando dispneia/desconforto respiratório, pressão torácica persistente, oximetria abaixo de 95% sem suporte externo de oxigênio ou coloração azul dos lábios ou face (<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#diagnostico>)<sup>(10)</sup>.

Foram avaliados os prontuários eletrônicos dos pacientes no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) no momento do diagnóstico (<https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe>)<sup>(11)</sup>. A notificação da COVID-19 é obrigatória no Brasil e o SIVEP-Gripe recebe essas notificações de hospitais públicos e privados, como o IJF. As variáveis analisadas foram idade, sexo, raça, comorbidades, critérios diagnósticos na admissão, tempo entre o início dos sintomas e a internação, sinais e sintomas, suporte respiratório, tempo de internação, desfecho e teste confirmatório para COVID-19.

A gravidade dos pacientes internados na UTI foi estimada por meio do Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS3). Trata-se de um instrumento que utiliza dados da admissão do paciente na UTI para avaliar a probabilidade de óbito intrahospitalar<sup>(12)</sup>.

Além de tentar prever o desfecho individual do paciente e da população de pacientes de uma UTI, o escore é útil para avaliar a eficácia das práticas da UTI por meio do cálculo da razão de mortalidade padronizada (SMR – standard mortality ratio). Para a medida de mortalidade mais específica, ele utiliza 22 variáveis, cuja soma é convertida no valor de mortalidade por meio de uma fórmula matemática. O resultado pode ser ajustado de acordo com a realidade local. Usamos o ajuste para a América Latina.

### Análise estatística

Dados categóricos foram expressos em contagem absoluta, e frequências relativas em porcentagem. O teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para comparar as frequências das variáveis categóricas entre os grupos. Dados quantitativos foram primeiramente avaliados quanto à distribuição normal usando o teste de Kolmogorov-Smirnov e histogramas. Dados normais foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, e os não normais pela mediana e intervalo interquartil (IIQ). O teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney foram usados para comparar dados quantitativo-

entre dois grupos. Por fim, foi realizada regressão logística para avaliar as associações das características da doença antes da admissão na UTI e durante a internação na UTI com a mortalidade. Modelos uni e multivariados foram usados em uma regressão stepwise com abordagem de seleção direta. Odds ratio foi estimado com respectivo intervalo de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no SPSS para Macintosh (versão 23.0; IBM, Armonk, NY, EUA) e significância adotada em  $p < 0,05$ .

Gráficos foram produzidos no GraphPad Prism para Windows 64 bits, versão 9.0.2 (161), 9 de fevereiro de 2021.

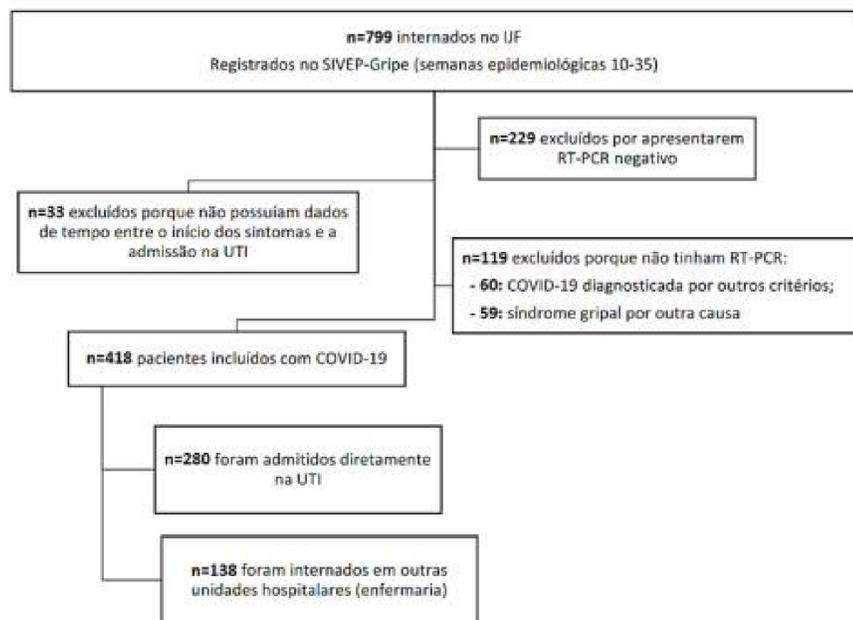
### Aspectos éticos

Este estudo faz parte do projeto “Manifestações clínicas, complicações, fatores prognósticos e tratamento de pacientes hospitalizados por infecção por Coronavírus em Salvador e Fortaleza”, que foi aprovado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, com CAAE nº 30579020.4.1001.0008 e registrado sob o número de aprovação 4.026.888.

## RESULTADOS

Setecentos e noventa e nove pacientes foram admitidos no IJF com suspeita de COVID-19. No entanto, apenas 418 pacientes foram confirmados por RT-PCR. O recrutamento dos pacientes está representado na **Figura 1**. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (63,9%) e da categoria racial parda (43,1%). A média de idade foi de  $53,5 \pm 19,4$  anos e 50% ( $n=206$ ) apresentavam comorbidades (**Tabela 1**).

Houve uma ampla gama de sintomas iniciais, como febre, tosse e dispnéia (**Tabela 1**). Dentre estes, dispnéia foi o sintoma mais comumente apresentado, sendo relatado em 265 pacientes (97%). Hipoxemia foi o sinal clínico mais comum, presente em 50,2% dos pacientes no momento da admissão hospitalar. Sintomas menos frequentes, como diarreia, dor de garganta e vômitos também foram relatados.



**Figura 1.** Recrutamento de pacientes com COVID-19 com RT-PCR detectável ou positivo.

**Fonte:** confeccionada pelos próprios autores.

### Diferenças entre pacientes internados diretamente na UTI versus nas enfermarias

Comparamos os parâmetros dos pacientes admitidos diretamente na UTI versus pacientes admitidos nas enfermarias. Dos 418 pacientes internados, 280 (67%) foram admitidos diretamente na UTI devido a gravidade. Esses pacientes foram identificados na

Central de Regulação de Leitos e vieram de outras unidades de emergência e hospitais de cidade. Os outros 138 pacientes (33%) foram internados inicialmente em enfermarias.

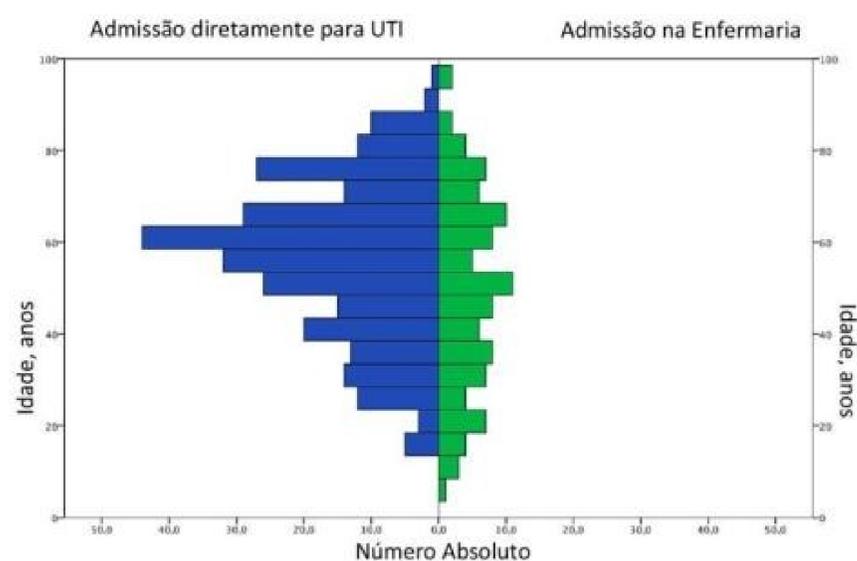
Pacientes admitidos diretamente na UTI eram mais velhos ( $56,45 \pm 17,25$  vs  $49,67 \pm 21,05$  anos;  $p=0,001$ ) com maior prevalência de pacientes com mais de 60 anos (**Figura 2**). Também apresentaram pelo menos uma comorbidade (57,9% vs 35,9%;  $p<0,01$ ).

Houve maior prevalência de obesidade em pacientes da UTI, porém sem significância estatística (67,8% vs 25%;  $p=0,0820$ ). Hipoxemia e mortalidade foram mais frequentes em pacientes admitidos diretamente na UTI (93% vs 80%,  $p=0,028$  e 63% vs 20%,  $p<0,001$ , respectivamente) (**Tabela 2**).

**Tabela 1** - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR.

Pacientes com RT-PCR detectável para COVID-19 (n=418)		Dados ausentes
Idade (anos)	$53,5 \pm 19,4$	
Gênero (masculino)	266 (63.6)	
Etnia*		199 (47.6)
Parda	180 (43.1)	
Negra	14 (3.3)	
Outra	5 (1.2)	
Sintomatologia		
Febre	240 (57.4)	80 (19.1)
Tosse	206 (49.3)	89 (21.3)
Dor de garganta	23 (5.5)	172 (41.1)
Dispneia	265 (63.4)	56 (13.4)
Hipoxemia (Oximetria < 95%)	210 (50.2)	73 (17.5)
Diarréia	23 (5.5)	178 (42.6)
Vômito	5 (1.2)	182 (43.5)
Outros	190 (45.5)	
Comorbidades*	206 (49.3)	
Doença cardíaca	92 (22)	56 (13.4)
Hipertensão	64 (15.3)	56 (13.4)
Obesidade	41 (9.8)	69 (16.5)
Doença hematológica	1 (0.2)	93 (22.2)
Doença hepática	1 (0.2)	91 (21.8)
Asma	4 (1)	87 (20.8)
Diabetes	99 (23.7)	45 (10.8)
Doença neurológica	3 (0.7)	91 (21.8)
Pneumopatia	9 (2.2)	88 (21.1)
Doenças imunes	6 (1.4)	87 (20.8)
Disfunção renal	5 (1.2)	91 (21.8)
Admissão na UTI	280 (67)	
Tempo entre primeiros sintomas e admissão na UTI (dias)	9 (6 - 10)	
Permanência na UTI (dias)	9 (9 - 10)	
Suporte respiratório na UTI		27 (6.5)
Invasivo	180 (43.1)	
Não invasivo	111 (26.6)	
Não utilizado	100 (23.9)	
Desfecho		68 (16.3)
Alta hospitalar	177 (42.3)	
Óbito	173 (41.4)	

Os dados contínuos foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil entre parênteses. Os dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses. \*As frequências foram relativas a um caso válido registrado.



**Figura 2.** Distribuição da idade de acordo com internação na UTI ou enfermaria.

**Fonte:** confeccionada pelos próprios autores.

### Tempo entre primeiros sintomas e admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

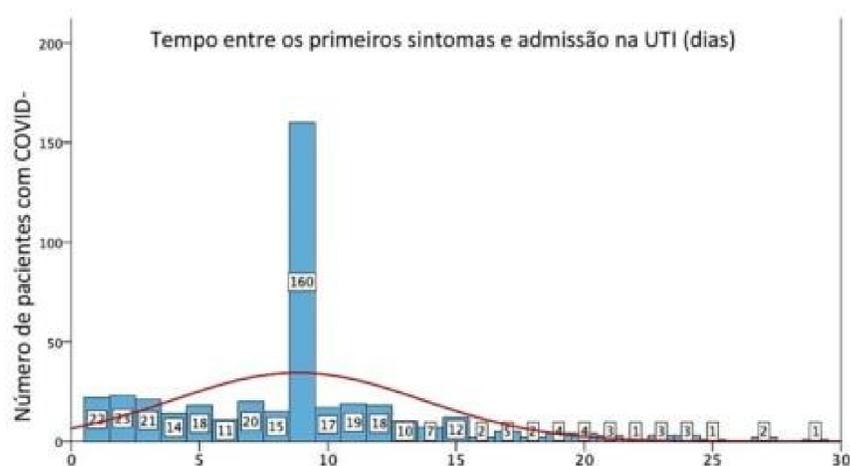
A análise do histograma do tempo entre os primeiros sintomas e a admissão na UTI mostrou que a maioria dos pacientes foi internada na UTI até 9 dias após início dos sintomas (**Figura 3**). A maioria dos pacientes críticos, que necessitaram de internação direta na UTI, comumente chegaram à uni-

idade de saúde mais de 9 dias após o início dos sintomas de COVID-19. Comparações realizadas entre os grupos de pacientes de acordo com <10 versus ≥10 dias são relatadas na **Tabela 3**.

**Tabela 2** - Comparações das características sociodemográficas e clínicas de pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR de acordo com a internação na UTI.

	Internação hospitalar		P
	UTI (n=280)	Enfermaria (n=138)	
<b>Idade (anos)</b>	56.45 ± 17.25	49.67 ± 21.05	0.001
<b>Gênero (masculino)</b>	179 (63.9)	65 (47.1)	0.882
<b>Etnia</b>			0.273
Parda	100 (35.7)	58 (42)	
Negra	10 (3.6)	4 (2.9)	
Outra	4 (1.4)	0 (0)	
Dados ausentes	166 (59.3)	76 (55.1)	
<b>Sintomatologia*</b>			
Febre	185 (66.1)	45 (32)	0.619
Tosse	163 (58.2)	34 (24.6)	0.305
Dor de garganta	20 (7.1)	3 (2.2)	0.867
Dispneia	227 (81.1)	36 (26.1)	0.923
Hipoxemia (Oximetria < 95%)	185 (66.1)	20 (14.5)	0.028
Diarréia	17 (6.1)	4 (2.9)	0.546
Vômito	3 (1.1)	2 (1.4)	0.127
Outros	119 (42.5)	53 (38.4)	0.196
<b>Comorbidades*</b>			<0.001
Doença cardíaca	74 (26.4)	16 (11.6)	0.924
Hipertensão	52 (18.6)	10 (7.2)	-
Obesidade	40 (14.3)	1 (0.7)	0.082
Doença hematológica	1 (0.4)	0 (0)	0.841
Doença hepática	1 (0.4)	0 (0)	0.692
Asma	4 (1.4)	0 (0)	0.399
Diabetes	75 (26.8)	19 (13.8)	0.987
Doença neurológica	2 (0.7)	1 (0.7)	0.383
Pneumopatia	7 (2.5)	1 (0.7)	0.677
Doenças imunes	5 (1.8)	1 (0.7)	0.921
Disfunção renal	5 (1.8)	0 (0)	0.555
<b>Tempo entre primeiros sintomas e admissão na UTI (dias)</b>	8 (4 - 12)	9 (9 - 9)	0.101
<b>Desfecho</b>			<0.001
Alta hospitalar	92 (32.8)	67 (48.6)	
Óbito	155 (55.4)	17 (12.3)	
Dados ausentes	33 (11.8)	57 (41.3)	

Os dados contínuos foram expressos como média ± desvio padrão e comparados pelo teste t de Student. Os dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses e o teste Qui-quadrado foi utilizado para as comparações. Todas as frequências nas variáveis categóricas foram relativas a um caso válido registrado.



**Figura 3.** Distribuição do tempo entre os primeiros sintomas e a admissão na UTI de pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR.

**Fonte:** confeccionada pelos próprios autores.

**Tabela 3** - Comparações das características sociodemográficas e clínicas de pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR e desfechos de acordo com o tempo entre os primeiros sintomas e a admissão na UTI.

	Tempo entre primeiros sintomas e admissão na UTI (dias)		P
	<10 dias (n=304)	≥10 dias (n=114)	
<b>Idade (anos)</b>	51.56 ± 20.72	58.69 ± 14.17	0.001
<b>Gênero (masculino)</b>	195 (64.1)	71 (62.3)	0.724
<b>Etnia</b>			0.429
Parda	147 (48.3)	33 (28.9)	
Negra	12 (3.9)	2 (1.8)	
Outra	3 (1)	2 (1.8)	
Dados ausentes			
<b>Sintomatologia</b>			
Febre	153 (50.3)	87 (76.3)	0.942
Tosse	124 (40.8)	82 (71.9)	0.058
Dor de garganta	11 (3.6)	12 (10.5)	0.423
Dispneia	156 (51.3)	109 (95.6)	0.023
Hipoxemia (Oximetria < 95%)	118 (38.8)	92 (80.7)	0.139
Diarréia	15 (4.9)	8 (7)	0.809
Vômito	5 (1.6)	0 (0)	0.07
Outros	140 (46.1)	50 (43.9)	0.032
<b>Comorbidades</b>			<0.001
Doença cardíaca	57 (18.8)	35 (30.7)	0.751
Hipertensão	38 (12.5)	26 (22.8)	-
Obesidade	19 (6.3)	22 (19.3)	0.097
Hematológicas	0 (0)	1 (0.9)	0.204
Doença hepática	1 (0.3)	0 (0)	0.499
Asma	3 (1)	1 (0.9)	0.815
Diabetes	66 (21.7)	33 (28.9)	0.831
Doença neurológica	3 (1)	0 (0)	0.205
Pneumopatia	8 (2.6)	1 (0.9)	0.207
Doenças imunes	3 (1)	3 (2.6)	0.508
Disfunção renal	3 (1)	2 (1.8)	0.778
<b>Suporte respiratório na UTI</b>			<0.001
Invasivo	106 (34.9)	74 (64.9)	
Não invasivo	75 (24.7)	36 (31.6)	
Não utilizado	96 (31.6)	4 (3.5)	
Dados ausentes	27 (8.9)	0 (0)	
<b>Direcionados para internação na UTI</b>	166 (54.6)	114 (100)	<0.001
<b>Permanência na UTI (dias)</b>	9 (9 - 9)	9.5 (8 - 18)	0.002
<b>Desfecho</b>			<0.001
Alta hospitalar	135 (44.4)	42 (36.8)	
Óbito	104 (34.2)	69 (60.5)	
Dados ausentes	65 (21.3)	3 (2.6)	

Os dados contínuos foram expressos como média ± desvio padrão e comparados pelo teste t de Student. Os dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parênteses e o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher foi utilizado para as comparações. Todas as frequências nas variáveis categóricas foram relativas a um caso válido registrado.

Todos os pacientes (100%) com COVID-19 que chegaram ao hospital com ≥10 dias após os primeiros sintomas foram admitidos diretamente na UTI, em comparação com 62% dos pacientes com <10 dias (p<0,001). O grupo ≥10 dias era mais velho (58,69 ± 14,17 vs 51,56 ± 20,72 anos; p= 0,001), e todos que referiram dispneia como sintoma de alarme (100 vs 95%; p= 0,023) tinham comorbidades (68 vs 42%, p<0,001). A prevalência de hipoxemia foi maior no grupo ≥10 dias, embora não estatisticamente significativa (95 vs 89%, p=0,139).

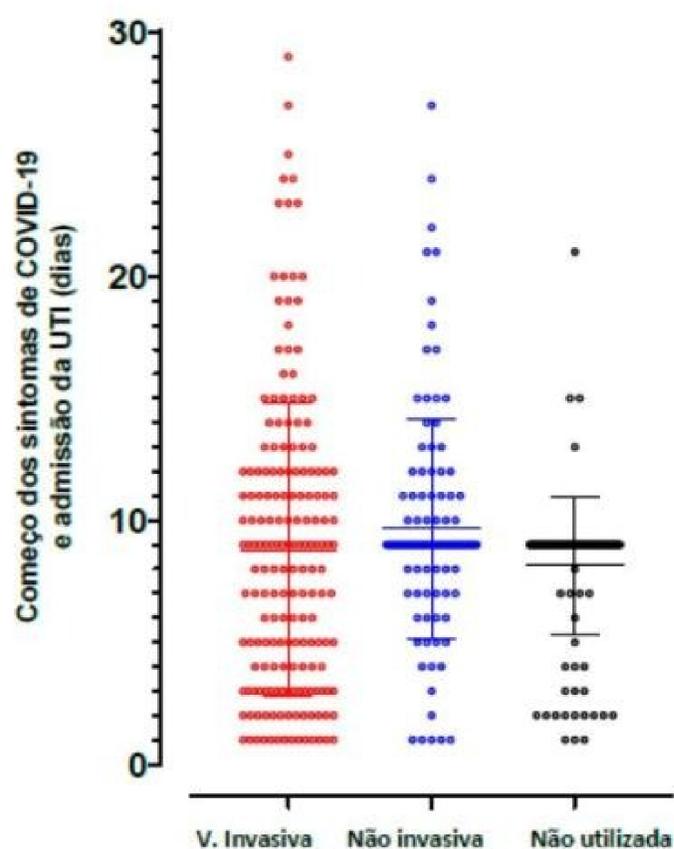
A taxa de uso de suporte ventilatório foi maior no grupo ≥10 dias, assim como de suporte não invasivo (31,6 vs 27,1%; p<0,001) e suporte invasivo (64,9 vs 38,3%; p<0,001 (Figura 3). Desfechos foram piores no grupo ≥10 dias, como maior permanência na UTI (mediana e IIQ: 9,5 (8 - 18) vs 9 (9 - 9) dias; p= 0,002) e maior mortalidade (62,2 vs 43,5%; p <0,001).

## Fatores de risco para mortalidade

Fatores de risco de pacientes com COVID-19 para óbito foram avaliados antes e durante a internação na UTI. Na análise univariada, parâmetros antes da admissão na UTI associados ao óbito por COVID-19 foram: idade (por cada 20 anos: OR=2,64, IC 95% =1,99-3,502; p<0,001), tempo ≥10 dias entre os primeiros sintomas até a UTI admissão (OR=2,13, IC 95%=1,345-3,382; p<0,001), pacientes que foram diretamente internados na UTI (OR= 6,64, IC 95%=3,675-12,00; p<0,001) e hipoxemia (OR= 5,89, IC 95% =1,806-19,23; p = 0,003).

Durante a permanência na UTI, análise univariada revelou que a permanência na UTI (por semana) foi associada ao óbito (OR= 1,325, I.C 95% = 1,087-1,615; p=0,005).

Além disso, o uso de suporte respiratório em UTI foi um preditor de óbito, tanto não invasivo (OR=6,6, IC 95% = 2,9-15,3; p<0,001) quanto invasivo (OR= 20,1, IC 95% =8,9-45,4; p<0,001), quando comparados aos pacientes que não utilizaram suporte respiratório (figura 4).



**Figura 4.** Comparação do tempo entre os primeiros sintomas e a admissão na UTI de acordo com suporte respiratório na UTI.

**Fonte:** confeccionada pelos próprios autores.

\*p<0,05 entre os grupos "não usado" vs "invasivo". Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis com teste pos-hoc de Dunn.

No modelo multivariado ajustado para idade e sexo, idade e hipoxemia foram independentemente associadas ao óbito. Idade permaneceu um preditor relevante (por cada 20 anos: OR: 3,126, I.C. 95% = 1,948-5,017; p<0,001). Por fim, adicionar

hipoxemia a um modelo com dispnéia, tempo ≥10 dias entre primeiros sintomas até admissão na UTI e pacientes encaminhados à UTI na admissão foi o melhor preditor de óbito (OR=8,532, IC 95% = 2,062-35,30; p=0,003) (tabela 4).

**Tabela 4** -Análise univariada e multivariada de regressão logística com características antes e durante a internação em unidade de terapia intensiva (UTI) para avaliar preditores de óbito.

	Óbito		
	Odds ratio	I. C. 95%	p
<b>Análise univariada</b>			
<i>Características antes da admissão na UTI</i>			
Gênero (masculino)	1.034	0.674 - 1.587	0.877
Idade (por cada 20 anos)	2.64	1.99 - 3.502	<0.001
Pacientes com tempo ≥10 dias entre primeiros sintomas e admissão na UTI	2.133	1.345 - 3.382	<0.001
Hipoxemia	5.893	1.806 - 19.231	0.003
Dispnéia	1.133	0.186 - 6.903	0.893
Pacientes encaminhados à UTI na admissão hospitalar	6.64	3.675 - 12.00	<0.001
<i>Características da permanência na UTI</i>			
Permanência na UTI (por cada semana)	1.325	1.087 - 1.615	0.005
Suporte respiratório na UTI*			
Invasivo	20.1	8.902 - 45.4	<0.001
Não invasivo	6.672	2.907 - 15.3	<0.001
<b>Modelo multivariado usando características antes da admissão na UTI #</b>			
Idade (por cada 20 anos)	3.126	1.948 - 5.017	<0.001
Gênero (masculino)	1.271	0.653 - 2.476	0.480
Pacientes com tempo ≥10 dias entre primeiros sintomas e admissão na UTI	0.665	0.332 - 1.333	0.251
Dispnéia	0.180	0.016 - 2.043	0.166
Hipoxemia	8.532	2.062 - 35.30	0.003
Pacientes encaminhados à UTI na admissão hospitalar	2.132	0.691 - 6.579	0.188

\* Odds ratio obtido em relação ao suporte respiratório "não utilizado". # Modelo multivariado: idade, gênero, tempo ≥10 dias entre primeiros sintomas e admissão na UTI, dispnéia, desconforto respiratório, hipoxemia, pacientes encaminhados à UTI na admissão hospitalar. I.C. 95%: Intervalo de confiança de 95%.

## DISCUSSÃO

Os sintomas e a evolução clínica dos pacientes com COVID-19 podem variar imensamente. A triagem das principais características ou fatores de risco antes da admissão hospitalar ou até a admissão na UTI melhora a seleção de pacientes e o atendimento clínico. Este estudo mostrou que tempo prolongado entre início dos sintomas até admissão hospitalar, hipoxemia antes da admissão hospitalar e outras características clínicas tiveram associações importantes com desfechos ruins na UTI.

A disseminação massiva do vírus SARS-Cov-2 e suas cepas variantes em todo o mundo é um problema para países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil (13). O Estado do Ceará, em especial a capital Fortaleza, foi atingida duramente pela pandemia durante o primeiro trimestre de 2020, e quase houve colapso do sistema de saúde. No entanto, a decisão do governo estadual e municipal de seguir as recomendações não farmacêuticas (uso obrigatório de máscara, distanciamento social e higiene individual) (4) e a parceria firmada entre Estado, prefeitura e setores da saúde

(pesquisadores, cientistas, profissionais de saúde, órgãos públicos e empresas privadas) provavelmente impediram uma catástrofe maior <sup>(4)</sup>.

Idade e sexo foram considerados determinantes importantes do resultado, conforme amplamente divulgado em outros locais <sup>(14)</sup>. Em nosso estudo, a média de idade do grupo estudado (n=418) foi de  $53,5 \pm 19,4$  anos. A maioria era do sexo masculino e cerca de 50% relataram comorbidades. Um estudo epidemiológico no Brasil relatou que a idade média das mortes por COVID-19 foi de 60 anos e a maioria era do sexo masculino <sup>(13)</sup>. Maus hábitos alimentares e obesidade estão em curva ascendente no Brasil e resultam em uma carga de hospitalizações por situações decorrentes dessas situações <sup>(15, 16)</sup>. No Ceará, a obesidade foi a terceira comorbidade mais comumente associada à COVID-19 em casos de pacientes hospitalizados <sup>(17)</sup>.

Em Wuhan, um estudo chinês no início da pandemia relatou que a maioria dos casos era do sexo masculino, com idade em torno de 49 anos, mas que apenas 32% dos pacientes apresentavam alguma comorbidade <sup>(1, 7, 18)</sup>. Infelizmente, havia muitos valores ausentes para comorbidades no conjunto de dados, no entanto, para 206 respostas válidas, a alta prevalência de obesidade em pacientes graves (20%) sugere que maior índice de massa corporal (IMC) pode estar relacionado a um pior quadro clínico. Um grande estudo americano mostrou os mesmos resultados, argumentando que o efeito é universal <sup>(14, 19)</sup>.

No presente estudo, sintomas respiratórios foram frequentemente relatados na admissão hospitalar. Os principais sintomas foram febre, tosse, dispnéia, desconforto respiratório e hipoxemia. Resultados semelhantes foram reportados na Itália e na China <sup>(1, 20)</sup>. Dados brasileiros mostraram que um alto percentual de pacientes necessitou de ventilação mecânica (80%) <sup>(13)</sup>. Pacientes admitidos diretamente na UTI eram mais idosos e apresentavam mais comorbidades, maior relato de desconforto respiratório e maior prevalência de hipoxemia na admissão hospitalar. A média do SAPS3 dos pacientes internados na UTI foi de 65,4%, o que gera uma mortalidade estimada de  $46,6 \pm 26,7\%$  e  $56,7 \pm 29,2$  quando ajustado para a região da América Latina.

A maior gravidade dos pacientes com COVID-19 foi relacionada ao tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar. Cerca de 60% dos pacientes admitidos diretamente na UTI foram ad-

mitidos no 9º dia de doença. O grupo que chegou mais tarde (após 10 dias do início dos sintomas) apresentou maior média de idade e prevalência de dispnéia. Além disso, maior demora na procura de atendimento pode afetar a mortalidade e a permanência na UTI. Aqueles que chegaram à UTI após 10 dias necessitaram de maiores taxas de suporte ventilatório, principalmente ventilação mecânica invasiva. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, sobretudo em estados mais pobres, o atraso na procura por atendimento pode estar relacionado a questões de acesso e disponibilidade, a dificuldade do indivíduo de reconhecer sinais de piora clínica, ao medo de contrair COVID-19 nas unidades de saúde, dentre outros fatores. Lembramos que a superlotação e o iminente colapso do sistema de saúde mobilizaram todos os profissionais de saúde do país para linha de frente da pandemia, contudo, nem todos possuíam experiência e capacitação direcionados para atendimento de urgência, emergência ou pacientes críticos. Também enfrentamos a escassez de leitos para internamento e de recursos.

Em um grande estudo com mais de 44.000 pacientes na China, a maioria das pessoas (81%) apresentou sintomas leves, aproximadamente 14% apresentaram sintomas graves e 5% tiveram um curso clínico crítico <sup>(21)</sup>. Ademais, podia levar dias entre primeiros sintomas e doença grave. Estudos mostraram uma média de 8 dias de doença para desenvolver dispnéia. O tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de 7 dias, enquanto para admissão na UTI foi de 10,5 dias <sup>(1,4)</sup>. Emma et al encontraram uma variação de 8 a 14 dias no tempo desde o início dos sintomas até a admissão na UTI, sugerindo também um intervalo crítico para deterioração dos pacientes. Entretanto, ao contrário do nosso estudo, Larsson et al observaram que pacientes admitidos mais rapidamente na UTI tiveram piores desfechos <sup>(16)</sup>.

Dispnéia foi um importante preditor de gravidade e esteve associada a preditores de UTI. Um estudo americano relatou que saturação de oxigênio é um dos principais preditores de internação em UTI <sup>(14)</sup>. A hipoxemia também foi o principal fator de risco associado à mortalidade em nosso estudo. Desfechos mais graves, como UTI e preditores de mortalidade, foram relacionados à incidência de hipoxemia. Esse fato fornece dados relevantes sobre a importância do exame clínico dos pacientes

com COVID-19, com foco na função respiratória. Outrossim, é essencial verificar a saturação periférica de oxigênio, pois a hipoxemia na ausência de sinais de desconforto respiratório, denominada hipoxemia silenciosa ou oculta, pode estar presente e tem sido um desafio para os profissionais de saúde (22, 23).

Hipoxemia é uma característica fisiopatológica primária e principal causa de mortalidade em pacientes com críticos com COVID-19, uma vez que os efeitos patogênicos da hipóxia podem atuar em todos os níveis sistêmicos, orgânicos e celulares. A população com formas graves da doença apresentam exacerbação da resposta inflamatória, aumento da liberação de citocinas e aumento da trombo-gênese e consequente lesão de órgãos-alvo, incluindo acometimento pulmonar importante e evoluir com SARA (Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto), podendo evoluir para falência de múltiplos órgãos (24).

A enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA 2), receptor celular do SARS CoV-2, é expressa no corpo carotídeo, local no qual os quimiorreceptores detectam oxigênio (26). Couzin-Frankel et al relacionam hipoxemia silenciosa com desenvolvimento de trombos na vasculatura pulmonar (27). Aumento da trombo-gênese foi observado em pacientes com COVID-19 (28). Trombos na vasculatura pulmonar podem causar hipoxemia grave, e a dispnéia está relacionada à obstrução vascular pulmonar e suas consequências. A dispnéia também pode surgir da liberação de histamina ou estimulação de receptores justacapilares dentro da vasculatura pulmonar. Não existe nenhum mecanismo biológico conhecido até o momento pelo qual trombos na vasculatura pulmonar causem diminuição da sensação de dispnéia e produzam hipoxemia silenciosa (29).

## CONCLUSÃO

Este estudo destaca importantes preditores clínicos de mortalidade e internação em UTI em Fortaleza - Ceará. A organização do banco de dados nacional SIVEP-GRIPE viabilizou a análise crítica de dados que podem contribuir para a melhoria da saúde pública. Isso, somado à caracterização do perfil da população, é a base para um melhor manejo clínico dos pacientes com COVID-19. Uma grande limitação do nosso estudo é ser unicêntrico e a falta de dados sobre os pacientes, especialmente em

relação à ocorrência de comorbidades. Além disso, o início dos primeiros sintomas é autorrelatado pelo paciente.

Em conclusão, nosso estudo mostrou que pacientes com  $\geq 10$  dias desde o início dos sintomas de COVID-19 até a admissão na UTI tiveram resultados piores. Hipoxemia foi o principal preditor de gravidade e óbito por COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Surveillance BMoH-DoH. Panel of cases of coronavirus disease 2019 (COVID 19) in Brazil by the Ministry of Health [Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde] Brazil2020 [cited 2020 January 7th 2020]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
3. WHO WHO-. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021 [cited 2021. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Kerr L, Kendall C, Silva A, Aquino EML, Pescarini JM, Almeida RLF, et al. COVID-19 in Northeast Brazil: achievements and limitations in the responses of the state governments. *Cien Saude Colet*. 2020;25(suppl 2):4099-120.
5. Ceara State DoHSdSdEdC. IntegraSUS: transparência da saúde do Ceará Fortaleza [IntegraSUS: Ceara health transparency, Fortaleza] Ceara2021 [updated 07/03/2021. Iniciativa faz parte do Programa de Modernização da Gestão da Saúde do Estado do Ceará.]. Available from: <https://integrasus.saude.ce.gov.br/>.
6. Darlan S. Candido IMC, Jaqueline G. de Jesus, William M. Souza,, Filipe R. R. Moreira SD, Thomas A. Mellan Louis du Plessis,, Rafael H. M. Pereira FCSS, Erika R. Manuli, Julien Thézé, Luiz Almeida,, Mariane T. Menezes CMV, Marcilio J. Fumagalli, Thaís M. Coletti,, Camila A. M. da Silva MSR, Mariene R. Amorim, Henrique H. Hoeltgebaum,, Swapnil Mishra MSG, Luiz M. Carvalho, Lewis F. Buss, Carlos A. Prete Jr., et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369(6508):1255-60.
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single centered,

retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):475-81.

9. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney International Reports*. 2020;5(8):1149-60.

10. Health BMo. Coronavirus (COVID-19): about the disease. [Coronavírus (COVID-19): Sobre a doença] Brazil: Federal Government; 2021 [cited 2021. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#diagnostico>].

11. Health BMo. Influenza Epidemiological Surveillance Information System [Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe] 2021 [cited 2021 January 7th]. Available from: <https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe>.

12. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345-55.

13. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.

14. Li X, Ge P, Zhu J, Li H, Graham J, Singer A, et al. Deep learning prediction of likelihood of ICU admission and mortality in COVID-19 patients using clinical variables. *PeerJ*. 2020;8:e10337.

15. Rtveldze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, Conde W, et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(7):e68785.

16. Rosely Sichieri SdNaWC. The burden of hospitalization due to overweight and obesity in Brazil: Importance and cost of hospital admission associated with overweight and obesity in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(7):1721-7.

17. Ceará SdSd. Boletim Epidemiológico: Doença pelo novo Coronavírus (COVID-19). In: Saúde. Sd, editor. ceará2021.

18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China:

a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.

19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.

20. Giacomo Grasselli AZ, Antonio Pesenti and the COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;28(16):1574-81.

21. Zunyou Wu JMM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13).

22. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356-60.

23. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-47.

24. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1319-20.

25. Safiya Richardson JSH, [...], and Theodoros P. Zanos. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(2098).

26. Fung ML. Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:6-12.

27. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia' Doctors debate how to treat patients with low blood oxygen but without trouble breathing. *Science*. 2020;368(6490).

28. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77.

29. Sanchez O, Caumont-Prim A, Riant E, Plantier L, Dres M, Louis B, et al. Pathophysiology of dyspnoea in acute pulmonary embolism: A cross-sectional evaluation. *Respirology*. 2017;22(4):771-7.