

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



PREDITORES DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL E MORTALIDADE EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 PERÍODO 2020-2021: ESTUDO
OBSERVACIONAL MULTICENTRICO

DOCTORANDA: LAILA MARCELINO FRANCO
ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a. CRISTINA PELLEGRINO BAENA

CURITIBA-PR

ANO 2023

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



PREDITORES DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL E MORTALIDADE EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 PERÍODO 2020-2021: ESTUDO
OBSERVACIONAL MULTICENTRICO

Tese de doutorado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
como requisito parcial para obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Cristina Pellegrino Baena

CURITIBA-PR

ANO 2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118

F825p
2023

Franco, Laila Marcelino
Preditores de intubação orotraqueal e mortalidade em pacientes hospitalizados por COVID-19 período 2020-2021 : um estudo observacional multicêntrico / Laila Marcelino Franco ; orientadora: Cristina Pellegrino Baena. – 2023.
66 f. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 51-66

1. COVID-19 (Doença). 2. Intubação intratraqueal. 3. Mortalidade. 4. Causas de morte. I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD. 20. ed. – 616.2414



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos **31 dias do mês de outubro de 2023 às 13:30**, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese **“PREDITORES DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL E MORTALIDADE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 PERÍODO 2020-2021: ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO”** apresentado por **Laila Marcelino Franco** para obtenção do título de Doutora; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena - Presidente	
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino - (PUCPR)	
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes - (PUCPR)	
Prof. Dr. Cleber Machado de Souza - (IPPPP)	
Profa. Dra. Ana Carolina Lima Frade Gomes - (UNISALESIANO)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Adriano Akira Ferreira Hino	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Cleber Machado de Souza	Conceito: Aprovada
Profa. Dra. Ana Carolina Lima Frade Gomes	Conceito: Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

FOLHA INFORMATIVA

A tese foi elaborada em formato tradicional, seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. A indicação da citação bibliográfica foi realizada no sistema Vancouver. Este trabalho foi realizado com dados coletados de 03 hospitais do Brasil, Hospital Marcelino Champagnat, e Hospital Nossa Senhora das Graças ambos localizados na cidade de Curitiba-PR, e Hospital Unimed de Araçatuba localizado na cidade de Araçatuba-SP, a análise estatística dos dados foi realizada com a colaboração da Profª Drª Marcia Olandoski. O estudo foi realizado com recursos próprios do pesquisador. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da tese.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS primeiramente por todas as oportunidades concedidas a mim, pela força e esperança nos momentos de fraqueza e dificuldades, e por ser sempre o meu fiel e bondoso amigo.

Ao meu Pai, minha Mãe, meus dois irmãos, e meu sobrinho pelo amor, carinho, e incentivo que sempre me deram, não me deixando desistir.

De forma incondicional ao meu esposo Elissandro Cordeiro pelo amor, cuidado constante, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que tudo daria certo.

Ao meu amigo “Rafa” (in memoriam) que sempre me desejou sucesso e vibrou com minhas conquistas com sua alma simples e cheia de humildade, e que com sua partida me ensinou a ser mais forte.

Ao Prof. Dr. Antônio H. Poletto que foi o primeiro incentivador para que eu iniciasse essa jornada.

A minha admirável orientadora Profa. Dra. Cristina Baena, mulher forte e ao mesmo tempo sensível, pela manifestação de incondicional apoio, e pelo aconselhamento preciso, jamais esquecerei todo conhecimento adquirido e dedicação dispensados.

Aos colegas do Dinter obrigada pelo companheirismo durante esses anos.

Aos meus amigos e amigas que torceram por este momento, me incentivando e apoiando, e ao meu supervisor Carlos Eduardo Teixeira por toda motivação e torcida para finalização desse desafio.

Ao UniSALESIANO Araçatuba e a diretoria do Hospital Unimed Araçatuba por apoiarem essa jornada.

E agradeço em especial aos pacientes desse estudo, e familiares dos pacientes participantes desse estudo que perderam a vida nessa dura batalha enfrentada, e que sem a permissão deles esse estudo não seria possível.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Proporção de sobrevida (óbito) x tempo de internamento.....	34
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variáveis clínicas e demográficas da população estudada	28
Tabela 2: Apresentação categórica das variáveis clínicas e demográficas da população estudada.....	29
Tabela 3: Variáveis clínicas e demográficas descritas quantitativamente quanto a necessidade de IOT na admissão ou internamento na análise univariada.....	31
Tabela 4: Variáveis clínicas e demográficas descritas categoricamente quanto a necessidade de IOT na admissão ou internamento.....	32
Tabela 5: Preditores de IOT na análise multivariada	33
Tabela 6: Preditores de IOT definidos na análise multivariada após abordagem stepwise backward.....	33
Tabela 7: Dados de Óbito (Sobrevida) e tempo de internamento em dias	34
Tabela 8: Variáveis clínicas e demográficas descritas quantitativamente na análise univariada com o desfecho óbito.....	36
Tabela 9: Variáveis clínicas e demográficas descritas categoricamente quanto ao desfecho alta ou óbito na análise univariada	37
Tabela 10: Preditores de mortalidade encontrados na análise multivariada	38
Tabela 11: Preditores de mortalidade definidos na análise multivariada após abordagem stepwise backward	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST: Aspartato Aminotransferase

AIQ: Amplitude Interquartílica

COVID -19: Doença do Corona Vírus de 2019.

DM: Diabetes Mellitus

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DRA: Doença Respiratória Aguda.

ESPIN: Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional

ETI: do inglês *Endotracheal Intubation*

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c: Hemoglobina Glicada

HR: Razão de Risco do inglês *hazard ratio*

l β : Interleucina 1- Beta

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

IC: Intervalos de confiança

IL-6: interleucina 6

IMC: Índice de Massa Corpórea

IOT: Intubação Orotraqueal

LDH: Lactato Desidrogenase

OR: Razão de Probabilidade do inglês *odds ratio*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: proteína C reativa

PUC - PR: Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

RDW: valor de amplitude de distribuição dos eritrócitos do inglês *Red blood cell distribution width*

ROC: Curva Característica de Operação do Receptor do inglês *Receiver Operating Characteristic Curve*.

SARS- CoV -2: O Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave - 2 do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SOFA: Avaliação Sequencial de Falência Orgânica do inglês *Organ Failure Assessment Score*

SpO₂: Saturação Periférica de Oxigênio

SUS: Sistema Único De Saúde

TEV: Tromboembolismo Venoso

TNF: Fator De Necrose Tumoral do inglês *Tumor Necrosis Factor*

TP: Tempo de protrombina

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VM: Ventilação Mecânica

RESUMO

INTRODUÇÃO: Com a ocorrência de milhões de casos de COVID-19 no mundo o conhecimento dos fatores de risco auxilia na identificação de pacientes que provavelmente terão um pior prognóstico. É necessário que a identificação e intervenção em pacientes que indiquem maior risco de desfechos desfavoráveis seja precoce e adequada. **OBJETIVO:** Identificar variáveis preditoras de mortalidade e IOT com dados de pacientes internados por COVID-19 em 03 hospitais do Brasil. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo observacional, prospectivo multicêntrico. Realizada análise de prontuários com levantamento de dados epidemiológicos em tempo real, clínicos e laboratoriais, de pacientes internados com COVID-19 confirmada laboratorialmente, e com termo de consentimento livre e esclarecido assinado, os dados foram submetidos a testes estatísticos, para análise univariada e multivariada de dados da IOT foram ajustados modelos de regressão logística binários, com OR (IC 95%). Para as análises univariada e multivariada de sobrevida foram ajustados modelos de Regressão de Cox e valores de HR (IC95%). Na análise multivariada para IOT e sobrevida, realizada a abordagem *stepwise backward* (com entrada igual a 0,05 e remoção igual a 0,20). O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável. **RESULTADOS:** A população estudada teve em média 58 anos de idade ($\pm 16,9$), 61,1% da população do estudo são homens, e as comorbidades mais frequentes foram doenças cardiometabólicas presentes em 54,4% da população do estudo. A IOT foi necessária em 30,6% dos pacientes, e a porcentagem de óbito nos pacientes do estudo foi de 19,8%. A partir dos testes estatísticos chegou-se a 7 variáveis preditoras independentes de IOT e 6 variáveis preditoras de mortalidade, as variáveis são: ter idade ≥ 60 anos (IC 95%; OR 1,57 (1,17 - 2,09)), ser do sexo masculino (IC 95%; OR 1,33 (1,01 - 1,75)), presença de 2 ou mais comorbidades (IC 95%; OR 1,59 (1,20 - 2,11), SpO₂ < 95% em a.a. (IC 95%; OR 1,85 (1,39 - 2,44)), valor aumentado do RDW (IC 95%; OR 1,13 (1,03 - 1,23)), valor de ureia (IC 95%; OR 1,09 (1,04 - 1,14)) e PCR (IC 95%; OR 1,05 (1,04 - 1,07)) aumentados na admissão são variáveis preditoras independentes de IOT. A idade ≥ 60 anos (IC 95%; HR 1,78 (1,33 - 2,39)), presença de 2 ou mais comorbidades (IC 95%; HR 1,43 (1,08 - 1,89)), SpO₂ < 95% em a.a. (IC 95%; HR 1,58 (1,18 - 2,13)), valor da ureia (IC 95%; HR 1,06 (1,04 - 1,09)) e PCR (IC 95%; HR 1,02 (1,006 - 1,03)) aumentados na admissão, e necessidade de IOT na admissão (IC 95%; HR 1,51 (1,04 - 2,19)) são preditores independentes de mortalidade, considerando probabilidade de entrada igual valor de p 0,05 e de remoção de variável igual a valor de p 0,20. **CONCLUSÃO:** Este estudo identificou variáveis preditoras independentes para IOT e mortalidade em pacientes com COVID-1. A natureza sistêmica da doença torna desafiador prever sua gravidade, mas a identificação de tais fatores preditivos desempenha um papel crucial na orientação dos cuidados clínicos, na melhoria dos resultados dos pacientes e na alocação eficiente de recursos. Esse estudo têm o potencial de ser fonte importante de informações para pesquisas futuras, colaborando na construção de uma base sólida de conhecimento sobre predição de gravidade da doença, e para o aprimoramento na assistência à saúde ao paciente acometido por COVID-19.

PALAVRAS - CHAVE: COVID-19, mortalidade, intubação orotraqueal e óbito

ABSTRACT

INTRODUCTION: With millions of COVID-19 cases occurring worldwide, understanding the risk factors aids in identifying patients who are likely to have a worse prognosis. It is necessary for the early and appropriate identification and intervention in patients indicating a higher risk of unfavorable outcomes. **OBJECTIVE:** To identify predictors of mortality and intubation (IOT) with data from COVID-19 hospitalized patients in 03 hospitals in Brazil. **METHODOLOGY:** This is a multicenter prospective observational study. Chart analysis was performed with real-time epidemiological, clinical, and laboratory data collection from patients hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19, and with signed informed consent, the data underwent statistical tests for univariate and multivariate analysis. Binary logistic regression models were adjusted for IOT data analysis with OR (95% CI). For univariate and multivariate survival analyses, Cox Regression models and HR values (95% CI) were adjusted. In the multivariate analysis for IOT and survival, a stepwise backward approach was conducted (with entry equal to 0.05 and removal equal to 0.20). Wald test was used to assess the significance of each variable. **RESULTS:** The studied population had an average age of 58 years (± 16.9), 61.1% of the study population were male, and the most frequent comorbidities were cardiometabolic diseases present in 54.4% of the study population. IOT was required in 30.6% of patients, and the mortality percentage in the study patients was 19.8%. Statistical tests identified 7 independent predictor variables for IOT and 6 predictor variables for mortality, namely: age ≥ 60 years (95% CI; OR 1.57 (1.17 - 2.09)), male gender (95% CI; OR 1.33 (1.01 - 1.75)), presence of 2 or more comorbidities (95% CI; OR 1.59 (1.20 - 2.11)), SpO₂ < 95% at admission (95% CI; OR 1.85 (1.39 - 2.44)), increased RDW value (95% CI; OR 1.13 (1.03 - 1.23)), urea value (95% CI; OR 1.09 (1.04 - 1.14)) and PCR (95% CI; OR 1.05 (1.04 - 1.07)) increased at admission are independent predictor variables for IOT. Age ≥ 60 years (95% CI; HR 1.78 (1.33 - 2.39)), presence of 2 or more comorbidities (95% CI; HR 1.43 (1.08 - 1.89)), SpO₂ < 95% at admission (95% CI; HR 1.58 (1.18 - 2.13)), urea value (95% CI; HR 1.06 (1.04-1.09)) and PCR (95% CI; HR 1.02 (1.006 - 1.03)) increased at admission, and need for IOT at admission (95% CI; HR 1.51 (1.04 - 2.19)) are independent predictors of mortality, considering entry probability equal to p-value 0.05 and variable removal equal to p-value 0.20. **CONCLUSION:** This study identified independent predictor variables for IOT and mortality in COVID-19 patients. The systemic nature of the disease makes it challenging to predict its severity, but the identification of such predictive factors plays a crucial role in guiding clinical care, improving patient outcomes, and efficiently allocating resources. This study has the potential to be an important source of information for future research, contributing to the construction of a solid knowledge base on disease severity prediction, and to the improvement of health care assistance for COVID-19 patients.

KEYWORDS: COVID-19, mortality, endotracheal intubation, and death

RESUMO POPULAR/ FACT SHEET

A infecção pelo (SARS-CoV-2) foi primeiramente relatada em Wuhan, Província de Hubei, na China em dezembro de 2019 e posteriormente disseminou-se para outros países do mundo, sendo declarada então uma pandemia em março de 2020. A partir de então diversas medidas foram implementadas com o intuito de conter o avanço da doença no mundo tais como regras severas de distanciamento social, fechamento de locais públicos de recreação e educação, como parques, escolas e universidades. A infecção pelo vírus causa fadiga, tosse, febre e acometimento respiratório leve ou grave. Os números registrados até o momento pela OMS, há 6.859.093 mortes no mundo por COVID-19, e no Brasil o número de óbitos confirmados é de 698.947. Com a ocorrência de milhões de casos de COVID-19 no mundo os sistemas de saúde sofreram uma sobrecarga nunca antes vista devido ao aumento das taxas de internações hospitalares, e aumento da demanda por leitos de UTI. O conhecimento dos fatores de risco associados a desfechos ruins ao paciente auxilia na identificação de pacientes que provavelmente terão um pior prognóstico e também auxiliam a personalizar o tratamento, monitorar o progresso clínico e alocar recursos em todos os níveis de atenção para mitigar a morbidade e a mortalidade por COVID-19, no presente estudo foi possível identificar na população estudada quais fatores estão relacionados a IOT e mortalidade, entre eles estão idade maior ou igual a 60 anos, presença de 2 ou mais comorbidades, SpO2 < 95 em a.a.na admissão, resultados de ureia e PCR.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3. JUSTIFICATIVA.....	22
4. OBJETIVO.....	23
4.1 Objetivo geral.....	23
4.2 Objetivos específicos.....	23
5. METODOLOGIA.....	24
5.1 Metodologia e aspecto ético.....	24
5.2 Critérios de inclusão.....	24
5.3 Critérios de exclusão.....	24
5.4 Coleta de dados epidemiológicos.....	24
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
7. RESULTADOS.....	28
7.1 Análise descritiva das variáveis do estudo.....	28
7.2 Avaliação de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento).....	30
7.2.1 Análise univariada de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento).....	30
7.2.2 Análise multivariada de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento).....	33
7.3 Avaliação de fatores associados à sobrevida (óbito).....	34
7.3.1 Análise univariada de fatores associados à sobrevida (óbito)	35
7.3.2 Análise multivariada de fatores associados à sobrevida (óbito).....	38
8. DISCUSSÃO.....	39
9. CONCLUSÃO.....	49

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
11. REFERÊNCIAS.....	51

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo (SARS-CoV-2) foi primeiramente relatada em Wuhan, Província de Hubei, na China em dezembro de 2019 e posteriormente disseminou-se para outras regiões da China e para outros países do mundo. O (SARS-CoV-2) pertence a família Coronaviridae, da subfamília Orthocoronavirinae do gênero Betacoronavírus e subgênero Sarbecovírus, e foi identificado como o patógeno da doença coronavírus 2019 COVID-19 no início de janeiro de 2020 (1,2,4).

Em março de 2020 a doença foi considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia (3,4). A partir de então diversas medidas foram implementadas com o intuito de conter o avanço da doença no mundo. Essas medidas incluíram regras severas de distanciamento social, fechamento de locais públicos de recreação e educação, como parques, escolas e universidades (5, 6).

A alta infectividade do vírus é notória e causa fadiga, tosse, febre e acometimento respiratório leve ou grave, dos quais a maioria dos pacientes acometidos apresentam sintomas leves (7, 8), podendo ocorrer variações de severidade entre populações.

Portanto a infecção que se estendeu por todo o mundo é apresentada em três principais condições clínicas: portadores assintomáticos, indivíduos com Doença Respiratória Aguda (DRA) ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade (7).

É importante ressaltar que parte dos pacientes desenvolverão complicações como insuficiência respiratória aguda, choque séptico e outros agravos como disfunções de múltiplos órgãos que podem resultar em desfechos fatais ao paciente (6, 8).

De acordo com os números registrados até o momento pela OMS, há 758.390.564 de casos confirmados e 6.859.093 mortes no mundo por COVID-19 (4), e no Brasil o número de casos confirmados é de 37.024.417, com o número de óbitos confirmados de 698.947, o Brasil apresenta taxa de letalidade atual de 1,9%, maior que a taxa de letalidade mundial que atualmente é de 1% (9, 10).

Só no estado de São Paulo os números registram até o momento 6.480.229 casos confirmados e 179.097 óbitos por COVID -19 com a letalidade de 2,8% (10).

Em 18/01/2021 iniciou-se a campanha de vacinação no Brasil, atualmente temos 580 milhões de doses aplicadas. Como resultado da vacinação no Brasil, o país registrou, em abril de 2022, o menor número de mortes por COVID-19 desde março de 2020, quando os primeiros óbitos foram notificados (9,11,87,88).

Em relação a taxa de ocupação de leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) observa-se a manutenção de baixas taxas, e contínua redução do número de leitos destinados a pacientes com COVID-19, e em estados como Minas Gerais e Paraná já retiraram esse indicador dos painéis e boletins de acompanhamento. Os dados obtidos nos dias 4 e 25 de abril, mostram que a disponibilidade de leitos de UTI COVID-19 para adultos no Sistema Único de Saúde (SUS) teve novas reduções em vários estados brasileiros (88).

O Brasil com 218 milhões de habitantes e uma grande área territorial observa-se heterogeneidade significativa entre as cinco macrorregiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), incluindo a heterogeneidade socioeconômica, isso evidentemente reflete na qualidade dos serviços regionais de saúde, na disponibilidade de leitos hospitalares e de profissionais capacitados (12).

Com a ocorrência de milhões de casos de COVID-19 no mundo os sistemas de saúde sofreram uma sobrecarga nunca antes vista devido ao aumento das taxas de internações hospitalares, e aumento da demanda por leitos de UTI com suporte respiratório avançado e necessidade de profissionais de saúde treinados. O impacto da pandemia de COVID-19 no sistema de saúde de cada país é diferente, considerando o equilíbrio entre oferta e demanda associadas à capacidade de expansão do sistema de saúde para o enfrentamento da pandemia (12, 13).

No dia 22 de abril de 2022 o ministério da saúde divulga a portaria gm/ms nº 913, que declara o fim da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), causada pela pandemia da COVID-19 no Brasil. Para determinar o fim da ESPIN, o Ministério da Saúde considerou a capacidade de resposta do SUS, cenário epidemiológico no país e o avanço da campanha de vacinação. O Brasil registra queda de mais de 80% na média móvel de casos e óbitos pela COVID-19, em comparação com o pico de casos originados pela variante Ômicron, no início de 2022 (89).

Alguns estados brasileiros, assim como São Paulo, flexibilizaram a exigência do uso de máscara e o distanciamento social, a pandemia de COVID-19 ainda não teve seu fim, e a OMS continua classificando a COVID-19 como pandemia. A opinião de especialistas é que o SARS-CoV-2 vai se tornar um vírus endêmico, ou seja, que continuará circulando e causando pequenos surtos em determinadas épocas. (90).

Diante dos dados atuais a OMS declarou em 05 de maio de 2023 em Genebra, na Suíça, o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 (4).

A hipótese deste estudo é que indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentam variáveis clínicas e demográficas associadas à predição de desfechos críticos como necessidade de intubação orotraqueal e mortalidade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Estudos revelaram que embora a maioria dos pacientes com COVID-19 fossem adultos de meia-idade, pacientes idosos e crianças também foram infectados pelo SARS-CoV-2, profissionais de saúde e pacientes hospitalizados podem ser infectados pelo vírus no ambiente hospitalar, e pelo menos 20% dos casos de COVID-19 foram em pacientes portadores de comorbidades, e esses mostraram-se mais propensos a casos mais graves comparados aos pacientes sem comorbidades (7).

Em segundo lugar, observa-se que há mais casos de óbito de homens com COVID-19 do que de mulheres (8,12,13). Acredita-se que a menor letalidade entre as mulheres possa estar associada com a maior percepção dos sintomas da doença e procura por serviços de saúde por mulheres, já que os homens só procurariam os serviços de saúde em fases mais graves, em que os recursos terapêuticos geralmente são menores (8). Outros pesquisadores defendem que as diferenças na resposta inflamatória dos homens poderiam explicar, parcialmente, a maior letalidade em homens, porém, mais estudos são necessários para confirmar este achado (7,13).

Estudos observacionais na China e na Europa indicam que ser idoso do sexo masculino, ter diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias crônicas são fatores de riscos associados a casos graves de COVID-19, com necessidade de internação hospitalar e cuidados intensivos e maior risco de mortalidade (14).

A idade avançada (≥ 65 anos), febre alta, ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), presença de hipertensão e diabetes, neutrofilia, linfopenia, índices elevados de Aspartato Aminotransferase (AST), ureia, Lactato Desidrogenase (LDH), elevados índices de Proteína C Reativa (PCR), ferritina sérica, elevação da Interleucina – 6 (IL-6) no sangue, indicadores relacionados à coagulação como Tempo de Protrombina (TP) e D-dímero e troponina I, foram significativamente associados com maiores riscos de desenvolvimento de casos graves de COVID-19 (15).

Especificamente pacientes em idade avançada, com níveis de dímero-D maiores que 1 µg / ml e escore Avaliação Sequencial de Falência Orgânica (SOFA) alto na admissão foram relacionados a maior chance de morte hospitalar (1,15).

A COVID -19 deve ser considerada como uma doença que envolve vários sistemas, e não só o respiratório, já que está associada a inflamação excessiva, ativação plaquetária, disfunção endotelial, ativação da coagulação e formação de fibrina (16).

Estudos indicam que resultados de exames hematológicos podem fornecer evidências para o prognóstico de pacientes com COVID -19, e indicam que o Valor de Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos (RDW) de pacientes com COVID-19 grave aumenta significativamente. Embora muitos estudos sobre COVID-19 relataram parâmetros hematológicos, a maioria focou apenas nas diferenças dos parâmetros entre pacientes com diferentes gravidades da doença. Poucos estudos relataram o papel preditivo dos parâmetros hematológicos no prognóstico de pacientes com COVID-19 grave (17,18).

Resultados de um estudo brasileiro que analisou dados de mais de 250.000 pacientes com média de idade de 60 anos com COVID-19 em internações hospitalares durante os primeiros 5 meses da pandemia no Brasil, comprovaram que, destes 16% não tinham relatos de comorbidades, e 72% receberam suporte respiratório seja invasivo ou não invasivo. A mortalidade global de pacientes internados foi de 38%, resultado semelhante ao de outras coortes nacionais, as características clínicas dos pacientes evidenciaram o impacto das desigualdades regionais sobre os desfechos, a mortalidade hospitalar foi alta, mesmo em grupos de idades mais jovens, especialmente entre pacientes que receberam Ventilação Mecânica (VM) (12).

Por todo o mundo inúmeras pessoas foram hospitalizadas com COVID-19. Evidências mostraram altas taxas de mortalidade (26%) para esses pacientes, e que até 17% dos pacientes hospitalizados necessitam de suporte ventilatório e cuidado intensivo (19).

À medida que a pandemia progrediu mundialmente, observou-se que muito ainda permanecia desconhecido sobre a dinâmica da doença e fatores de risco. A melhor compreensão dos determinantes clínicos de agravamento da doença pode melhorar a assistência de saúde para pacientes com COVID - 19 em todo o sistema de saúde (20).

O conhecimento desses fatores de risco auxilia na identificação de pacientes que provavelmente terão um pior prognóstico, ainda com o paciente em um período inicial da doença, também auxiliam a prever o curso da doença, personalizar o tratamento, monitorar o progresso clínico e alocar recursos em todos os níveis de atenção para mitigar a morbidade e a mortalidade (21).

Os fatores que predis põe um indivíduo a maior risco de morte por COVID-19 ainda necessitam de maior compreensão. Para otimizar o atendimento ao paciente e promover o direcionamento adequado dos recursos de saúde a estratificação correta do risco é essencial (22,23).

Os primeiros estudos sobre COVID-19 destacaram a presença de comorbidades cardiovasculares e aumento dos marcadores de inflamação como preditores de resultados desfavoráveis. No entanto, uma abrangente avaliação clínica, laboratorial e hemodinâmica no momento da internação faz-se necessária para auxiliar na estratificação de risco de pacientes com COVID-19 (23).

Um estudo no México evidenciou que pacientes que tinham pelo menos uma comorbidade, Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30, e presença de diabetes e hipertensão são pacientes com fatores de risco substanciais, tanto para aquisição de infecção quanto para o desenvolvimento de doença grave (24).

A presença de anemia falciforme, asma moderada a grave e gravidez também foram descritos como fatores de risco para agravamento da doença (25). Níveis elevados de Hemoglobina Glicada (HbA1c) em pacientes acometidos por COVID-19 tem sido associado a maior intensidade da inflamação, hipercoagulação e alta mortalidade (27,7%) (24,25,26).

O Colégio Americano de Cardiologia divulgou em março de 2020, que as taxas de mortalidade foram as mais altas para pacientes com doenças cardiovasculares (10,5%) em comparação com diabetes (7,3%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (6,3%), hipertensão (6,0%) e câncer (5,6%). Em contrapartida, pacientes sem condições pré-existent tiveram uma taxa de mortalidade <1% (27).

Sabemos que o COVID-19 acomete principalmente o sistema respiratório, logo piores condições da função respiratória como dispneia e baixa oxigenação sistêmica, se relacionam particularmente com pior progressão da doença, Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂) > 90.5% após a suplementação de oxigênio foram associados à redução da mortalidade, independentemente de idade e sexo (28,38).

Os achados tomográficos mais comuns em pacientes com COVID-19 são opacidades em vidro fosco ou consolidação bilateral periférica (29,30). No entanto, no início do curso da doença ou naqueles com sintomas leves, a imagem do tórax pode ser normal. A presença de fibrose pulmonar em imagens de pacientes com COVID-19 foi mais recorrente em pacientes de idade avançada, e consequentemente maior taxa de internação em UTI (31), o aumento do diâmetro da artéria pulmonar, que pode indicar hipertensão arterial pulmonar, está fortemente associado à mortalidade por COVID-19 (31,32).

Outra alteração comumente encontrada e amplamente discutida é a associação entre o resultado de Dímero-D e embolia pulmonar, estudos demonstram a ligação entre o aumento dos níveis do Dímero-D e o risco de embolia pulmonar em pacientes suspeitos e confirmados de COVID-19, nas pesquisas os níveis de dímero-D superiores a 2660 µg/L mostraram 100% sensibilidade e especificidade de 67% para embolia pulmonar. Sabidamente altos níveis de Dímero-D têm baixa especificidade para Tromboembolismo Venoso (TEV) porque estão aumentados em muitas condições. No entanto, os níveis de Dímero-D são altamente sensíveis (80-100%) para TEV, portanto, níveis normais descartam TEV na COVID-19 (33).

Além das alterações pulmonares os pacientes com COVID-19 grave tiveram aumento significativo da contagem de leucócitos, e diminuição da contagem de linfócitos e plaquetas em comparação com doença não grave. Biomarcadores de inflamação, lesões cardíacas e musculares, medidores da função hepática e renal, e da coagulação também foram significativamente elevados nesses pacientes. Alterações em marcadores de coagulação demonstraram estar associados ao aumento do risco de morte no COVID -19 (34).

É relatado que pacientes com COVID-19 grave apresentam superprodução de citocinas pró-inflamatórias de resposta precoce Fator de Necrose Tumoral (TNF), IL-6 e Interleucina 1- beta (IL-1 β) e resulta no que está descrita como uma tempestade de citocinas , o que eleva o risco de aumento da permeabilidade vascular, falência de múltiplos órgãos, e eventualmente, a morte quando o alto nível de concentrações de citocinas não pode ser controladas ao longo do curso da doença (35).

Diante das evidências encontradas é importante reforçar que a mortalidade por COVID-19 pode ser influenciada por variáveis específicas de cada país e localidade, portanto condições de acesso a saúde antes e durante a pandemia, preparo da equipe de profissionais que prestam assistência, e situações de vulnerabilidade da população podem interferir nos desfechos dos pacientes com COVID-19 (23,35).

Desse modo é vital a identificação e validação de fatores que predizem a progressão da doença por COVID-19. Fatores como idade, comorbidades, achados radiográficos, marcadores laboratoriais e indicadores de disfunção orgânica podem individual ou coletivamente predizer piores desfechos.

No entanto, a dificuldade de prever a gravidade da doença COVID-19 é enfatizada pelo fato de que o SARS-CoV-2 parece ter tropismo por diversos tecidos, principalmente o trato respiratório, mas também o cérebro, endotélio, coração, rim e fígado (8).

Durante a pandemia de COVID -19 tornou-se evidente a importância de identificar precocemente pacientes com potencial de desfechos graves, como necessidade de Intubação Orotraqueal (IOT) ou risco de morte, logo foi observado que basear-se apenas na avaliação clínica pode não ser suficiente para determinar a assistência adequada ao paciente com COVID-19 que necessite de maior cautela da equipe de saúde, ou de cuidados intensivos.

Diante do exposto faz –se necessários mais estudos relacionados a elucidação de variáveis que indiquem precocemente IOT e mortalidade hospitalar.

Considera-se que é de extrema importância para os profissionais de saúde serem capazes de estratificar o risco para os desfechos clínicos mais importantes em COVID-19, necessidade de IOT e mortalidade. As evidências disponíveis indicam que existem vários fatores de risco exclusivos para desfechos críticos da doença e mortalidade por COVID-19.

A quantificação precisa do risco para esses resultados permite destinação ideal de recursos nas instituições hospitalares, e já na admissão do paciente a possibilidade de identificar aqueles que requerem cuidados intensivos (36).

3. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que o curso clínico do paciente com COVID -19 pode agravar-se rapidamente, ante isso acredita-se que a descrição de preditores de desfechos graves como IOT e morte baseada em variáveis coletadas na admissão hospitalar, auxilie a equipe de saúde a identificar pacientes com maior risco de evolução para forma grave da doença, e basear-se em evidências para as decisões clínicas é essencial para minimizar a exposição da população a riscos desnecessários.

A definição de preditores somada à avaliação médica auxiliará na tomada de decisão para desenvolver um plano de atendimento apropriado para cada paciente, e será útil para contribuir no contexto dos serviços hospitalares.

Este estudo se faz necessário diante da lacuna ainda existente na validação de variáveis preditivas para populações específicas, a fim de oferecer suporte na identificação de pacientes com risco de IOT e morte.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo geral

Identificar as variáveis clínicas e demográficas quanto aos resultados de intubação orotraqueal e mortalidade com dados de pacientes internados por COVID-19 em 03 hospitais do Brasil.

4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever variáveis clínicas e demográficas, relacionadas a predição de intubação orotraqueal por COVID-19 após testes estatísticos nos dados coletados de pacientes internados com COVID-19 de 03 hospitais do Brasil.

- b) Descrever variáveis clínicas e demográficas, relacionadas a predição de mortalidade por COVID-19 após testes estatísticos nos dados coletados de pacientes internados com COVID-19 de 03 hospitais do Brasil.

5. METODOLOGIA

5.1 Metodologia e aspecto ético

Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) e recebeu aprovação, sob o número 311609220.6.0000.0020 e trata-se de estudo observacional prospectivo multicêntrico por meio de análise e utilização de dados coletados de prontuários de pacientes após assinatura do termo de consentimento livre esclarecido.

5.2 Critérios de inclusão

Idade maior de 18 anos;

Admissão hospitalar por quadro clínico compatível com COVID-19: febre, dispneia, queda da SpO₂ < que 95% com ou sem presença de tosse;

Pacientes com testes imunológicos ou moleculares confirmando a infecção pelo COVID-19.

5.3 Critérios de exclusão

Pacientes que tiveram COVID -19 descartado durante a internação

5.4 Coleta de dados epidemiológicos

Os dados para esse estudo foram coletados no período de 13/03/2020 a 16/09/2022, de pacientes internados por COVID-19 positivo em hospitais de média e alta complexidade que prestam atendimento a rede privada e pública, os pacientes eram maiores de dezoito anos e aceitaram participar do estudo, os dados foram coletados de 02 hospitais da cidade de Curitiba – PR sendo eles, Hospital Nossa Senhora Das Graças, Hospital Marcelino Champagnat, e de

um hospital da cidade de Araçatuba-SP, o Hospital Unimed, assim sendo trata-se de um estudo multicêntrico.

Foram coletados dados clínicos e laboratoriais referentes a internação hospitalar de cada participante por meio de análise de prontuários médicos.

Os dados coletados foram tabulados e registrados em planilhas, sendo os seguintes dados: sexo, idade, comorbidades (hipertensão, diabetes, tabagismo, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, doença pulmonar, doença renal, acidente vascular cerebral, arritmia, doença autoimune, neoplasia, anemia, demência, dislipidemia, obesidade, sobrepeso, doença arterial periférica, etilismo, sedentarismo), medicações de uso contínuo, convívio com animais domésticos, cirurgias prévias, internações nos últimos 14 dias, tempo de internação, tempo de IOT, tempo de internação em UTI, resultados de exames laboratoriais, e de imagem.

Dados quanto ao uso de corticoides, imunossuppressores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, anticoagulantes, dias de sintomas na data da internação, uso de automedicação, sintomas na admissão, temperatura axilar, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, SpO2 na admissão, IMC, presença ou não de infecção secundária, e procedimentos realizados, também foram coletados. Todos os dados foram compilados em planilha do programa Excel.

Para variáveis quantitativas foram calculados os valores de média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e amplitude interquartílica ($AIQ = \text{Quartil } 3 - \text{Quartil } 1$).

Para variáveis categóricas são apresentados frequência e percentual. Todas as variáveis são de perfil do paciente (demográficas ou comorbidades) ou foram avaliadas na admissão hospitalar (variáveis basais). Os exames laboratoriais de sangue foram avaliados no dia da admissão ou nos primeiros dias de internamento (foram considerados basais também).

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis analisadas são relativas ao perfil do paciente, variáveis demográficas e biológicas prévias a admissão por COVID-19 e à avaliação na admissão hospitalar. Os exames laboratoriais foram avaliados na admissão ou nos primeiros dias de internação. Os desfechos analisados foram necessidade de IOT na admissão, ou durante o período de internamento, e a sobrevida após a admissão (tempo decorrido até o óbito). Foram considerados os fatores relativos ao perfil do paciente e variáveis clínicas avaliadas na admissão.

Resultados das variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana, mínimo, máximo e amplitude interquartílica. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências absolutas e percentuais. Para análise univariada e multivariada de fatores associados à necessidade de IOT, foram ajustados modelos de regressão logística binários.

A medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) com Intervalos de Confiança (IC) de 95%. Para as análises univariada e multivariada de fatores associados à sobrevida do paciente a partir da admissão hospitalar foram ajustados modelos de Regressão de Cox e estimados os valores de *hazard ratio* (HR) com IC de 95%. O tempo de início do seguimento foi o dia da admissão hospitalar e o tempo considerado para os casos censurados (casos que tiveram alta) foi o tempo de internamento.

Nas análises multivariadas para necessidade de IOT e para sobrevida, inicialmente, foram incluídas as variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada. Em seguida, usando a abordagem *stepwise backward* (com probabilidade de entrada igual a 0,05 e de remoção de variável igual a 0,20), foram obtidos os modelos finais.

Algumas variáveis sofreram transformação previamente ao ajuste do modelo, por exemplo, os dados de ureia foram divididos por 10. Sendo assim, o resultado da $OR = 1,19$ indica que a cada 10 unidades a mais de ureia há um aumento de 19% na chance de necessidade de IOT.

O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável incluída nos modelos. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

7. RESULTADOS

A análise estatística apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 1456 pacientes internados por COVID19 nos hospitais: Hospital Marcelino Champagnat (n=972), Hospital Nossa Senhora das Graças (n=293) e Hospital Unimed de Araçatuba (n=191), no período já descrito.

7.1 Análise descritiva das variáveis do estudo

Nas tabelas abaixo são apresentadas estatísticas descritivas de todas as variáveis avaliadas neste estudo.

Nas tabelas abaixo são apresentados frequências e percentuais de casos dos hospitais das admissões.

TABELA 1 – Variáveis clínicas e demográficas da população estudada

Variável	n válido	Média ± desvio padrão	Mediana (min-max)	AIQ
Idade (anos)	1456	58,1 ± 16,9	58 (19 - 98)	27
IMC (kg/m ²)	1197	29,4 ± 5,4	28,8 (16,7 - 90,5)	6,1
Número de comorbidades	1456	1,8 ± 1,6	1 (0 - 9)	2
Frequência cardíaca	1390	90,3 ± 18	89 (11 - 223)	23
SpO ₂ em ar ambiente (%)	1422	91,8 ± 6,3	93 (25 - 100)	7
RDW (%)	1441	13,3 ± 1,5	13,3 (9,6 - 25,4)	1,3
Porcentagem de neutrófilos (%)	1438	79,6 ± 10,9	81,5 (26 - 97)	14,0
Neutrófilos	1250	7017 ± 5555	5824 (389 - 82840)	4545
Porcentagem de linfócitos (%)	1440	14,3 ± 8,9	12 (1 - 64)	10
Linfócitos	1248	1043,9 ± 863,1	875 (39 - 14170)	659
Neutrófilos/Linfócitos	1247	9,3 ± 9,2	6,7 (0,4 - 96)	7
Número de plaquetas (/mm ³)	1440	197266 ± 75910	186000 (11800 - 797000)	88000
Ureia (mg/dL)	1400	43,6 ± 31,3	36 (4 - 381,9)	21,6
Creatinina (mg/dL)	1425	1,1 ± 1	0,9 (0,2 - 15,8)	0,4
PCR (mg/L)	1415	99,5 ± 83,7	76 (0,3 - 492)	108,5
Dias de sintomas antes da admissão	1450	8,1 ± 4,7	8 (0 - 70)	5

TABELA 2 – Apresentação categórica das variáveis clínicas e demográficas da população estudada

Variável	n válido	Classif	n	%
Idade (anos)	1456	< 60	774	53,2%
		≥ 60	682	46,8%
Sexo	1456	Feminino	566	38,9%
		Masculino	890	61,1%
IMC (kg/m ²)	1197	< 25	236	19,7%
		≥ 25	961	80,3%
Uso de estatina	1453	Não	1073	73,7%
		Sim	383	26,3%
Síndrome coronariana crônica	1455	Não	1356	93,2%
		Sim	99	6,8%
Doença cardiometabólica *	1456	Não	662	45,5%
		Sim	794	54,4%
Número de comorbidades	1456	0 ou 1	750	51,5%
		2 ou mais	706	48,5%
Número de comorbidades	1456	0 a 3	1243	85,4%
		4 ou mais	213	14,6%
Dias de sintomas antes da admissão**	1450	≤ 7	644	44,4%
		> 7	806	55,6%
SpO2 em ar ambiente %	1422	< 95	897	63,1%
		≥ 95	525	36,9%
Intubação orotraqueal na admissão	1451	Não	1386	95,5%
		Sim	65	4,5%
Internamento direto na UTI	1456	Não	1095	75,2%
		Sim	361	24,8%

*Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia.

** O ponto de corte de 7 dias foi definido pelo ajuste de uma curva ROC considerando-se o óbito (não ou sim).

7.2 Avaliação de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento)

Dos 1456 pacientes incluídos no estudo, 1011 (69,4%) não tiveram necessidade de IOT e 445 (30,6%) tiveram necessidade de IOT na admissão/durante internamento. Desses 445 pacientes, 65 (14,6%) necessitaram IOT já na admissão.

7.2.1 Análise univariada de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento)

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há associação da variável com a necessidade de IOT (admissão/internamento), versus a hipótese alternativa de que há associação.

Nas tabelas abaixo são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com a necessidade de IOT, os valores de p da significância de cada variável e os valores estimados de OR com respectivos IC de 95%.

TABELA 3 – Variáveis clínicas e demográficas descritas quantitativamente quanto a necessidade de IOT na admissão ou internamento na análise univariada

Variável	Não necessitou IOT		Necessitou IOT		p**	OR (IC95%)
	n	Resultado*	n	Resultado*		
Idade (anos)	1011	55,9 ± 17,1	445	63,0 ± 15,3	<0,001	1,03 (1,02 - 1,03)
IMC (kg/m ²)	819	29,3 ± 5,4	378	29,5 ± 5,5	0,364	1,01 (0,99 - 1,03)
Número de comorbidades 2 ou mais	1011	1,5 ± 1,5	445	2,4 ± 1,7	<0,001	1,39 (1,30 - 1,49)
Frequência cardíaca	970	90,8 ± 18,3	420	89,2 ± 17,4	0,145	0,99 (0,98 - 1,00)
SpO2 em ar ambiente (%)	992	92,7 ± 5,4	430	89,9 ± 7,4	<0,001	0,91 (0,89 - 0,93)
RDW (%)	1003	13,2 ± 1,4	438	13,7 ± 1,6	<0,001	1,31 (1,21 - 1,43)
Porcentagem de neutrófilos (%)	1001	77,9 ± 11,1	437	83,5 ± 9,5	<0,001	1,06 (1,05 - 1,07)
Neutrófilos (a cada 1000)	856	6473 ± 5033	394	8198 ± 6397	<0,001	1,06 (1,03 - 1,08)
Porcentagem de linfócitos (%)	1003	15,6 ± 9,2	437	11,1 ± 7,4	<0,001	0,93 (0,92 - 0,95)
Linfócitos (a cada 1000)	855	1124 ± 882	393	869 ± 793	<0,001	0,53 (0,42 - 0,68)
Neutrófilos/Linfócitos	854	7,9 ± 7,5	393	12,6 ± 11,5	<0,001	1,06 (1,05 - 1,08)
Plaquetas (/mm ³) (a cada 10.000)	1004	199524 ± 77925	436	192068 ± 70865	0,087	0,98 (0,97 - 1,00)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	965	38,7 ± 23,7	435	54,6 ± 41,9	<0,001	1,19 (1,14 - 1,24)
Creatinina (mg/dL)	992	1,0 ± 0,8	433	1,3 ± 1,2	0,024	1,44 (1,23 - 1,69)
PCR (mg/L) (a cada 10)	987	87,5 ± 77,2	428	127,2 ± 91,5	<0,001	1,06 (1,04 - 1,07)

*Descrito por média ± desvio padrão

**Modelo de Regressão Logística univariado e teste de Wald, p<0,05

Na tabela abaixo os percentuais foram calculados em relação ao total de casos em cada classificação das variáveis (“Total”).

TABELA 4 – Variáveis clínicas e demográficas descritas categoricamente quanto a necessidade de IOT na admissão ou internamento

Variável	Classif	Total	Necessitou IOT *** n (%)	p*	OR (IC95%)
Idade (anos)	< 60	774	173 (22,4%)	<0,001	2,31 (1,83 - 2,9)
	≥ 60	682	272 (39,9%)		
Sexo	Feminino	566	151 (26,7%)	0,010	1,36 (1,07 - 1,71)
	Masculino	890	294 (33%)		
IMC (kg/m ²)	< 25	236	70 (29,7%)	0,375	1,15 (0,85 - 1,56)
	≥ 25	961	308 (32%)		
Diabetes Mellitus	Não	1102	305 (27,7%)	<0,001	1,7 (1,32 - 2,18)
	Sim	353	139 (39,4%)		
Uso de estatina	Não	1073	305 (28,4%)	0,003	1,45 (1,13 - 1,86)
	Sim	383	140 (36,6%)		
Síndrome coronariana crônica	Não	1356	393 (29%)	<0,001	2,6 (1,73 - 3,93)
	Sim	99	51 (51,5%)		
Doença cardiometabólica**	Não	662	141 (21,3%)	<0,001	2,29 (1,81 - 2,9)
	Sim	794	304 (38,3%)		
Número de comorbidades	0 ou 1	750	164 (21,9%)	<0,001	2,36 (1,88 - 2,97)
	2 ou mais	706	281 (39,8%)		
Número de comorbidades	0 a 3	1243	340 (27,4%)	<0,001	2,58 (1,92 - 3,47)
	4 ou mais	213	105 (49,3%)		
Dias de sintomas antes da admissão	> 7	806	208 (25,8%)	<0,001	1,64 (1,31 - 2,04)
	≤ 7	644	234 (36,3%)		
SpO2 em ar ambiente (%)	≥ 95	525	109 (20,8%)	<0,001	2,13 (1,66 - 2,73)
	< 95	897	321 (35,8%)		
RDW (%)	<14%	1082	290 (26,8%)	<0,001	1,92 (1,49 - 2,46)
	≥14%	359	148 (41,2%)		

*Modelo de Regressão Logística univariado e teste de Wald, p<0,05

** HAS, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia

*** Para a comparação entre classificações de uma variável deve-se observar os percentuais na coluna de “IOT”.

7.2.2 Análise multivariada de fatores associados à necessidade de IOT (na admissão ou durante internamento)

As variáveis idade, número de comorbidades, SpO₂, RDW e dias de sintomas antes da admissão foram incluídas na sua forma quantitativa.

TABELA 5 – Preditores de IOT na análise multivariada

Variável	p*	OR (IC95%)
Idade ≥ 60 (anos)	0,004	1,56 (1,16 - 2,12)
Sexo masculino	0,045	1,33 (1,01 - 1,75)
Presença de Diabetes mellitus	0,983	1,00 (0,72 - 1,38)
Número de comorbidades 2 ou mais	0,041	1,50 (1,02 - 2,21)
Dias de sintomas antes da admissão ≤ 7	<0,001	1,72 (1,33 - 2,22)
SpO ₂ < 95 em ar ambiente (%)	<0,001	1,86 (1,40 - 1,86)
RDW (%)	0,006	1,14 (1,04 - 1,25)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	0,003	1,10 (1,03 - 1,17)
Creatinina (mg/dL)	0,592	0,94 (0,76 - 1,17)
PCR (mg/L) (a cada 10)	<0,001	1,05 (1,04 - 1,07)
Uso de estatina	0,076	0,75 (0,54 - 1,03)
Doença cardiometabólica	0,231	1,27 (0,86 - 1,86)

*Modelo de Regressão Logística multivariado e teste de Wald, p<0,05

Modelo final (stepwise backward incluindo inicialmente as mesmas variáveis do modelo inicial e considerando probabilidade de remoção de variável igual a 0,20)

TABELA 6 – Preditores de IOT definidos na análise multivariada após abordagem stepwise backward

Variável	p*	OR (IC95%)
Idade ≥ 60 (anos)	0,002	1,57 (1,17 - 2,09)
Sexo masculino	0,041	1,33 (1,01 - 1,75)
Número de comorbidades 2 ou mais	0,001	1,59 (1,20 - 2,11)
Dias de sintomas antes da admissão < 7	<0,001	0,58 (0,45 - 0,75)
SpO ₂ < 95 em ar ambiente (%)	<0,001	1,85 (1,39 - 2,44)
RDW (%)	0,010	1,13 (1,03 - 1,23)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	<0,001	1,09 (1,04 - 1,14)
PCR (mg/L) (a cada 10)	<0,001	1,05 (1,04 - 1,07)

*Modelo de Regressão Logística multivariado e teste de Wald, p<0,05

7.3 Avaliação de fatores associados à sobrevida (óbito)

Dos 1465 casos incluídos no estudo, 1167 (80,2%) tiveram alta hospitalar e 289 (19,8%) foram a óbito.

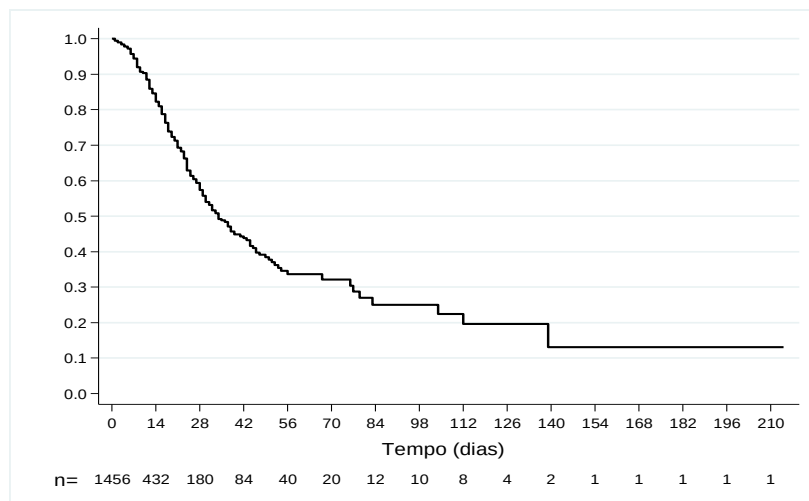
Na tabela abaixo são apresentados mediana, mínimo e máximo de tempo de permanência no internamento considerando-se os casos de óbito e de não óbito.

TABELA 7 – Dados de Óbito (Sobrevida) e tempo de internamento em dias

	Tempo (dias)			
	n	Mediana	Mínimo	Máximo
Óbito (sobrevida)	289	7	1	214
Não óbito (tempo de internamento)	1167	15	1	139

No gráfico 1, é possível visualizar a correlação entre o prolongamento do período de internação e a sobrevida dos pacientes. Após 28 dias de internação, observa-se que é o ponto em que metade da sobrevida é alcançada, e representa um marco crítico na análise da evolução clínica dos pacientes.

Gráfico 1 – proporção de sobrevida (óbito) x tempo de internamento



7.3.1 Análise univariada de fatores associados à sobrevida (óbito)

Para cada uma das variáveis, testou-se a hipótese nula de que não há associação da variável com a sobrevida após a admissão hospitalar, versus a hipótese alternativa de que há associação.

Nas tabelas abaixo são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com o óbito, os valores de p da significância de cada variável e os valores estimados de (HR) com respectivos IC de 95%.

TABELA 8 – Variáveis clínicas e demográficas descritas quantitativamente na análise univariada com o desfecho óbito

Variável	Alta		Óbito		p**	HR (IC95%)
	n	Resultado*	n	Resultado*		
Idade (anos)	1167	55,2 ± 16,2	289	69,6 ± 14,8	<0,001	1,04 (1,03 - 1,05)
IMC (kg/m ²)	959	29,6 ± 5,4	238	28,6 ± 5,4	0,001	0,96 (0,94 - 0,98)
Número de comorbidades 2 ou mais	1167	1 (0 - 8)	289	3 (0 - 9)	<0,001	1,23 (1,16 - 1,31)
Frequência cardíaca	1120	90,8 ± 18,1	270	88,1 ± 17,7	0,092	0,99 (0,99 - 1,00)
SpO2 em ar ambiente %	1142	92,6 ± 5	280	88,5 ± 9,2	<0,001	0,96 (0,95 - 0,97)
RDW (%)***	1155	13,2 ± 1,3	286	14 ± 1,8	<0,001	1,19 (1,11 - 1,27)
Porcentagem de neutrófilos (%)	1152	78,6 ± 10,9	286	83,3 ± 10,2	0,051	1,01 (1,00 - 1,03)
Neutrófilos (a cada 1000)	974	5668,5 (743 - 82840)	276	6578 (389 - 51410)	0,724	1,00 (0,98 - 1,01)
Porcentagem de linfócitos (%)	1156	13 (1 - 64)	284	9 (1 - 50)	0,013	0,98 (0,96 - 1,00)
Linfócitos (a cada 1000)	974	918 (98 - 11319)	274	688 (39 - 3674)	0,011	0,72 (0,56 - 0,93)
Neutrófilos/Linfócitos	973	6 (0,4 - 96)	274	9,7 (0,7 - 95)	0,045	1,01 (1,00 - 1,02)
Plaquetas (/mm ³) (a cada 10.000)	1155	200908 ± 76461	285	182507 ± 71892	0,069	0,98 (0,97 - 1,00)
Ureia (mg/dl) (a cada 10)	1112	33 (4 - 194)	288	53 (5 - 382)	<0,001	1,09 (1,07 - 1,11)
Creatinina (mg/dl)	1140	0,9 (0,2 - 15,8)	285	1,1 (0,30 - 12,4)	<0,001	1,24 (1,17 - 1,31)
PCR (mg/L)	1133	70,1 (0,3 - 492)	282	110,5 (0,3 - 421)	0,001	1,02 (1,01 - 1,03)
Dias de sintomas antes da admissão	1165	8 (0 - 70)	285	7 (0 - 20)	0,005	0,96 (0,93 - 0,99)

*Descrito por média ± desvio padrão ou por mediana (mínimo – máximo)

**Modelo de Regressão de Cox univariado e teste de Wald, p<0,05

Na tabela abaixo os percentuais foram calculados em relação ao total de casos em cada classificação das variáveis (“Total”). Para a comparação entre classificações de uma variável deve-se observar os percentuais na coluna de “Óbito”.

TABELA 9 – Variáveis clínicas e demográficas descritas categoricamente quanto ao desfecho alta ou óbito na análise univariada

Variável	Classif	Total	Alta n (%)	Óbito n (%)	p*	HR (IC95%)
Idade (anos)	< 60	774	701 (90,6%)	73 (9,4%)	<0,001	2,38 (1,82 – 3,10)
	≥ 60	682	466 (68,3%)	216 (31,7%)		
Sexo	Feminino	566	463 (81,8%)	103 (18,2%)	0,689	0,95 (0,75 - 1,21)
	Masculino	890	704 (79,1%)	186 (20,9%)		
IMC (kg/m ²)	< 25	236	177 (75%)	59 (25%)	0,053	0,75 (0,56 – 1,00)
	≥ 25	961	782 (81,4%)	179 (18,6%)		
Diabetes Mellitus	Não	1102	912 (82,8%)	190 (17,2%)	0,095	1,23 (0,97 - 1,57)
	Sim	353	255 (72,2%)	98 (27,8%)		
Uso de estatina	Não	1073	891 (83%)	182 (17,0%)	0,001	1,49 (1,17 - 1,89)
	Sim	383	276 (72,1%)	107 (27,9%)		
Síndrome coronariana crônica	Não	1356	1110 (81,9%)	246 (18,1%)	0,004	1,62 (1,16 - 2,25)
	Sim	99	57 (57,6%)	42 (42,4%)		
Doença cardiometabólica**	Não	662	595 (89,9%)	67 (10,1%)	<0,001	1,83 (1,39 - 2,41)
	Sim	794	572 (72%)	222 (28%)		
Número de comorbidades	0 ou 1	750	669 (89,2%)	81 (10,8%)	<0,001	1,85 (1,43 - 2,39)
	2 ou mais	706	498 (70,5%)	208 (29,5%)		
Número de comorbidades	0 a 3	1243	1051 (84,6%)	192 (15,4%)	<0,001	2,11 (1,65 - 2,70)
	4 ou mais	213	116 (54,5%)	97 (45,5%)		
Dias de sintomas antes da admissão (ponto de corte da ROC)	> 7	806	674 (83,6%)	132 (16,4%)	0,147	1,19 (0,94 – 1,49)
	≤ 7	644	491 (76,2%)	153 (23,8%)		
SpO2 em ar ambiente %	≥ 95	525	458 (87,2%)	67 (12,8%)	0,022	1,37 (1,04 – 1,82)
	< 95	897	684 (76,3%)	213 (23,7%)		
Intubação orotraqueal na admissão	Não	1386	1139 (82,2%)	247 (17,8%)	<0,001	1,93 (1,38 - 2,70)
	Sim	65	25 (38,5%)	40 (61,5%)		
Internamento direto na UTI	Não	1095	952 (86,9%)	143 (13,1%)	<0,001	1,55 (1,23 - 1,96)
	Sim	361	215 (59,6%)	146 (40,4%)		
RDW%***	<14%	1082	912 (84,3%)	170 (15,7%)	<0,001	1,55 (1,22 – 1,97)
	≥14%	359	243 (67,7%)	116 (32,3%)		

*Modelo de Regressão de Cox univariado e teste de Wald, p<0,05

** HAS, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia

*** RDW (valor normal de referência 11,5% a 14,5%)

7.3.2 Análise multivariada de fatores associados à sobrevida (óbito)

Para avaliação de fatores independentes associados à sobrevida, inicialmente foi ajustado um modelo de Regressão de Cox multivariado incluindo as variáveis que apresentaram significância estatística na análise univariada. Em seguida, usando o método de seleção de variáveis stepwise backward (com probabilidade de entrada igual a 0,05 e de remoção de variável igual a 0,20), foi obtido o modelo final.

TABELA 10 – Preditores de mortalidade encontrados na análise multivariada

Variável	p*	HR (IC95%)
Idade ≥ 60 (anos)	0,008	1,60 (1,13 - 2,28)
IMC (kg/m ²)	0,017	0,97 (0,94 - 0,99)
Número de comorbidades 2 ou mais	0,034	1,54 (1,03 - 2,30)
SpO2 em ar ambiente % < 95 em a.a.	0,001	1,76 (1,25 - 2,47)
Dias de sintomas antes da admissão > 7	0,466	0,90 (0,67 - 1,20)
RDW (%)	0,179	1,08 (0,97 - 1,21)
Neutrófilos/Linfócitos	0,234	0,99 (0,98 - 1,01)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	<0,001	1,07 (1,03 - 1,12)
Creatinina (mg/dL)	0,763	1,02 (0,89 - 1,17)
PCR (mg/L) (a cada 10)	0,021	1,02 (1,003 - 1,04)
Uso de estatina	0,425	0,88 (0,63 - 1,22)
Doença cardiometabólica**	0,814	1,05 (0,69 - 1,60)
Necessidade de IOT na admissão	0,028	1,62 (1,05 - 2,50)

*Modelo de Regressão de Cox multivariado e teste de Wald, p<0,05

** HAS, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia

Modelo final (stepwise backward incluindo inicialmente as mesmas variáveis do modelo inicial e considerando probabilidade de entrada igual a 0,05 e de remoção de variável igual a 0,20)

TABELA 11– Preditores de mortalidade definidos na análise multivariada após abordagem stepwise backward

Variável	P	HR (IC95%)
Idade ≥ 60 (anos)	<0,001	1,78 (1,33 - 2,39)
Número de comorbidades 2 ou mais	0,012	1,43 (1,08 - 1,89)
Dias de sintomas antes da admissão >7	0,116	0,82 (0,65 - 1,05)
SpO2 em ar ambiente % < 95 em a.a.	0,003	1,58 (1,18 - 2,13)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	<0,001	1,06 (1,04 - 1,09)
PCR (mg/L) (a cada 10)	0,004	1,02 (1,006 - 1,03)
Necessidade de IOT na admissão	0,030	1,51 (1,04 - 2,19)

*Modelo de Regressão de Cox multivariado e teste de Wald, p<0,05

8. DISCUSSÃO

Desde o início a pandemia de COVID-19 houve sobrecarga nos serviços de saúde em todo o mundo, principalmente os que dispunham de cuidados em UTI, isso porque a disponibilidade de ventiladores foram pontos diretos de destinação de pacientes e planejamento de recursos de saúde. Portanto é de extrema importância entender as características e desfechos associados a IOT e óbito dos pacientes com COVID-19, para planejamento da assistência e de destinação de recursos (37).

Recentemente, vários estudos investigaram o papel de variáveis biológicas para a predição de IOT e de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 (58,59), o resultado do presente estudo foi de 30,6% dos pacientes necessitaram de IOT, e a letalidade na população estudada foi de 19,8%, esse resultado está em consonância com os estudos citados.

Os dados desse estudo fornecem informações sobre fatores preditores para IOT e óbito em uma amostra de pacientes com COVID-19 moderado a grave, internados em hospitais de média e alta complexidade, considerando esses como sendo os desfechos mais graves ao paciente acometido por COVID-19 (38).

Considerando que atualmente temos a pandemia atenuada, e com mais de 80% da população brasileira vacinada, os resultados desse estudo são importantes para auxiliar na identificação de pacientes com COVID-19 que possam evoluir por alguma razão para um quadro grave da doença. A predição de desfechos graves por meio da identificação de variáveis pode ajudar a reconhecer casos com piores prognóstico, auxiliando na intervenção antecipada para melhores desfechos.

As variáveis que demonstraram significância estatística neste estudo em sua maioria condizem com os resultados expostos na literatura.

A variável idade maior ou igual a 60 anos mostrou correlação independente com a IOT, os estudos trazem que o envelhecimento está associado a mudanças no sistema imunológico,

o que tornam os idosos mais vulneráveis a condições graves, aumentando o risco de uma progressão rápida da doença e a necessidade de IOT (39,40).

O envelhecimento também traz alterações estruturais nos pulmões, resultando em uma reserva pulmonar reduzida. Isso faz com que os idosos tenham dificuldade em compensar a deterioração respiratória causada pela COVID-19, o que aumenta a probabilidade de necessidade de ventilação mecânica, em alguns casos, a resposta inflamatória exacerbada à COVID-19 pode levar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave e à necessidade de suporte ventilatório para garantir uma oxigenação adequada (39,40,92,93).

Os dados apontam que a idade maior ou igual a 60 anos é fator que aumenta a probabilidade de óbito, e é consenso em vários estudos nacionais e internacionais (15,60,61). Esse resultado está fortemente associado ao fato de que com o fator idade maior ou igual a 60 anos a função das células T e B, e o excesso de produção de citocinas do tipo 2, pode levar a uma deficiência no controle de replicação viral e respostas pró-inflamatórias prolongadas, potencializando a ocorrência de desfechos grave como o óbito (62).

O resultado dos dados da população estudada teve como variável biológica de importância estatística pacientes do sexo masculino que demonstrou maior propensão a IOT, essa variável isoladamente ou quando comparada a outras variáveis manteve-se como preditor de IOT, em outros estudos essa variável também é citada como de importância para casos graves da doença. Estudos trazem diferentes explicações para esse resultado, uma é que esse resultado está associado a aspectos de condição sociodemográficas que indicam que homens tem o comportamento de buscarem por atendimento quando em condições mais graves da doença, o que pode contribuir para um pior desfecho, outra explicação relatada é que os homens tem propensão maior a desenvolver processo inflamatório mais intenso na COVID-19, o que colabora para aumentar o risco de IOT (41,42), porém ser do sexo masculino na população do estudo não demonstrou correlação com maior propensão a óbito.

Já em relação a variável IMC, que foi categorizado em menor que 25 e maior ou igual a 25 (kg/m^2), não apresentou significância estatística nos resultados finais para necessidade de IOT ou óbito na população estudada, o que difere de estudos publicados em outras populações que traz o sobrepeso como preditor de desfechos graves na COVID-19, porém alguns pontos devem ser considerados e não somente o valor de IMC, identificamos que outros dados de bioimpedância podem auxiliar na elucidação dessa divergência encontrada em relação aos estudos publicados sobre o tema (37,43,63, 64, 65, 66).

O resultado de IMC interessantemente nos dados desse estudo aparece já nas análises iniciais que pacientes com IMC maior ou igual a 25 tiveram 18,6 % de óbito, enquanto os com IMC menor que 25 tiveram 25% de óbito, o que contraria a literatura encontrada, esse resultado acreditamos estar relacionado com características clínicas específicas da população estudada que não puderam ser avaliadas, como por exemplo distribuição da gordura visceral, para uma conclusão final sobre o resultado.

Assim como disposto em diversos estudos o DM por demonstrar correlação com inflamação intensa, hipercoagulação culminam em maiores danos ao pulmão na COVID-19 (26,44,45,), nesse estudo somente na análise univariada a presença de DM demonstra forte relação com IOT, porém quando na presença de outras variáveis, não teve significância estatística, sendo assim não podemos considerar que só a presença de DM é preditora independente de necessidade de IOT ou de óbito, e que outros fatores, como a gravidade da infecção, a presença de outras comorbidades, a idade e a resposta ao tratamento, também desempenham um papel importante na determinação do desfecho clínico.

Em todo o mundo a presença de comorbidades é considerada um fator de risco para desfechos graves da doença (46), nos resultados desse estudo não diferente do que apresentado pela literatura atual a presença de 2 ou mais comorbidades está relacionada independentemente com maior probabilidade de IOT, e aumento do risco de óbito para pacientes com esta condição. A existência de múltiplas comorbidades é citada como fator que

aumenta a ocorrência de doença grave (70), é importante lembrar que a presença de comorbidades não é uma sentença de IOT automática ou óbito, mas sim um fator que aumenta a ocorrência desses desfechos, os estudos trazem que apesar do sistema respiratório ser o primeiro acometido pelo COVID-19 a presença de comorbidades sejam elas cardiometabólicas ou não, podem contribuir para a pior evolução clínica da doença (71,72, 73).

Outro ponto a ser discutido é a admissão e dias de sintomas da doença, vimos que em muitas regiões do país devido à demora pela procura por serviços de saúde implicou em piores condições clínicas do paciente na admissão, pacientes procuravam os serviços de saúde quando o quadro clínico estava agravado (13,47). Nos resultados finais desse estudo não foi possível observar significância quanto a necessidade de IOT e mortalidade quanto aos dias de sintomas na admissão do paciente, categorizado em menor ou igual a sete dias, e maior que sete dias de sintomas, provavelmente esse resultado indica que o fator prevalente que deve ser observado quanto ao tempo de sintomas na admissão seja a condição clínica do paciente. Um estudo indicou que o tempo com que os pacientes buscam atendimento médico após o início dos sintomas está relacionada com a gravidade da doença. Pacientes com sintomas mais graves tendem a procurar assistência médica mais cedo em comparação com aqueles que acabam se recuperando sem complicações graves (47).

Uma métrica que foi amplamente discutida em estudos é a SpO₂ do paciente positivo para COVID-19, o valor da SpO₂ utilizado para este estudo foi o coletado na admissão do paciente, os pacientes que na admissão apresentaram SpO₂ $\geq$ 95% apresentaram menores porcentagens de necessidade de IOT e de desfecho óbito, em contrapartida pacientes que apresentaram SpO₂ $<$ 95% na admissão 35% destes necessitaram de IOT, e 23,7% tiveram o desfecho óbito, estudos trazem que o paciente com hipóxia tem até 4 vezes mais risco de óbito, logo esta variável neste estudo demonstrou-se preditora independente para IOT e óbito, isso deve-se ao entendimento de que pacientes que apresentam hipóxia SpO₂ $<$ 95% na admissão

indicam piores condições da função pulmonar, o que compromete a capacidade do sistema respiratório em manter a oxigenação apropriada, ocasionando falha no suprimento das demandas metabólicas do organismo com maior propensão de IOT e óbito (38,48, 49,50).

Os exames laboratoriais também são dados importantes de monitorização e acompanhamento da evolução clínica do paciente com COVID-19, entre esses o resultado de RDW que anteriormente ao COVID-19 já aparecia como preditor de piores desfechos, no COVID-19 esse resultado foi amplamente estudado (17,18,).

Nos dados deste estudo o RDW com resultado maior ou igual a 14% demonstra significância estatística para predição de IOT, há evidências que sugerem que o valor de RDW aumentado indica respostas inflamatórias mais intensas, o que pode colaborar para desfechos graves do paciente, o aumento do RDW pode ser um marcador de lesão pulmonar grave e da progressão para insuficiência respiratória aguda, e a hipóxia pode levar a alterações na morfologia dos glóbulos vermelhos e contribuir para o aumento do RDW, e no resultado desse estudo o valor do RDW aumentado é preditor independente de necessidade de IOT (74,75,94).

Entretanto o aumento do RDW não se apresentou como preditor do desfecho óbito nos pacientes desse estudo, isso pode estar relacionado ao fato da doença ser influenciada por uma série de fatores, como idade, comorbidades, e resposta imunológica do paciente, e o resultado de RDW por não ser específico pode ser influenciado por várias outras condições médicas. Portanto, uma elevação no resultado de RDW não necessariamente indica maior risco de óbito por COVID-19, assim como também exposto em estudos americanos e europeus (74,75).

A função renal é frequentemente comprometida em pacientes gravemente enfermos, a avaliação regular da função renal em pacientes com COVID-19 é crucial para identificar precocemente a disfunção renal e tomar medidas para prevenir complicações graves, os estudos trazem que o aumento progressivo do resultado da ureia indica alto risco de doença grave e prognóstico ruim (51,52,) especificamente os dados do presente estudo demonstrou

que a cada 10 unidades a mais no resultado da ureia o paciente com COVID-19 tem aumento de 9% na chance de IOT, e quanto ao desfecho óbito a cada 10 unidades a mais no resultado sérico aumenta em 6% o risco de óbito. É importante destacar que a função renal comprometida não é apenas um marcador de gravidade da COVID-19, mas também pode ser uma complicação da própria doença, e que a relação entre níveis elevados de ureia e desfechos adversos em pacientes com COVID-19 é complexa e multifatorial. Não é a ureia em si que causa piores desfechos, mas sim a disfunção renal e suas implicações em todo o organismo (77,78).

A creatinina que também é utilizada para avaliar a função renal, aparece elevada em pacientes que tiveram o desfecho IOT e óbito na análise univariada, entretanto nos resultados finais desse estudo não aparece como preditora independente de IOT ou de óbito, a creatinina por si só não pode ser considerada um preditor independente de complicações da COVID-19, porque os níveis elevados de creatinina podem ser influenciados por várias outras condições e fatores, como por exemplo idade, e presença de comorbidades como hipertensão e diabetes (79,80,81).

As células sanguíneas, incluindo neutrófilos, linfócitos e plaquetas, e até mesmo a razão neutrófilo/linfócito frequentemente apresentam modificações em casos de doenças infecciosas e inflamatórias, por desempenharem um papel importante na resposta imunológica do organismo, sendo o COVID-19 um exemplo notável, em pacientes que apresentaram COVID-19 grave foi comumente observado aumento dos neutrófilos, diminuição dos linfócitos e diminuição das plaquetas (34,51,53), essas alterações também foram vistas nos resultados de nosso estudo, entretanto todas as variáveis hematológicas apresentaram significância estatística somente quando analisadas isoladamente, e na presença de outras variáveis não demonstraram-se preditoras independentes de IOT ou de óbito, isso porque a resposta imunológica a uma infecção viral, como o SARS-CoV-2 é uma interação complexa entre diferentes células do sistema imunológico e hematológico, atuação de substâncias químicas

da resposta inflamatória, e elementos, como citocinas inflamatórias que desempenham um papel fundamental na progressão e desfecho da doença (34,53, 76,91).

Certamente, os marcadores laboratoriais desempenham um papel crucial na avaliação do prognóstico do COVID-19. Neste contexto, a PCR, que já era amplamente utilizada para avaliar processos inflamatórios antes da pandemia, emerge como um indicador valioso para a previsão de desfechos clínicos em pacientes com COVID-19, e apresenta-se aumentada em pacientes com desfechos graves, quando comparada aos com doença não grave (54), assim como os dados desse estudo.

A evidência de aumento nos níveis da PCR em pacientes com COVID-19 grave é sólida e fundamentada em estudos clínicos. Esta observação reforça a PCR como um marcador confiável da gravidade da doença, desempenhando um papel essencial na identificação precoce daqueles que podem necessitar de IOT, isso porque há uma forte correlação entre o aumento da PCR e a falência respiratória, o que destaca a utilidade dessa biomolécula como um preditor de IOT (54, 55, 56).

É importante ressaltar que, além de sua relação com a necessidade de IOT, elevados níveis de PCR também têm consistentemente se associado ao óbito em pacientes com COVID-19. Estudos demonstraram que os níveis de PCR estão significativamente mais elevados no grupo de não sobreviventes, sugerindo que a PCR pode servir como um preditor de mortalidade já nos estágios iniciais da doença (43, 82, 83). Os resultados do presente estudo reforçam essa associação, destacando que níveis elevados de PCR são indicadores tanto da necessidade de IOT quanto de óbito.

A relação entre o uso crônico de estatinas e os desfechos graves da COVID-19 tem sido objeto de extensa discussão e investigação em diversos estudos. Estes estudos têm sugerido que o uso contínuo de estatinas pode desempenhar um papel protetor em relação a complicações graves da doença. Uma série de mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação protetora. Primeiramente, as estatinas têm demonstrado a capacidade de

reduzir os danos endoteliais, protegendo assim o revestimento interno dos vasos sanguíneos, diminui a ativação da cascata de coagulação e a tempestade de citocinas causadas pelo COVID-19, devido a isso acredita-se que esses mecanismos e o uso crônico de estatinas protege o paciente de manifestações graves da doença (57,58), e nos resultados do presente estudo o uso de estatina aparece como fator de proteção para IOT, até mesmo com os testes finais do estudo nas análises multivariadas.

Observou-se que pacientes com COVID-19, com doença cardiovascular pré-existente e fatores de risco cardiovascular, são especialmente propensos a mortalidade (67), e são pacientes com essas patologias que comumente fazem uso de estatinas, há estudos que trazem o uso crônico de estatina como protetor para mortalidade (68), porém em contrapartida outros estudos trazem que há limitações para essa afirmação considerando os vieses envolvidos (69), de acordo com os testes estatísticos e resultados finais desse estudo, o uso de estatina não pode ser considerado protetor para mortalidade.

A necessidade de IOT já logo na admissão indica a gravidade do paciente quando recebido no serviço de saúde, os estudos trazem que os pacientes que necessitaram de IOT, tiveram maior ocorrência de mortalidade devido a manifestações graves da doença que esses pacientes apresentavam, e também trazem que IOT é a causa mais comum para admissão de pacientes com COVID-19 em unidades de terapia intensiva (37,50,84, 85), nos resultados desse estudo a necessidade de IOT na admissão foi identificada como preditor independente do desfecho óbito.

Em relação a necessidade de internação em UTI imediatamente na admissão é trazido por estudos como fator que aumenta o risco para mortalidade, por estar relacionado a complicações clínicas graves apresentadas pelo paciente na admissão com menores oportunidades de aplicação de condutas para minimizar manifestações clínicas da doença (12, 86). Entretanto internação em UTI na admissão não é preditor independente de mortalidade, assim como é apontado por estudo que reforça que outras condições específicas do paciente

devem ser consideradas para se predizer o aumento do risco de mortalidade por admissão em UTI (37).

Neste estudo no que se refere as limitações nos deparamos com os relacionados a coleta de exames laboratoriais, que foram coletados de acordo com critérios médicos independentes, certos parâmetros laboratoriais que provaram ser de relevância prognóstica em outros estudos, não estavam disponíveis para um terço dos pacientes desta amostra, devido a isso, não se pode desconsiderar que variáveis com maior proporção de previsão de IOT e óbito não foram estudadas, outra limitação se diz respeito aos dados referentes a recursos humanos, materiais e estruturais que não foram estudados e é sabido que essas causas interferem direta e indiretamente no desfecho do paciente.

Importante salientar que esses dados foram coletados antes da cobertura vacinal e por isso não foi incluída essa variável nos modelos.

Entretanto consideramos que esse estudo por suas características metodológicas traz dados finais de predição de IOT e de mortalidade confiáveis, que podem colaborar com a prática clínica de profissionais da saúde na identificação precoce e adequada de preditores de piores prognósticos no paciente acometido por COVID-19.

Enfim o estudo realizado após finalizado os testes estatísticos nos apresentou como preditores independentes para IOT, ter idade maior ou igual a 60 anos, ser do sexo masculino, presença de 2 ou mais comorbidades, SpO2 em a.a menor que 95 % na admissão, valor de RDW aumentado indicando que um aumento de 1% no resultado de RDW está associado a um aumento de 13% na chance de necessitar de IOT, ureia que a cada 10 unidades a mais no resultado há um aumento de 9% na chance de IOT, e PCR que aumenta a chance de IOT em 5 % a cada 10 unidades a mais que o resultado normal.

São variáveis independentes para predição de mortalidade de acordo com os dados coletados e testes realizados: Idade maior ou igual a 60 anos, presença de duas comorbidades ou mais, SpO2 menor que 95 % em a.a. na admissão, ureia que a cada 10 unidades a mais no

resultado aumenta em 6% o risco de óbito, valor de PCR aumentado e necessidade de IOT na admissão.

Para melhorar os resultados da assistência à saúde ao paciente com COVID-19, a identificação e validação de fatores que predizem a progressão da doença são de extrema importância para todos os envolvidos na assistência à saúde. No entanto, a dificuldade de prever a gravidade da doença COVID-19 é enfatizado pela natureza sistêmica da doença, e a identificação de fatores que predizem complicações da COVID-19 é essencial para orientar os cuidados clínicos, melhorar os resultados dos pacientes e alocar recursos sejam eles humanos, financeiros ou estruturais.

9. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo nos levam a concluir que ter idade maior ou igual a 60 anos, ser do sexo masculino, ter 2 ou mais comorbidades, SpO₂ < 95% em a.a. na admissão, valor de RDW, ureia e de PCR aumentados são variáveis preditoras de IOT em pacientes com COVID-19 moderado a grave. As variáveis preditoras de mortalidade em pacientes com doença moderada a grave identificadas com os resultados desse estudo são: idade $\geq$ 60 anos, ter duas ou mais comorbidades, SpO₂ < 95% em a.a. na admissão, valores de ureia e de PCR aumentados, e necessidade de IOT na admissão.

A natureza sistêmica da doença torna desafiador prever sua gravidade, mas a identificação de tais fatores preditivos desempenha um papel crucial na orientação dos cuidados clínicos, na melhoria dos resultados dos pacientes e na alocação eficiente de recursos. Esse estudo têm o potencial de ser fonte importante de informações para pesquisas futuras, colaborando na construção de uma base sólida de conhecimento sobre predição de gravidade da doença, e para o aprimoramento na assistência à saúde ao paciente acometido por COVID-19.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acredito ser interessante considerar a aplicação dos resultados dessa pesquisa em outras populações. O resultado de variáveis como IMC maior ou igual a 25 kg/m² e a presença de diabetes mellitus, que frequentemente são apontadas como preditoras de mortalidade em muitos estudos, não refletiram os mesmos resultados em nossa análise. Isso provavelmente se deve às características específicas da população estudada, e que podem ser melhor esclarecidas com estudos específicos dessas variáveis na população do estudo.

Com a futura publicação do artigo originado desta tese, esperamos que nossos achados contribuam na prática clínica de profissionais da saúde, especialmente na identificação antecipada de pacientes com fatores associados a piores desfechos como ventilação mecânica e morte.

Esperamos que este estudo colabore para melhores resultados aos pacientes e, em um âmbito mais amplo, para a alocação apropriada de recursos necessários para uma assistência de qualidade.

11. REFERÊNCIAS

1. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.
- 2- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Rev. Nature.* 2020; 579(7798): 270-3.
- 4- World Health Organization Coronavirus COVID-19 Dashboard 2020 [29 de Abril de 2022; citado em 01 de maio de 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
- 5- Mbbs, L. R., D, L. B. S. M., & Neurosurgery, M. S. (2020). Coronavirus Disease COVID-19 Spreads. In *Who* (Vol. 75, Issue 2, pp. 95–97). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336034/nCoV-weeklysitrep11Oct20-eng.pdf%0Ahttps://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-COVID-19.pdf>
- 6- Alizadehsani, R., Sani, Z. A., Behjati, M., Abedini, N., Roshanzamir, Z., Hussain, S., Hasanzadeh, F., Khosravi, A., Shoeibi, A., Roshanzamir, M., Moradnejad, P., & Nahavandi, S. (2020). Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID - 19 patients. August. <https://doi.org/10.1002/jmv.26699>

- 7- Lai CC, Liu YH, Wang YC, 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.
- 8- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- 9 - Coronavírus Brasil painel Coronavírus; 2020 [01 de maio de 2022; citado em 02 de maio de 2022]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 10 - **Sistema** estadual de análise de dados SP contra o novo Coronavírus boletim completo; 2020 [07 de março de 2023; citado em 08 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>
- 11 - Ministério da saúde governo federal 2022 [02 de maio de 2022; citado em 03 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/abril-e-o-mes-com-menor-numero-de-mortes-por-COVID-19-desde-o-inicio-da-pandemia-em-2020>
- 12- Ranzani, O. T., Bastos, L. S. L., Gelli, J. G. M., Marchesi, J. F., Baião, F., Hamacher, S., & Bozza, F. A. (2021). Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(4), 407–418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9)
- 13- Orellana, J. D. Y., da Cunha, G. M., Marrero, L., Horta, B. L., & da Costa Leite, I. (2020). Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. *Cadernos de Saude Publica*, 36(7), 1–8. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00120020>
- 14- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D.,

- Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., ... Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *The BMJ*, 369(March), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- 15- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 16- Gerotziafas, G. T., Sergentanis, T. N., Voiriot, G., Lassel, L., Papageorgiou, C., Elabbadi, A., Turpin, M., Vandreden, P., Papageorgiou, L., Psaltopoulou, T., Terpos, E., Dimopoulos, M. A., Parrot, A., Cadranel, J., Pialoux, G., Fartoukh, M., & Elalamy, I. (2020). Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(12), 1680–1690. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716544>
- 17- Henry, B. M., Benoit, J. L., Benoit, S., Pulvino, C., Berger, B. A., de Olivera, M. H. S., Crutchfield, C. A., & Lippi, G. (2020). Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics*, 10(9), 1–9. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090618>
- 18- Wang, C., Zhang, H., Cao, X., Deng, R., Ye, Y., Fu, Z., Gou, L., Shao, F., Li, J., Fu, W., Zhang, X., Ding, X., Xiao, J., Wu, C., Li, T., Qi, H., Li, C., & Lu, Z. (2020). Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Annals of Translational Medicine*, 8(19), 1230–1230. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6090>
- 19- Drake, T. M., Riad, A. M., Fairfield, C. J., Egan, C., Knight, S. R., Pius, R., Hardwick, H. E., Norman, L., Shaw, C. A., Mclean, K. A., Thompson, A. A. R., Ho, A., Swann, O. V,

- Sullivan, M., Soares, F., Holden, K. A., Merson, L., Plotkin, D., Sigfrid, L., ... Baillie, J. K. (2021). Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. 223–237.
- 20- Bertsimas, D., Lukin, G., Mingardi, L., Nohadani, O., Orfanoudaki, A., Stellato, B., Wiberg, H., Gonzalez-Garcia, S., Parra-Calderón, C. L., Robinson, K., Schneider, M., Stein, B., Estirado, A., Beccara, L. A., Canino, R., Bello, M. D., Pezzetti, F., Pan, A., Akinosoglou, K., ... Zervas, E. (2020). COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. PLoS ONE, 15(12 December), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243262>
- 21- Yu, C., Lei, Q., Li, W., Wang, X., Liu, W., Fan, X., & Li, W. (2020). Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China.
- 22 - Nicholson, C. (n.d.). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. 0–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>.This
- 23 - Zhang, S., Guo, M., Duan, L., Wu, F., Hu, G., Wang, Z., Huang, Q., Liao, T., Xu, J., Ma, Y., Lv, Z., Xiao, W., Zhao, Z., Tan, X., Meng, D., Zhang, S., Zhou, E., Yin, Z., Geng, W., ... Jin, Y. (2020). Development and validation of a risk factor-based system to predict short-term survival in adult hospitalized patients with COVID-19: A multicenter, retrospective, cohort study. Critical Care, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03123-x>
- 24 -Hernández-Garduño E Obesity is the comorbidity more strongly associated for COVID-19 in Mexico. A case-control study. Obes Res Clin Pract. 2020 10.1016/j.orcp.2020.06.001.
- 25- CDC. Coronavirus Disease 2019 COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra->

[precautions/people-with-medicalconditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html).

Publisher June 25, 2020. Accessed June 27, 2020.

- 26 - Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108214 10.1016/j.diabres.2020.108214. [PubMed: 32416121]
- 27 - Mullen B COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. American College of Cardiology. <https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Published June 20,
- 28- Duan, J., Wang, X., Chi, J., Chen, H., Bai, L., Hu, Q., Han, X., Hu, W., Zhu, L., Wang, X., Li, Y., Zhou, C., Mou, H., Yan, X., & Guo, S. (2020). Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2616–2622. <https://doi.org/10.1002/jmv.26082>
- 29- Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., Cui, J., Xu, W., Yang, Y., Fayad, Z. A., Jacobi, A., Li, K., Li, S., & Shan, H. (2020). CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*, 295(1), 202–207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
- 30- Yuen Frank Wong, H., Yin Sonia Lam, H., Ho-Tung Fong, A., Ting Leung, S., Wing-Yan Chin, T., Shing Yen Lo, C., Mei-Sze Lui, M., Chun Yin Lee, J., Wan-Hang Chiu, K., Chung, T., Yuen Phin Lee, E., Yuk Fai Wan, E., Ngai Ivan Hung, F., Poy Wing Lam, T., Kuo, M., Ng, M.-Y., & Ng Room, M.-Y. (n.d.). *Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients Authors.*

- 31- Lei, P., Fan, B., Mao, J., Wei, J., & Wang, P. (2020). The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. In *Journal of Infection* (Vol. 80, Issue 6, pp. e30–e31). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.020>
- 32- Spagnolo, P., Cozzi, A., Foà, R. A., Spinazzola, A., Monfardini, L., Bnà, C., Alì, M., Schiaffino, S., & Sardanelli, F. (2020). CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 10(6), 1325–1333. <https://doi.org/10.21037/QIMS-20-546>
- 33- Eljilany, I., & Elzouki, A. N. (2020). D-dimer, fibrinogen, and il-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. In *Vascular Health and Risk Management* (Vol. 16, pp. 455–462). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S280962>
- 34 - Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 58, Issue 7, pp. 1021–1028). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- 35 - Kabarriti, R., Brodin, N. P., Maron, M. I., Guha, C., Kalnicki, S., Garg, M. K., & Racine, A. D. (2020). Association of Race and Ethnicity with Comorbidities and Survival among Patients with COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Network Open*, 3(9), 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795>
- 36- Her, A., Bhak, Y., Jun, E. J., Yuan, S. L., Garg, S., Lee, S., Bhak, J., Shin, E., & Yuan, S. L. (2021). A Clinical Risk Score to Predict In-hospital Mortality from COVID-19 in South Korea. 36(15), 1–9.

- 37- Chang, R., Elhusseiny, K. M., Yeh, Y. C., & Sun, W. Z. (2021). COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 16, Issue 2 February). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246318>
- 38- Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G., Kara, T., & Somers, V. K. (2020). Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(6), 1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>
- 39- Gao, Y. dong, Ding, M., Dong, X., Zhang, J. jin, Kursat Azkur, A., Azkur, D., Gan, H., Sun, Y. li, Fu, W., Li, W., Liang, H. ling, Cao, Y. yuan, Yan, Q., Cao, C., Gao, H. yu, Brüggem, M. C., van de Veen, W., Sokolowska, M., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 76, Issue 2, pp. 428–455). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/all.14657>
- 40- Imam, Z., Odish, F., Gill, I., O'Connor, D., Armstrong, J., Vanood, A., Ibironke, O., Hanna, A., Ranski, A., & Halalau, A. (2020). Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of Internal Medicine*, 288(4), 469–476. <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
- 41- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 42- Zeng, F., Dai, C., Cai, P., Wang, J., Xu, L., Li, J., Hu, G., Wang, Z., Zheng, F., & Wang, L. (2020). A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 2050–2054. <https://doi.org/10.1002/jmv.25989>

- 43- Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *The BMJ*, 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
- 44- Landstra, C. P., & de Koning, E. J. P. (2021). COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>
- 45- Cuschieri, S., & Grech, S. (2020). COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 34(9). <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107637>
- 46- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- 47- Alharthy, A., Aletreby, W., Faqihi, F., Balhamar, A., Alaklobi, F., Alanezi, K., Jaganathan, P., Tamim, H., Alqahtani, S. A., Karakitsos, D., & Memish, Z. A. (2021). Clinical characteristics and predictors of 28-day mortality in 352 critically ill patients with COVID-19: A retrospective study. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 11(1), 98–108. <https://doi.org/10.2991/JEGH.K.200928.001>
- 48- Zhang, C., Qin, L., Li, K., Wang, Q., Zhao, Y., Xu, B., Liang, L., Dai, Y., Feng, Y., Sun, J., Li, X., Hu, Z., Xiang, H., Dong, T., Jin, R., & Zhang, Y. (2020). A Novel Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00318>
- 49- Gov. Estado do Paraná Orientativa, Síndrome Respiratória Por COVID-19 Com Oximetria Digital <95%. Nota orientativa 47/2020. Disponível em <

https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-09/NO_47_SINDROME_RESPIRATORIA_POR_COVID_19_COM_OXIMETRIA_DIGITAL_95%20_V1.pdf > Acesso em março 2022

- 50- Cronin, J. N., Camporota, L., & Formenti, F. (2022). Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. In *Experimental Physiology* (Vol. 107, Issue 7, pp. 683–693). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1113/EP089400>
- 51- Chen, Z., Xu, W., Ma, W., Shi, X., Li, S., Hao, M., Fang, Y., & Zhang, L. (2021). Clinical laboratory evaluation of COVID-19. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 519, pp. 172–182). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.022>
- 52- Duan, J., Wang, X., Chi, J., Chen, H., Bai, L., Hu, Q., Han, X., Hu, W., Zhu, L., Wang, X., Li, Y., Zhou, C., Mou, H., Yan, X., & Guo, S. (2020). Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2616–2622. <https://doi.org/10.1002/jmv.26082>
- 53- Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. hui zhi, Wei, L. ya, Chen, X., Li, X. mian, Liu, X. yong, Liu, H. mian, Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
- 54- Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 856–862. <https://doi.org/10.1002/jmv.25871>
- 55- Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of

respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*, 509, 135–138.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.012>

- 56- Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., & Li, Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 2188–2192. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
- 57- Berastegui García, E., Vallejo Camazón, N., Mateu Pruñonosa, L., Lafuente Carrasco, S., Bayés-Genís, A., & Muñoz Guijosa, C. (2021). Endocarditis on a Perceval S sutureless prosthesis. A new valve with a new form of clinical presentation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 74(7), 635–637. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.12.021>
- 58- Nicholson, C. J., Wooster, L., Sigurslid, H. H., Li, R. H., Jiang, W., Tian, W., Lino, C. L., & Malhotra, R. (2021). EClinicalMedicine Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham : The VICE and DICE scores. 33.
- 59- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. In *Journal of Infection* (Vol. 81, Issue 2, pp. e16–e25). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
- 60 - Marcolino, M. S., Pires, M. C., Ramos, L. E. F., Silva, R. T., Oliveira, L. M., Carvalho, R. L. R., Mourato, R. L. S., Sánchez-montalvá, A., Raventós, B., Anschau, F., Chatkin, J. M., Nogueira, M. C. A., Guimarães-júnior, M. H., Vietta, G. G., Duani, H., Ponce, D., Ziegelmann, P. K., Castro, L. C., Ruschel, K. B., ... Crestani, G. P. (2021). International Journal of Infectious Diseases ABC 2 -SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development , external validation and comparison with other available scores. 110, 281–308.

- 61- Neto, F. L., Marino, L. O., Torres, A., Cilloniz, C., Flavio, J., Marchini, M., Cesar, J., Alencar, G. De, Palomeque, A., Souza, H. P., Albacar, N., & Ant, R. (2021). Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19 : a validation and clinical applicability study. 27, 1–8.
- 62- Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41 Suppl 7: S504-12. doi: 10.1086/432007. PMID: 16237654.
- 63 - Stefan, N., Birkenfeld, A. L., & Schulze, M. B. (2021). Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 17, Issue 3, pp. 135–149). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00462-1>
- 64- Gammone, M. A., & D’Orazio, N. (2021). COVID-19 and Obesity: Overlapping of Two Pandemics. In *Obesity Facts* (Vol. 14, Issue 6, pp. 579–585). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000518386>
- 65- Leeuw, A. J. M., Luttikhuis, M. A. M. O., Wellen, A. C., Müller, C., Cornelis, &, & Calkhoven, F. (n.d.). *Obesity and its impact on COVID-19 The obesity pandemic*. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02072-4/Published>
- 66- Sanchis-Gomar, F., Lavie, C. J., Mehra, M. R., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 7, pp. 1445–1453). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.006>
- 67- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- 68- Daniels, L. B., Sitapati, A. M., Zhang, J., Zou, J., Bui, Q. M., Ren, J., Longhurst, C. A., Criqui, M. H., & Messer, K. (2020). Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity

- and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *American Journal of Cardiology*, 136, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>
- 69- Yetmar, Z. A., Challener, D. W., Tleyjeh, I. M., Sohail, M. R., Cerhan, J. R., Badley, A. D., & O'Horo, J. C. (2021). Association Between Chronic Statin Use and 30-Day Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 5(2), 442–446. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.02.002>
- 70- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- 71- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020 Nov 1;52(11):549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32991251; PMCID: PMC7686876.
- 72- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096. PMID: 32219357; PMCID: PMC7364333.
- 73- Ceraolo, C., & Giorgi, F. M. (2020). Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 522–528. <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

- 74- Soni, M., & Gopalakrishnan, R. (2021). Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19—An analysis of 622 cases. In *International Journal of Laboratory Hematology* (Vol. 43, Issue 4, pp. O221–O223). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13526>
- 75- Guaní-Guerra, E., Torres-Murillo, B., Muñoz-Corona, C., Rodríguez-Jiménez, J. C., Macías, A. E., Scavo-Montes, D. A., & Alvarez, J. A. (2022). Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina (Lithuania)*, 58(5). <https://doi.org/10.3390/medicina58050613>
- 76- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 791–796. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- 77- Knight, S. R., Ho, A., Pius, R., Buchan, I., Carson, G., Drake, T. M., Dunning, J., Fairfield, C. J., Gamble, C., Green, C. A., Gupta, R., Halpin, S., Hardwick, H. E., Holden, K. A., Horby, P. W., Jackson, C., Mclean, K. A., Merson, L., Nguyen-van-tam, J. S., ... Harrison, E. M. (2020). *Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score*. 2(September), 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>
- 78- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. In *Kidney International* (Vol. 97, Issue 5, pp. 829–838). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- 79- Gao, M., Wang, Q., Wei, J., Zhu, Z., & Li, H. (2020). Severe Coronavirus disease 2019 pneumonia patients showed signs of aggravated renal impairment. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10). <https://doi.org/10.1002/jcla.23535>

- 80- Liakopoulos, V., Roumeliotis, S., Papachristou, S., & Papanas, N. (2022). COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. In *International Urology and Nephrology* (Vol. 54, Issue 5, pp. 1053–1057). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02976-7>
- 81- Amann, K., Boor, P., Wiech, T., Singh, J., Vonbrunn, E., Knöll, A., Hermann, M., Büttner-Herold, M., Daniel, C., & Hartmann, A. (2021). COVID-19 effects on the kidney. In *Pathologe* (Vol. 42, pp. 76–80). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00900-x>
- 82- Tahery, N., Khodadost, M., Sherafat, S. J., Tavirani, M. R., Ahmadi, N., Montazer, F., Tavirani, M. R., & Naderi, N. (n.d.). *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. C-reactive protein as a possible marker for severity and mortality of COVID-19 infection.*
- 83- Acar, E., Demir, A., Yıldırım, B., Kaya, M. G., & Gökçek, K. (2021). The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *International Journal of Clinical Practice*, 75(7). <https://doi.org/10.1111/ijcp.14256>
- 84- Bastos, G. A. N., de Azambuja, A. Z., Polanczyk, C. A., Gräf, D. D., Zorzo, I. W., Maccari, J. G., Haygert, L. S., Nasi, L. A., Gazzana, M. B., Bessel, M., Pitrez, P. M., de Oliveira, R. P., & Scotta, M. C. (2020). Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in southern brazil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32(4), 487–492. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200082>
- 85- Corrêa, T. D., Midega, T. D., Timenetsky, K. T., Cordioli, R. L., Barbas, C. S. V., Silva Júnior, M., Bravim, B. de A., Silva, B. C., Matos, G. F. J. de, Nawa, R. K., Carvalho, F. R. T. de, Queiroz, V. N. F., Rabello Filho, R., Piza, F. M. de T., Pereira, A. J., Pesavento, M. L., Eid, R. A. C., Santos, B. F. C. dos, Pardini, A., ... Ferraz, L. J. R. (2021). Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit

- during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. *Einstein* (Sao Paulo, Brazil), 19, eAO6739. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021AO6739
- 86- Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., Bonanomi, E., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G., Cattaneo, S., Cereda, D., Colombo, S., Coluccello, A., Crescini, G., Forastieri Molinari, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G. A., ... Cecconi, M. (2020). Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine*, 180(10), 1345–1355. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
- 87- Rede Nacional de Dados de Saúde- RNDS 2022 – Vaciômetro COVID 19 [03 de maio de 2022; citado em 03 de maio de 2022]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19_Vacina_v2/DEMAS_C19_Vacina_v2.html<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=BRA>
- 88 - Agencia Fiocruz boletim COVID-19 2022 [29 de abril de 2022; citado em 03 de maio de 2022]. Disponível em: https://agencia.fiocruz.br/boletim-COVID-19-apesar-de-cenario-favoravel-pandemia-ainda-nao-acabou?utm_source=Twitter&utm_medium=AFN&utm_campaign=campaign&utm_term=term&utm_content=content
- 89- Ministério da saúde governo federal 2022 [22 de maio de 2022; citado em 04 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-913-de-22-de-abril-de-2022-394545491>
- 90- Instituto Butantan 2022 [01 de abril de 2022; citado em 05 de maio de 2022]. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/a-pandemia-de-COVID-19-virou-endemia-especialistas-acreditam-que-o-virus-sars-cov-2-se-tornara-endemico-mas-ainda-vai-demorar#:~:text=A%20pandemia%20de%20Covid%2D19,ainda%20vai%20demorar%20%2D%20Instituto%20Butantan>

- 91- Bedel C, Korkut M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19. *Shock*. 2021 Nov 1;56(5):874. doi: 10.1097/SHK.0000000000001712. PMID: 33337737; PMCID: PMC8518205.
- 92- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19. PMID: 32442528; PMCID: PMC7237188.
- 93- Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ, Dongelmans DA, Hollmann MW, Horn J, Vlaar APJ, Schultz MJ, Neto AS, Paulus F; PRoVENT-COVID Collaborative Group. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):139-148. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30459-8. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33169671; PMCID: PMC7584441.
- 94- Ertekin B, Acar T. The Relationship Between Prognosis and Red Cell Distribution Width (RDW) and RDW-Albumin Ratio (RAR) in Patients with Severe COVID-19 Disease. *Int J Gen Med*. 2022 Dec 16;15:8637-8645. doi: 10.2147/IJGM.S392453. PMID: 36561230; PMCID: PMC9767021.