

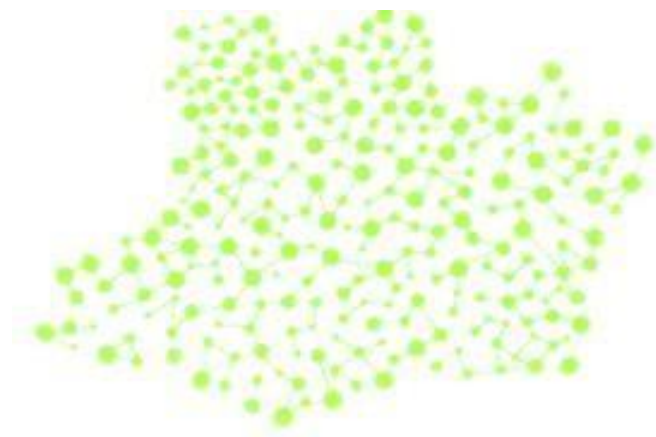


UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS



**PERFIL CLÍNICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO: UM REGISTRO
HISTÓRICO DO PRIMEIRO PICO PANDÊMICO EM MANAUS, EPICENTRO
INICIAL DA COVID-19 NO BRASIL**

ELISÂNGELA DE FÁTIMA PONTE FROTA



MANAUS
2022

ELISÂNGELA DE FÁTIMA PONTE FROTA

**PERFIL CLÍNICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO: UM REGISTRO
HISTÓRICO DO PRIMEIRO PICO PANDÊMICO EM MANAUS, EPICENTRO
INICIAL DA COVID-19 NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado para obtenção do título de Mestre *em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientador: **Profº Dr. Fernando Fonseca de Almeida e Val**

Co-orientadores: **Profª Drª. Djane Clarys Baía da Silva**

Profº Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda

**MANAUS
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

D278pp	<p>Frota, Elisângela de Fátima Ponte</p> <p>Perfil clínico e fatores associados ao óbito: um registro histórico do primeiro pico pandêmico em Manaus, epicentro inicial da COVID-19 no Brasil / Elisângela de Fátima Ponte Frota. Manaus : [s.n], 2022. 64 f.: il.; 29 cm.</p> <p>Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas - Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2022. Inclui bibliografia Orientador: Val, Fernando Fonseca de Almeida Coorientador: Silva, Djane Clarys Baía da e Lacerda, Marcus Vinícius Guimarães de</p> <p>1. SARS-CoV-2. 2. COVID-19. 3. Desfechos clínicos. 4. Fatores de risco. 5. Óbito. I. Val, Fernando Fonseca de Almeida (Orient.). II. Silva, Djane Clarys Baía da (Coorient.). III. Lacerda, Marcus Vinícius Guimarães de (Coorient.). IV. Universidade do Estado do Amazonas. V. Perfil clínico e fatores associados ao óbito: um registro histórico do primeiro pico pandêmico em Manaus, epicentro inicial da COVID-19 no Brasil</p>
--------	---

Elaborado por Jeane Macelino Galves – CRB- 11/463

FOLHA DE JULGAMENTO**PERFIL CLÍNICO E FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO: UM
REGISTRO HISTÓRICO DO PRIMEIRO PICO PANDÊMICO EM
MANAUS, EPICENTRO INICIAL DA COVID-19 NO BRASIL****ELISÂNGELA DE FÁTIMA PONTE FROTA**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Prof^o Fernando Fonseca de Almeida e Val, Dr.**Presidente**

Prof^a Márcia Almeida de Araújo Alexandre, Dr^a**Membro**

Prof^a Maria Paula Gomes Mourão, Dr^a**Membro**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família
por ser minha base de incentivo e
apoio em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser minha fortaleza.

Ao meu orientador, Prof.º Dr Fernando Fonseca de Almeida e Val, por ter me concedido a oportunidade de inscrição no programa de mestrado, pela confiança e ensinamentos.

Aos meu coorientadores Profª Dra. Djane Clarys Baía da Silva e Profº Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, pela ajuda e condução deste trabalho da melhor maneira possível.

Aos demais integrantes da equipe, Camila Miriam Suemi Sato Barros, Alex Bezerra da Silva Maciel, Mayla Gabriela Silva Borba e Mariana Simão Xavier, pela importante contribuição nesse trabalho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) que desempenha papel fundamental na expansão e consolidação da pós-graduação *stricto sensu* no país e concessão da bolsa de estudos.

À coordenação do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade do Estado do Amazonas (UEA).

Às funcionárias da secretaria do PPGMT Conceição Tufic, e Altariza Freitas e Joas Góis.

Aos grupos de pesquisa o qual tive a honra de participar CLOROCOVID, METCOVID e COVAC MANAUS 2, que me possibilitaram uma experiência única, diante do cenário da pandemia da COVID-19 e contribuíram fortemente para a minha formação como pesquisadora.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical pela dedicação e conhecimentos compartilhados durante o curso.

À minha família, em especial aos meus pais Angela de Fátima e José Frota e meus irmãos José Evanir, Francisco Evanildo e Francisco Evanilson que são minha base, sempre me apoiando e incentivando na busca dos meus objetivos.

Aos amigos da turma de pós-graduação, a qual ingressei no programa, sempre compartilhando conhecimentos e apoiando uns aos outros nos momentos difíceis durante a jornada do mestrado.

Aos colegas do grupo de orientandos do professor Dr. Fernando Val. Estamos juntos em busca de objetivos em comum para nosso fortalecimento, conhecimento e ajuda mútua nessa trajetória.

À Universidade do Estado do Amazonas, instituição a qual tenho grande orgulho e gratidão, que me proporcionou a oportunidade da graduação e pós-graduação.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Este estudo foi apoiado pela bolsa de estudo disponibilizada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio do financiamento do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) em parceria com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMTHVD) da bolsa de estudos para a aluna pelo período de 24 meses. Além disso, os estudos de onde utilizamos o banco de dados para construção deste estudo foram financiados pelo Ministério da Saúde (Portaria 1666/2020/MS) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através da chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020 - Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar ou preparação da dissertação.

EPÍGRAFE

“A felicidade tem base no dever cumprido.”

Emmanuel

RESUMO

Durante o primeiro pico pandêmico de COVID-19, ocorrido nos primeiros meses de 2020, altas taxas de mortalidade foram evidenciadas em Manaus e até então a clínica e outros fatores possivelmente associados ao óbito não foram descritos para essa população. Assim, descrevemos o perfil clínico e os fatores associados ao óbito de pacientes com COVID-19 grave durante o primeiro pico epidêmico da pandemia em Manaus, Brasil. Este é um estudo observacional, realizado no período de março a junho de 2020 através de coleta de dados secundários anonimizados oriundos do banco de dados do sistema de prontuário eletrônico do Hospital Delphina Rinaldi Abdel Aziz, centro de referência para assistência à casos de COVID-19 do Amazonas, e a base de dados REDCap. Foram coletadas informações clínicas e laboratoriais dos pacientes, além de analisar os fatores associados ao óbito dessa população, da admissão até 28 dias de internação (D1-D28). Na análise estatística, foram utilizados os testes de Wilcoxon com correção de Benjamini e Hochberg para comparação de variáveis contínuas e teste χ^2 de Pearson (ou de Fisher quando apropriado) para variáveis categóricas, considerando significância estatística quando $p\text{-valor} < 0,05$, através do STATA 2017. No grupo de participantes que foram a óbito, a maioria era do sexo masculino (78,2%) com mais de 60 anos (59,6%), doenças anteriores ou hábitos da vida diária são equivalentes entre os grupos. A ocorrência de óbito e alta hospitalar por melhora teve maior frequência na primeira semana e a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) foi maior na segunda semana no grupo óbito. Alterações na saturação de oxigênio ($\leq 94\%$), aumento da frequência cardíaca e respiratória e elevação de marcadores laboratoriais como creatinina, lactato desidrogenase, proteína C reativa, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e CPK, foram observados nos 28 dias após de internação hospitalar no grupo óbito. Os principais fatores de risco associados ao óbito foram a idade ≥ 60 anos e escore qSOFA ≥ 2 . Altas taxas de mortalidade relacionadas ao COVID-19 foram evidenciadas nessa população no momento do estudo, dos que foram a óbito necessitaram de VMI por volta da segunda semana de evolução da doença e aqueles com idade superior a 60 anos e/ou escore qSOFA ≥ 2 apresentaram maior chance de óbito. Estes resultados contribuíram para o registro histórico do primeiro pico pandêmico dos casos graves de COVID-19 em Manaus e elucidam dados que podem orientar nas tomadas de decisões em saúde pública voltadas para populações em risco de morte.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, desfechos clínicos, fatores de risco, óbito.

ABSTRACT

During the first COVID-19 pandemic peak, which occurred in the first months of 2020, high mortality rates were evidenced in Manaus and until then the clinic and other factors possibly associated with death were not described for this population. Thus, we describe the clinical profile and factors associated with death of patients with severe COVID-19 during the first epidemic peak of the pandemic in Manaus, Brazil. This is an observational study, carried out from March to June 2020 through the collection of anonymized secondary data from the database of the electronic medical record system of Hospital Delphina Rinaldi Abdel Aziz, a reference center for assistance to COVID-19 cases. do Amazonas, and the REDCap database. Clinical and laboratory information from the patients was collected, in addition to analyzing the factors associated with the death of this population, from admission to 28 days of hospitalization (D1-D28). In the statistical analysis, the Wilcoxon tests with Benjamini and Hochberg correction were used to compare continuous variables and Pearson's χ^2 test (or Fisher's when appropriate) for categorical variables, considering statistical significance when $p\text{-value} < 0.05$, through of STATA 2017. In the group of participants who died, most were male (78.2%) over 60 years old (59.6%), previous illnesses or habits of daily living are equivalent between the groups. The occurrence of death and hospital discharge due to improvement was more frequent in the first week and the need for invasive mechanical ventilation (IMV) was greater in the second week in the death group. Changes in oxygen saturation ($\leq 94\%$), increased heart and respiratory rate, and elevation of laboratory markers such as creatinine, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and CPK, were observed in the 28 days after hospital admission in the hospital. death group. The main risk factors associated with death were age ≥ 60 years and qSOFA score ≥ 2 . High mortality rates related to COVID-19 were evidenced in this population at the time of the study, of those who died required IMV around the second week of disease evolution and those aged over 60 years and/or qSOFA score ≥ 2 had a higher chance of death. These results contributed to the historical record of the first pandemic peak of severe cases of COVID-19 in Manaus and elucidate data that can guide public health decision-making aimed at populations at risk of death.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, clinical outcomes, risk factors, death.

RESUMO LEIGO

Durante o primeiro período com máximo número de casos de COVID-19 e com grande proporção de mortes que foram vistos em Manaus, até então as características clínicas e fatores associados a morte não foram descritas para essa população. Assim, descrevemos através deste estudo as características clínicas e laboratoriais e fatores associados a morte em pacientes hospitalizados, entre o período de 23 de março a 16 de junho de 2020, em um hospital de referência para o tratamento de COVID-19 no Amazonas, o Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, durante a primeira onda da pandemia de COVID-19 em Manaus, onde ocorreu um rápido crescimento de casos da doença no Brasil. Em geral na entrada desses pacientes ao hospital já apresentavam características clínicas e de exames laboratoriais graves, idosos acima de 60 anos e com maior potencial para complicações e infecção generalizada foram os fatores de risco associados a morte, a maioria dos que morreram foram intubados durante a segunda semana de internação. Nossos resultados podem orientar a tomada de decisões em saúde pública voltada para população com risco de morte por COVID-19 e contribuir para o registro histórico da primeira onda de casos graves de COVID-19 em Manaus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hospitalizações, excessos de mortes em Manaus 2020-21 (adaptado)	2
Figura 2. Principais patologias graves de COVID-19 e rotas de infecção (adaptado)	6
Figura 3. Estágios da infecção por SARS-CoV-2 (adaptado)	7

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

OMS	Organização Mundial de Saúde
2019-nCoV	Novo coronavírus 2019
COVID-19	Doença pelo coronavírus 2019
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2
MS	Ministério da Saúde
FVS-AM	Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas
INPA	Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
NRP1	Neuropilin-1
SDRA	Síndrome do desconforto Respiratório Agudo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
HPSDRAA	Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Epidemiologia e características da transmissão.....	1
1.2. SARS-CoV-2: vírus e doença (COVID-19)	4
1.2.1. Origem e evolução do SARS-CoV-2	4
1.3. Patogênese	5
1.4. Manifestações clínicas.....	7
2. OBJETIVOS	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivos específicos.....	10
3. MÉTODOS	11
3.1. Desenho do estudo.....	11
3.2. Descrição da área de estudo.....	11
3.3. População do estudo	11
3.4. Critérios de elegibilidade.....	12
3.5. Benefícios	12
3.6. Riscos	12
3.7. Procedimentos	12
3.7.1. Definição de caso de COVID-19.....	13
3.7.2. Desfechos clínicos	13
3.8. Análise do banco de dados	13
3.9. Análise Estatística	14
3.10. Considerações éticas.....	14
4. RESULTADOS	15
4.1. Produto da Dissertação	15
5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS	29
REFERÊNCIAS	31
ANEXOS E APÊNDICES	38

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia e características da transmissão

Em 31 de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, localizado na República Popular da China, ocorreu um surto de pneumonia grave, que gerou grande preocupação na comunidade médica, e logo autoridades de saúde chinesas iniciaram investigações clínicas, epidemiológicas e microbiológicas, na busca de caracterizar e conter a nova doença (1). No dia 9 de janeiro de 2020, a China anunciou a identificação de um novo coronavírus, isolado por cientistas chineses em um paciente de Wuhan, não relatado anteriormente em seres humanos (2).

Em 12 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou o vírus descoberto em 2019 de novo coronavírus (2019-nCoV) e um mês depois anunciou oficialmente o nome da doença infecciosa como "doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19)" (3). Através de análises genômicas e semelhanças filogenéticas aos coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o vírus passou a ser chamado de SARS-CoV-2 (4,5). Rapidamente foi confirmada a transmissão entre pessoas, mas a princípio acreditava-se que o vírus era transmitido aos humanos por animais, já que inicialmente a nova doença esteve relacionada ao mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens em Wuhan (3).

A doença ultrapassou rapidamente as barreiras sanitárias adotadas na China e tornou-se um problema de saúde pública global (6). A OMS declarou a doença como emergência de saúde pública internacional no dia 30 de janeiro de 2020, e recomendou diversas medidas para tentar conter o avanço do novo vírus, incluindo drásticas medidas de restrição, higienização e distanciamento social (7–9). Com alarmante aumento de casos, gravidade e morte, em 11 de março de 2020, foi declarada uma pandemia (2).

Apesar do empenho global para retardar a disseminação do SARS-CoV2, o vírus se espalhou continuamente (10–12). No mundo até 7 de setembro de 2022, foram registrados 603.711.760 casos acumulados e 6.484.136 milhões de óbitos, no Brasil 34.477.539 casos acumulados e 684.425 óbitos e no Amazonas foram registrados 614.314 casos e 14.293 óbitos (13).

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi identificado no final do mês de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo, e se propagou rapidamente no país, e em pouco tempo o sistema de saúde de muitos estados colapsou, visto a sobrecarregada e ocupação hospitalar superior a 80% (14). Em 13 de março do mesmo ano o Amazonas confirmou o primeiro caso de COVID-19 em uma mulher que havia retornado de Londres (Inglaterra) e apresentou a forma leve da doença, a mesma foi mantida em isolamento domiciliar e todos seus contatos próximos identificados igualmente monitorados pela vigilância em saúde (15). As autoridades de vigilância em saúde logo reforçaram as recomendações da OMS e do Ministério da Saúde (MS) e anteciparam o plano de monitoramento e preparo da rede de assistência em saúde na capital e nos municípios do interior do Estado (16).

Em Manaus, capital do Amazonas, epicentro da COVID-19 no Brasil, teve aumento significativo de casos e óbitos nos primeiros meses do ano de 2020, o número de casos registrados atingiu primeiro pico epidêmico no final de abril de 2020, com uma redução posterior, se mantendo estável durante sete meses, no período de maio a novembro, durante esse intervalo de tempo que houve o relaxamento das medidas de contenção do vírus e na segunda quinzena de dezembro, o número de hospitalizações por COVID-19 aumentou, e em janeiro de 2021 teve um crescimento expressivo no número de internações, o segundo pico epidêmico (**Figura 1**) (17).

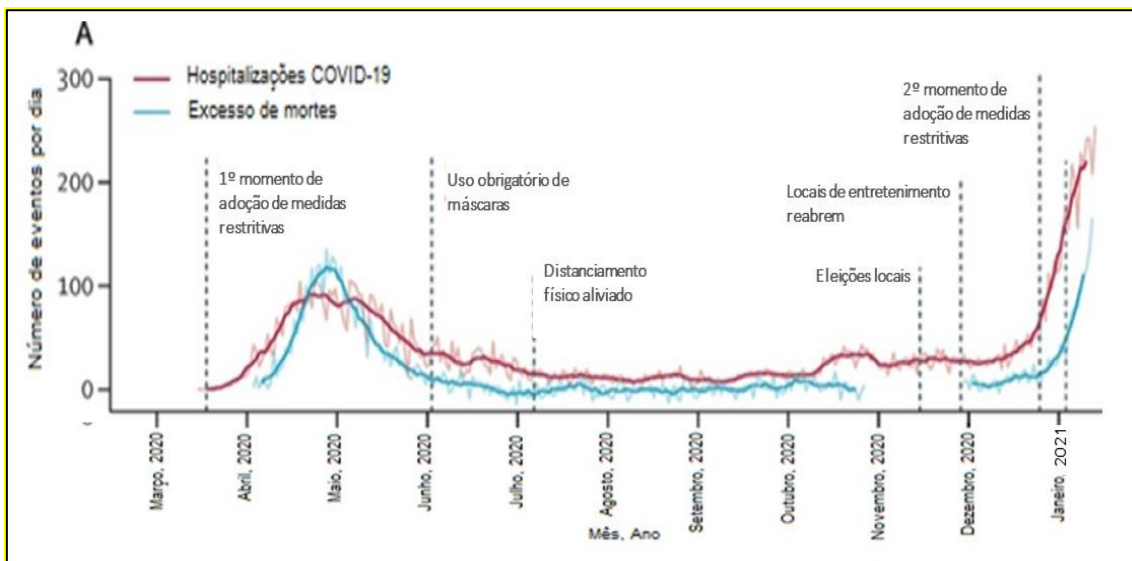


Figura 1. Hospitalizações, excessos de mortes em Manaus 2020-21 (adaptado) (17).

As linhas escuras representam as médias contínuas de 7 dias e as linhas mais claras, representam séries temporais diárias de internações hospitalares (dados da FVS-AM) e acúmulo de mortes por COVID-19 (dados iniciais da prefeitura de Manaus e posteriormente da FVS-AM, os dados de excesso de mortes compilados é de Bruce Nelson do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA).

O colapso pela sobrecarga na ocupação de leitos da rede pública e privada da capital do Estado, o acúmulo de pacientes aguardando leitos clínicos e de UTI, aumento da mortalidade com superlotação nos cemitérios, caracterizaram os dois picos epidêmicos, no entanto, uma grave crise humanitária e sanitária configurou o cenário pandêmico durante o segundo pico, com a falta de oxigênio nos hospitais e mortes por hipoxemia nos hospitais, domicílio e via pública (17,18). Futuros colapsos podem ser evitáveis com preparo das autoridades locais baseados nas experiências dos diferentes cenários pandêmicos e evidências científicas de implementação para o fortalecimento dos sistemas de saúde (19–21).

Durante o caos com crescimento acelerado de casos e explosão da mortalidade no segundo pico epidêmico de COVID-19 no Amazonas, foi confirmado a primeira ocorrência de reinfeção pelo SARS-CoV-2 e identificado uma nova variante Gamma (17). A reinfeção por Gamma no segundo pico epidêmico de casos em Manaus foi comum, essa variante se torna uma ameaça onde é predominante, pois possui alto potencial de transmissão e risco de reinfeção (22).

Desde janeiro de 2020, a OMS tem monitorado o aparecimento de novas variantes com a finalidade de acompanhar e buscar respostas para o enfrentamento das mudanças frente aos cenários pandêmicos (23). Mutações são uma preocupação recorrente, visto que podem alterar ou diminuir a eficácia das vacinas e aumentar a transmissibilidade do vírus (23,24). No mundo várias vacinas já estão sendo utilizadas para controlar o SARS-CoV-2 (25,26), atualmente 67,7% da população mundial já recebeu ao menos uma dose de uma vacina, 12,62 bilhões de doses foram administradas (13).

1.2. SARS-CoV-2: vírus e doença (COVID-19)

1.2.1. Origem e evolução do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 pertencem a uma grande família de vírus Coronaviridae (27). Vírus dessa família possuem um envelope com pontas que se assemelham a uma coroa, por isso o nome "corona" (palavra originária do latim que significa coroa) (28). Os Coronaviridae são uma família diversificada de DNA de cadeia única, estão dispostos em quatro gêneros: alfa-, beta-, gama- e delta-CoV, muitos deles podem infectar vários animais (29,30). Alfa- e beta-CoV ocasionam infecções respiratórias, que podem implicar desde sintomas leves de um resfriado comum a formas mais severas como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (31).

Os CoVs foram descobertos pela primeira vez, causando infecções em humanos na década de 1960, quando Tyrrell e Bynoe identificaram a presença de um agente infeccioso causador de um surto de resfriado (32). Quatro décadas depois, em 2003, surgiu inicialmente a SARS-CoV, na província de Guangdong na China, onde foram identificadas pessoas com sintomas de pneumonia, lesão alveolar difusa que a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (33). O vírus causador de SARS se disseminou rapidamente. No ano de 2012, um Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) foi identificado causando pneumonia e desconforto respiratório (31,34).

Estudos anteriores revelam que além dos humanos o SARS-CoV tem uma ampla gama de hospedeiros (3,35). O SARS-CoV-2 é um novo beta coronavírus, considerado o último coronavírus até o momento que causa infecção em humanos, foi identificado no final de dezembro de 2019, em Wuhan, na China (36), e logo se iniciou o monitoramento para descobrir a origem do surto, acredita-se que tenha se originado em morcegos (hospedeiro natural) e sido contraído pela primeira vez de fonte animal (37,38). A partir de análise de amostras pulmonares de pangolin, foi detectado coronavírus semelhantes a SARS-CoV, sugerindo como hospedeiros naturais (39). Evidências evolutivas e genômicas da ocorrência de SARS-CoV-2 foram encontradas em pangolins malaios mortos, vírus chamado de Pangolin-CoV, sendo 91.02% idêntico ao SARS-CoV-2 (40).

A transmissão entre humanos é dada principalmente por gotículas respiratórias expelidas através da fala, tosse e espirro, por contato direto por aperto de mãos, contato com objetos e superfícies contaminadas (41–43), exposição a procedimentos que geram aerossol, como por exemplo, intubação, oxigenoterapia de alto fluxo e nebulizadores (44–46). Outras fontes de transmissão menos comuns são fluidos corporais como sangue, fezes e urina (47–49). Pessoas assintomáticas ou com sintomas são potencialmente responsáveis por manter o ciclo de transmissão, mas a frequência da transmissão assintomática é desconhecida (50–52).

1.3. Patogênese

A estrutura do novo coronavírus é composta por proteínas de membrana (M), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e spike (S), que são proteínas estruturais (53,54). O contato do SARS-CoV-2 com a célula hospedeira acontece através da proteína S, que liga a células ricas em receptores ACE2 (células alveolares do tipo 2, células epiteliais de brônquios e células endoteliais), essa junção desencadeia fusão de membrana, o que permite que o genoma viral invada o interior da célula para dar prosseguimento ao processo de replicação do viral, esse processo é importante na infecção viral e pode levar a uma intensa resposta inflamatória, devido a tempestade de citocinas (55–57).

As citocinas fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 beta e interleucina-6 têm efeitos particulares nas células endoteliais, levando à disfunção endotelial, morte celular endotelial, alterações nas junções apertadas e hipermeabilidade vascular (58,59). Isso pode resultar em quadros clínicos mais graves, inicialmente a nível local com envolvimento do pulmão com dano alveolar difuso e trombose, levando a insuficiência respiratória e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (59–63).

Apesar do sistema respiratório ser o alvo principal do vírus, devido a extensa resposta inflamatória se disseminam sistematicamente o que pode gerar danos imunológicos e disfunção de múltiplos órgãos, mais comumente no cérebro, coração, vasos sanguíneos, rins, fígado e intestino, esses órgãos também possuem receptores ACE2, essenciais para entrada do SARS-CoV-2 nas células (64–66).

Em casos leves a moderados, as alterações imunológicas podem ser restauradas, e os indivíduos sem comorbidades e com boa imunidade podem suprimir facilmente o vírus sem

desenvolver exacerbação da resposta imunológica (65). Já em casos graves e críticos de COVID-19, a intensa resposta inflamatória gerada pela tempestade de citocinas induz uma potencial desregulação imunológica e marcadores inflamatórios apresentam elevados níveis plasmáticos (60,67–69).

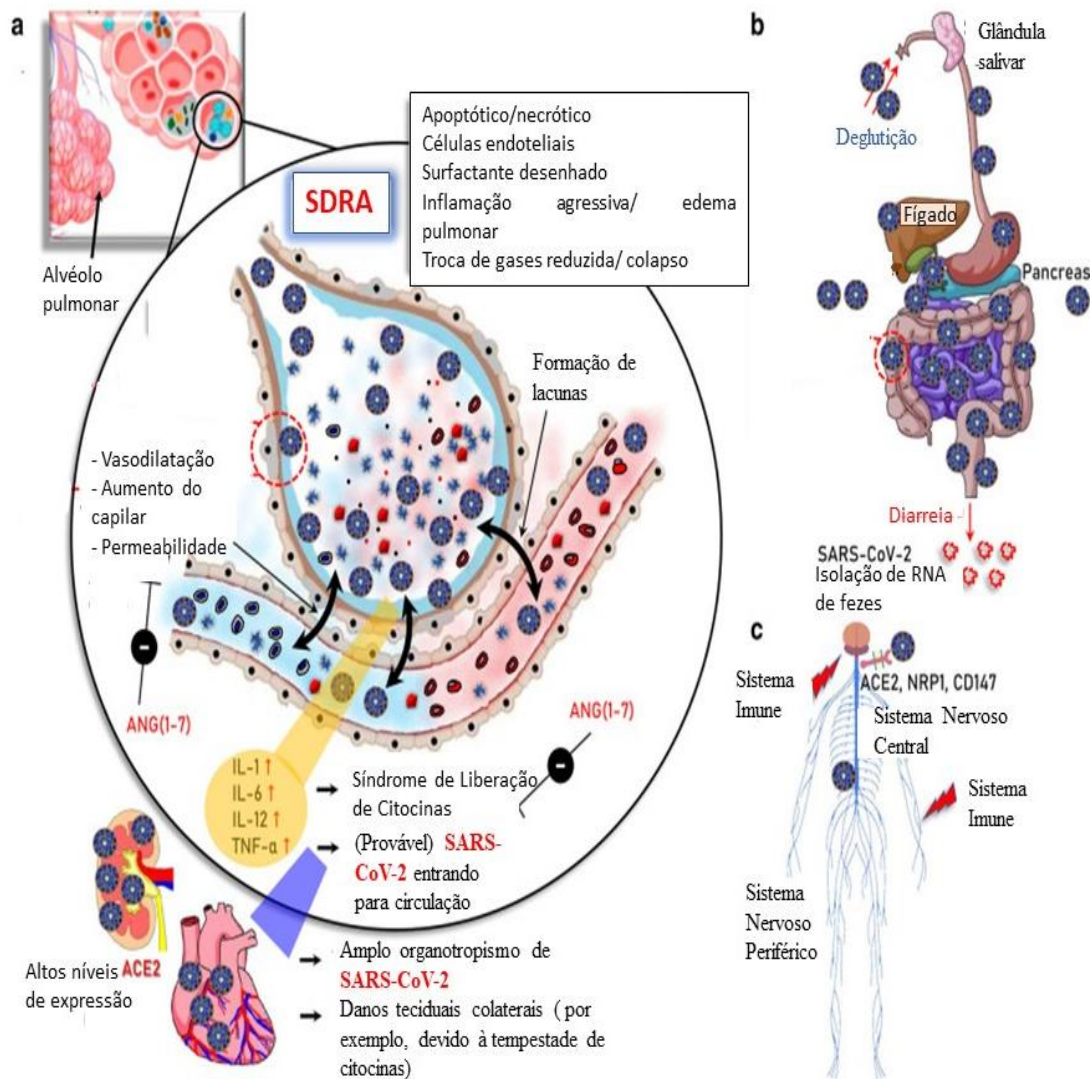


Figura 2. Principais patologias graves de COVID-19 e rotas de infecção (adaptado) (59).

a) Envolve a fase aguda da infecção por SARS-CoV-2 no pulmão (SDRA); vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, apoptose, necrose das células endoteliais; “tempestade de citocinas”; provável entrada do vírus na circulação, que pode ocasionar falha sistêmica pelo amplo organotropismo em tecidos que expressam ACE2 ou inflamação exacerbada devido a tempestade de citocinas; b) Locais de órgãos potencialmente contaminados por SARS-CoV-2 do sistema gastrointestinal e órgãos acessórios; c) Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP) como via de infecção do SARS-CoV-2, ACE2, neuropilin-1 (NRP1) e CD147 que supostamente aumentam a infectividade do vírus.

1.4. Manifestações clínicas

O período de incubação do vírus, ou seja, o período entre a exposição ao vírus e o surgimento inicial dos sintomas, é na maioria das vezes de quatro a cinco dias, porém pode se estender a 14 dias, dependendo da variante de preocupação (6,70–72). Casos assintomáticos são comuns (73,74). Os sintomáticos podem apresentar sintomas leves típicos de um resfriado comum como febre, tosse, coriza, dor de garganta, dor de cabeça, náuseas, vômitos, mialgia e sintomas moderados com progressão de pneumonia (75,76). A maior parte dos casos sintomáticos de COVID-19, aproximadamente 80%, desenvolvem manifestação clínica leve a moderada e não necessitam de hospitalização, cerca de 15% são manifestações graves e 5% quadro clínico crítico (77,78).

As manifestações clínicas da COVID-19 além dos sintomas clínicos, compreendem anormalidades nas funções dos órgãos, alterações laboratoriais, hemodinâmicas e de imagem (79). A doença apresenta espectro clínico variável nos diferentes estágios da infecção: estágio I (leve) – infecção precoce, estágio II (moderado), fase com envolvimento pulmonar sem (IIA) ou com (IIB) hipóxia e o estágio III (grave), que envolve a hiperinflação sistêmica (80,81).

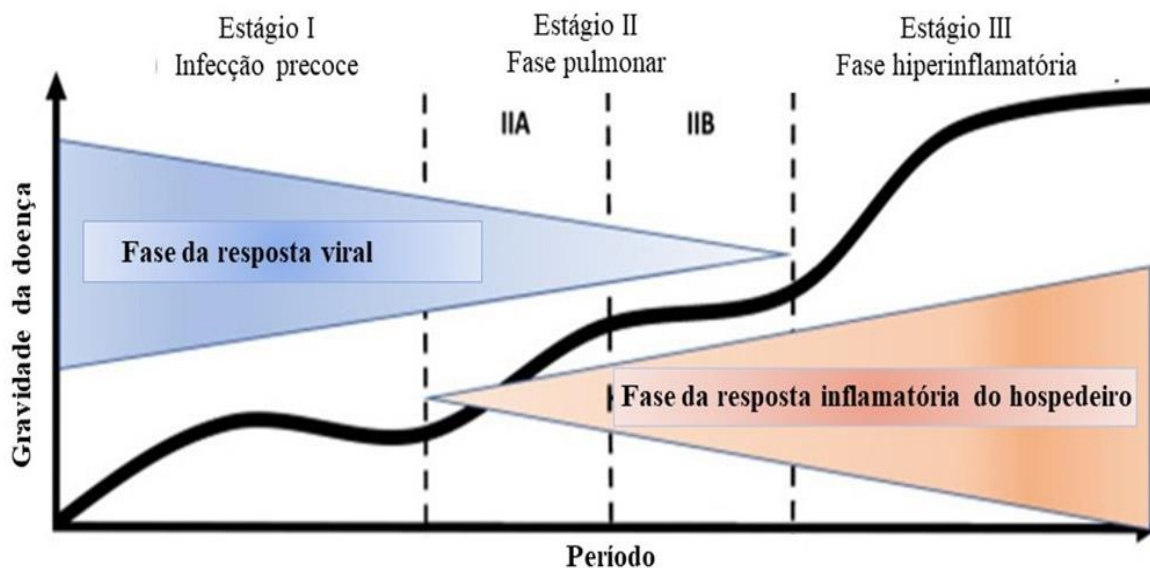


Figura 3. Estágios da infecção por SARS-CoV-2 (adaptado) (80).

O estágio precoce acontece no momento da inoculação do SARS-CoV-2 e fase inicial da doença, geralmente envolve sintomas leves e algumas vezes não específicos, nessa fase o vírus se multiplica e se instala no hospedeiro, com foco principal o sistema respiratório (80). Na fase pulmonar ocorre a multiplicação do vírus e inflamação localizada no pulmão, com desenvolvimento de pneumonia viral e possivelmente hipóxia, se acontecer pode progredir para internação hospitalar e/ou necessitar de uso de ventilação mecânica, nesse caso uso de corticosteroides pode ser empregado (80). O terceiro estágio é mais grave, se manifesta em uma minoria de casos de COVID-19 com a síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar (82).

Existem fatores de risco e condições que podem favorecer gravidade, complicações e morte por COVID-19, como fragilidade imunológica, sexo masculino, idade igual ou superior a 60 anos, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão, tabagismo, gestação de alto risco, doença cerebrovascular, neoplasias malignas, doença cardiovascular, tromboembolismo, pneumopatias descompensadas ou graves, insuficiência renal doença hepática crônica (12,83,84). Apresentação de dispneia, febre alta, maior pontuação qSOFA na admissão hospitalar e alterações nos marcadores laboratoriais como: D-dímer > 1ug/ml, ACE2 elevado, IL-6 elevado, lactato elevado e lactato desidrogenase, neutrofilia/ linfopenia, proteína C reativa e ferritina aumentada influenciam em desfechos clínicos mais graves (85,86).

As manifestações clínicas graves da doença incluem saturação oxigênio $\leq 93\%$ em repouso, taquipnéia (≥ 30 irpm), comprometimento pulmonar $> 50\%$ (pneumonia grave) ou relação PaO₂ / FiO₂ < 300 mm Hg, que demandam o uso de oxigenoterapia (77,78). Quadro clínico mais grave (crítico) como insuficiência respiratória, SDRA, choque e pode afetar diversos órgãos e gerar múltiplas complicações, que requerem ventilação mecânica, maior atenção e suporte de terapia intensiva (77,78).

O tempo médio do início dos sintomas até o desenvolvimento da SDRA é geralmente de 8 a 12 dias (49). O intervalo entre o início da manifestação da doença dos pacientes que progridem para o quadro crítico com SDRA até a admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi 9,5–12 dias, e a mortalidade dos pacientes admitidos é considerável variando entre 39% a 72%, a letalidade maior pode estar relacionada a presença de comorbidades e complicações associadas e o grau de acometimento da doença (67,87).

JUSTIFICAVA

A pandemia de COVID-19 no mundo, pela rápida propagação, gravidade e complexidade no manejo clínico, tornou-se um constante desafio, pois a doença possui características particulares que estão em constante evolução e que ainda não foram totalmente compreendidas. A doença atingiu de formas diferentes em cada localidade. Isso pode ter ocorrido por características sociais, demográficas, culturais, desenvolvimento humano, climáticas, governamentais, políticas e entre outras. Manaus foi uma das primeiras grandes capitais a ser fortemente atingida durante o primeiro pico epidêmico no Brasil. A cidade, e o estado, possuem características muito diferentes de outras capitais brasileiras. Sua população, em consequência também. Não compreendemos completamente os motivos para a temporalidade do pico de casos e óbitos na cidade em relação às demais. Pouco se conhece sobre as características clínicas e laboratoriais de pacientes acometidos pela forma grave da doença naquele período. Com a pandemia em constante evolução, torna-se cada vez mais difícil compreender momentos distintos da mesma. Assim, é importante a busca por dados que caracterizem melhor o perfil demográfico, clínico e laboratorial e os fatores associados a óbito de pacientes hospitalizados com covid-19 grave durante no primeiro pico epidêmico de COVID-19 na pandemia em cidade de Manaus, momento em que a cidade foi reflexo do despreparo para pandemia, e o epicentro inicial da explosão de casos no Brasil, sendo fundamental para registro histórico, orientação clínica e manejo adequado no enfrentamento dos próximos cenários da pandemia. Este estudo buscou descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial e os fatores associados a óbito dos pacientes diagnosticados com COVID-19 grave hospitalizados durante o primeiro pico pandêmico em Manaus.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Descrever perfil clínico e fatores associados a óbito de pacientes com COVID-19 hospitalizados em uma unidade de referência para o tratamento da doença durante o primeiro pico epidêmico da pandemia em Manaus, Brasil.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever características demográficas da população do estudo;
- Caracterizar aspectos clínicos e laboratoriais na admissão hospitalar da população de estudo;
- Caracterizar os desfechos da hospitalização em até 28 dias de internação;
- Caracterizar o tempo desde a admissão hospitalar até a intubação, alta e/ou óbito.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional transversal descritivo de aspectos clínicos, laboratoriais e demográficos de pacientes graves atendidos no Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz (HPSDRAA) durante o primeiro pico epidêmico de casos de COVID-19 em Manaus, no Amazonas, entre 23 de março e 16 de junho de 2020, com dados secundários anonimizados oriundos do banco de dados de três ensaios clínicos CLOROCOVID, CLOROCOVID II e METCOVID (88,89), obtidos através do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView – documento fonte) anonimamente e compôs a base de dados (REDCap - Data Electronics for Research Capture).

3.2. Descrição da área de estudo

O Hospital Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, localiza-se na zona norte de Manaus, é unidade de referência no estado do Amazonas para a internação de pacientes com COVID-19 da capital do Estado e dos pacientes vindos do interior. A unidade possui atualmente 30 consultórios de ambulatório, um parque tecnológico para realização de exames, área de reabilitação, 11 salas cirúrgicas, 272 leitos de internação, 50 leitos de UTI instalados, com a possibilidade de ampliação para até 350 leitos, conforme a necessidade. O hospital conta ainda com recursos humanos multiprofissionais capacitados e infraestrutura adequada para o atendimento desta população.

Manaus é a capital do estado do Amazonas, com mais de 2 milhões de habitantes, mas com baixa densidade populacional (158 habitantes/km), foi epicentro inicial do primeiro pandêmico no Brasil.

3.3. População do estudo

O estudo incluiu dados de 489 participantes que foram hospitalizados no HPSDRAA, com suspeita clínica radiológica de COVID-19, no âmbito do primeiro pico pandêmico em Manaus.

3.4. Critérios de elegibilidade

Homens ou mulheres, com idade superior a 18 anos, que apresentavam $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente, ou estavam em uso de oxigênio suplementar ou sob ventilação mecânica invasiva.

3.5. Benefícios

- Descrever o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes com COVID-19 grave.

- Caracterização dos fatores admissionais associados a desfechos intra-hospitalares desfavoráveis até 28 dias de internação.

- Registro histórico do primeiro pico epidêmico de COVID-19 em Manaus, epicentro da COVID-19 no Brasil.

3.6. Riscos

- Perda privacidade do anonimato do sujeito da pesquisa. Para minimizar esses riscos, os dados foram avaliados em local seguro, mantidos em sigilo e estão codificados no banco de dados.

3.7. Procedimentos

Se trata de dados secundários anonimizados oriundos do banco de dados de três ensaios clínicos CLOROCOVID, CLOROCOVID II e METCOVID, obtidos através do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView) anonimamente e base de dados REDCap.

Foram coletadas informações sociodemográficas (sexo, idade e raça), clínicas (sinais vitais, comorbidades, exames laboratoriais e exames de imagem) e de desfechos dos pacientes incluídos no estudo. Os dados foram categorizados em dois grupos óbito e não óbito, e descritos a partir da admissão até 28 dias de internação (D1-D28) dos pacientes com suspeita clínica e radiológica de COVID-19 grave.

3.7.1. Definição de caso de COVID-19.

Os casos de COVID-19 foram definidos a partir dos critérios descritos abaixo:

- Suspeita clínica: hipoxemia - $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente, ou estavam em uso de oxigênio suplementar ou sob ventilação mecânica invasiva.
- Suspeita radiológica: imagem radiológica apresentando comprometimento pulmonar $\geq 25\%$ com presença de opacidades de vidro fosco.
- Confirmação laboratorial: resultado positivo rt-PCR para SARS-CoV-2.

3.7.2. Desfechos clínicos

- Os participantes foram estratificados com base no desfecho de óbito;
- Foram avaliados o tempo desde a admissão hospitalar até a intubação, alta por melhora e óbito.

3.8. Análise do banco de dados

Preliminarmente, o banco foi checado quanto à qualidade, analisado aqui sob o prisma da completude. Registros com menos de 70% de preenchimento de alguma das variáveis a serem utilizadas nas análises foram excluídos das mesmas. Duplicidades e inconsistências também foram igualmente excluídas após a devida descrição dos achados relativos à qualidade dos bancos.

Para utilização dos dados secundários dos ensaios clínicos, os cálculos amostrais foram embasados nos objetivos principais deste estudo.

3.9. Análise Estatística

Variáveis categóricas foram relatadas como frequências (porcentagens com IC de 95%) e variáveis contínuas como médias (com DPs) ou medianas (com intervalos interquartílicos [IQRs] e IC de 95%) de acordo com a distribuição. Os grupos foram comparados com testes de soma de postos de Wilcoxon com correção de Benjamini e Hochberg para comparação múltipla de acordo com a distribuição de dados para variáveis contínuas e com teste χ^2 de Pearson (teste exato de Fisher quando apropriado) para variáveis categóricas. O software STATA, versão 17.0 foi utilizado para a análise dos dados, $p\text{-value} < 0,05$ para indicar significância.

3.10. Considerações éticas

Este estudo faz parte de um projeto já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) sob o número CAAE: 40592620.7.0000.0005, sendo conduzido respeitando as diretrizes da Declaração de Helsinque e de Boas Práticas Clínicas.

4. RESULTADOS

4.1. Produto da Dissertação

A seguir está o principal manuscrito produto desta dissertação, o qual pretendemos submeter à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, a qual possui fator de impacto atual de 2.14. O manuscrito foi elaborado em formato de short-report, e nele constam os resultados e discussão do trabalho.

Clinical profile and factors associated with death: historical record of the first pandemic peak in Manaus, initial epicenter of covid-19 in Brazil

Elisângela de Fátima Ponte Frota, BSc^{1,2}, Alex Bezerra da Silva Maciel MSc^{1,2}, Camila Miriam Suemi Sato Barros, BSc^{1,2}, Mayla Gabriela Silva Borba, MD^{1,2}, Mariana Simão Xavier, MSc³, Wuelton Marcelo Monteiro^{1,2}, Marcus Vinícius Guimarães Lacerda, MD^{1,2,4}, Djane Clarys Baía-da-Silva, PhD^{1,2,4,5}, Fernando Fonseca Almeida Val, PhD^{1,2}

1 Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil

2 Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brasil

3 Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

4 Instituto Leônidas & Maria Deane, Fiocruz, Manaus, Brasil

5 Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

Autor correspondent:

Fernando Val- ffaval@gmail.com

Av. Pedro Teixeira, Dom Pedro CEP 69040000, Amazonas, Manaus

Abstract

During the first COVID-19 pandemic peak, high mortality rates were evidenced in Manaus and until then factors associated to major clinical outcomes were unknown for this population. Thus, we describe, through a cross-sectional approach, clinical and laboratory factors associated with death in hospitalized patients between March 23rd and June 16th, 2020) in a reference hospital for the treatment of COVID-19 (Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz), during the first epidemic peak of COVID-19 in Manaus, the initial epicenter of the disease in Brazil. In general, at hospital admission, those who died already had more serious conditions, which is evidenced by the clinical and laboratory characteristics, resumed by the qSOFA score 2 (6.92, 95%CI 1.94 - 24.7). Age \geq 60 years (4.62, 95%CI 1.80 - 11.8) was also an important risk factor associated with death. Despite two years have passed since this assessment, our results can guide public health decision-making, focused on populations at risk of death and contribute to the historical record of mortality rates in hospitals in Manaus.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, clinical outcomes, risk factors, death

SARS-CoV-2, the virus causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) is responsible for the biggest pandemic of the 21st century (1). Brazil has experienced one of the fastest increases in the number of COVID-19 cases and deaths, with the Amazon region, and specifically Manaus in a premature manner (2,3). Manaus is the capital of the state of Amazonas, with more than 2 million inhabitants, but a low population density (158 inhabitants/km). The city is an important industrial, academic and tourist center in the Amazon region, with several transport hubs and thousands of annual foreign visitors. The Unified Health System (SUS) is a socialized and free of charge healthcare system and oversees a great part of the health system network in the city.

The first record of COVID-19 in Manaus was confirmed on March 13th, 2020, and later, in the first months of the year (March to May, first epidemic peak) and first months of 2021 (second epidemic peak) there was a significant increase in cases and deaths (4). In the first few months of 2020 alone, there was an increase of 4.6 deaths compared to the previous year (5). Both peaks were not mitigated in time to contain the alarming growth of cases and the collapse of the health system in Manaus, both public and private. To complicate matters, several local factors may have contributed to the wide spread of the virus within the city, as cultural issues and low-income rates, which ultimately forced people to continue working, especially informally, during adoption of restrictive distance measures enacted by local government, a respiratory virus-spreading favorable rainy climate in the first few months of the year, the lack of optimized articulation between health services and public stakeholders or even the clinical characteristics of the population may have contributed to the increase in COVID-19 cases (3,6–8). The clinical characteristics of patients hospitalized in Manaus and the factors associated with death have not been described so far. Thus, we describe, through a cross-sectional study, the clinical and laboratory factors associated with death in hospitalized patients (from March 23rd to June 16th, 2020) in a reference center for the treatment of COVID-19 (Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz - HPSDRAA), during the first epidemic peak of the pandemic in Manaus, the initial epicenter of the disease in Brazil.

Information on 489 patients over 18 years of age, clinically and radiologically suspected of COVID 19, hospitalized, who had $SpO_2 \leq 94\%$ in room air, or were on supplemental oxygen or under invasive mechanical ventilation, were obtained from electronic hospital records

(MedView – source document) anonymously and composed the database (REDCap-Data Electronics for Research Capture). Sociodemographic, clinical, laboratory, radiological information and clinical outcomes were collected. Participants were stratified based on death outcome. Time from hospital admission to intubation, discharge, and death were assessed. Categorical variables are reported as frequencies (percentages with 95% CI) and continuous variables as means (with SDs) or medians (with interquartile ranges [IQRs] and 95% CI) according to the distribution. Wilcoxon with Benjamini and Hochberg correction for multiple comparison according to data distribution for continuous variables and with Pearson's χ^2 test (Fisher's exact test when appropriate) for categorical variable were utilized. Stata software, version 17.0 was used for data analysis, *p-value* <0.05 to indicate significance. The statistical tests used for comparison between groups are described as notes in their respective tables. This study was approved by the CEP (Research Ethics Committee) of the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) under CAAE number: 40592620.7.0000.0005.

RESULTS AND DISCUSSION

Of the 489 participants, in serious condition, with clinically and radiologically suspicion of COVID-19, or confirmed testing for COVID-19, 46% died during the hospitalization. This high in-hospital mortality rates may be associated with the low availability of ICU beds at the time, with a rate of 13.3 ICU beds per 100,000 inhabitants, and 8.7 ICU beds available through the SUS. Low rates when compared to the states belonging to the South and Southeast country regions, mainly due to the long underfunded public health system, insufficiently equipped and understaffed intensive care units. In HPSDRAA the high mortality was similar to that recorded in public and private hospitals in Espírito Santo (39.6%) (9), Lombardy Hospitals, Italy (53.4%) (10) and China (52.4%) in the similar period of the present study and slightly higher than the mortality rates in a hospital in São Paulo, between February and December 2020 (32%) (11). Even with mortality rates like other countries, Manaus showed signs of rapid exhaustion of the public hospital network and funeral services, which culminated in deaths at home and coffins being buried in ditches.

Demographic, clinical, laboratory, and radiographic characteristics at admission are summarized in **Table 1**. 383 (78.3%) had positive rt-PCR for SARS-CoV-2 and radiological

evaluations showed consolidation and ground-glass opacity in 349 (71.4%) and 380 (77.7%), respectively, with a higher chance of death among those with pulmonary involvement $\geq 50\%$. At admission, the groups differed in terms of age and sex, and in the death group, 176/225 (78.2%) were men over 60 years of age (59.6%) ($p = 0.001$, $p < 0.001$, respectively). Previous illnesses or daily-life habits are equivalent between groups. Body Mass Index (BMI) 18.5 to 29.9 (no-obese) in the group that died was differential (71.1%, $p < 0.001$), and diarrhea was the only differential symptom, being lower in the group that died (43.6%, $p = 0.009$). All vital parameters and laboratory tests were more frequent and differential in the group that evolved to death except for neutrophils, lymphocytes, alanine aminotransferase, D-dimer, CK-MB, U/L, positivity for cardiac troponin.

In general, at inclusion, those who died already had more serious conditions, which is evidenced by the clinical and laboratory characteristics, as age ≥ 60 years (4.62, 95%CI 1.80 - 11.8) and qSOFA score >2 (6.92, 95%CI 1.94 - 24.7) were the risk factors associated with death (**table 2**). The restrictions imposed by the pandemic (such as social isolation and the consequent staying) may have caused delays in care and exacerbation of the disease. In addition, it is important to highlight that the reference unit received patients from other health units in Manaus and from other municipalities of the Amazonas state, whose initial management and clinical information were sometimes lost. This may be one of the limitations of this study and may have interfered in our analyzes of prognostic factors of death, however, we present characteristics of a real COVID-19 scenario in a centralized care unit for COVID-19 treatment at the time.

Studies during the first pandemic peak showed that older men were more affected by the disease and tended to die (10,12–16), this is potentially justified by the greater chance of the presence of chronic diseases, lower level of immunity inherent to aging, with reduced immune capacity to contain the virus (17,18). Chronic diseases, obesity, COPD and neoplasms are associated with an increased risk of death by COVID-19 (19). In this study, although men over 60 years of age were more prone to die, chronic diseases and health/life habits and other diseases were not different between groups at baseline, except significant difference found in non-obese patients in the death group, which differs from the literature that shows the influence of obesity on severe COVID-19 (20,21), perhaps because BMI alone in this study was not an efficient marker of severity. qSOFA is an excellent predictor of in-hospital severity among COVID-19 patients and for every one-point increase in the qSOFA score, the risk of mortality increased by 5.23 (19); in the present study, score 2 was associated with mortality.

The occurrence of death and hospital discharge due to improvement occurred mainly in the first week and the need for invasive mechanical ventilation (IMV) occurred more frequently in the second week in the death group. Changes in oxygen saturation ($\leq 94\%$), elevated heart and respiratory rate (tachycardia and tachypnea), and elevation of laboratory markers such as creatinine, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and CPK, were observed in the 28 days after hospital admission in the death group (**table 3**). There is a worsening in heart and respiratory rate, saturation, and hemoglobin levels in the non-death group in the interval between 15 and 28 days. This reveals a significant degree of impairment of vital parameters and biological markers for severity. In a retrospective cohort study, patients who died compared with those who survived and had severe COVID-19 had laboratory abnormalities and increased dyspnea (23).

CONCLUSION

High mortality rates related to COVID-19 was evidenced in this population at the time of the study. This is the first study to describe the mortality rate in a reference unit for the treatment of COVID-19 in Manaus, the epicenter of the pandemic in Brazil, during the first pandemic peak. Although approximately 2 years have passed since this assessment, our results can guide public health decision making, focused on populations at risk of death and contributes to the historical record of mortality rates in hospitals in Manaus.

Table 1. Demographic, clinical, laboratory and radiographic data of patients at hospital admission.

	Total n=489	Non-Death N=264	Death N=225	p-value
<i>Gender, Female %</i>	141/489 (28.8%)	92/264 (34.8%)	49/225 (21.8%)	0.001
<i>Age, years %</i>				<0.001
≤45	108/489 (22.1%)	78/264 (29.5%)	30/225 (13.3%)	
46 – 59	158/489 (32.3%)	97/264 (36.7%)	61/225 (27.1%)	
>60	223/489 (45.6%)	89/264 (33.7%)	134/225 (59.6%)	
<i>Race, %</i>				0.81
White	77/489 (15.7%)	42/264 (15.9%)	35/225 (15.6%)	
Brown	362/489 (74.0%)	198/264 (75.0%)	164/225 (72.9%)	
Black	30/489 (6.1%)	15/264 (5.7%)	15/225 (6.7%)	
Yellow	3/489 (0.6%)	2/264 (0.8%)	1/225 (0.4%)	
Indigenous	17/489 (3.5%)	7/264 (2.7%)	10/225 (4.4%)	
<i>Chronic Heart Disease, %</i>	35/489 (7.2%)	14/264 (5.3%)	21/225 (9.3%)	0.22
<i>Hypertension, %</i>	229/489 (46.8%)	117/264 (44.3%)	112/225 (49.8%)	0.22
<i>Chronic Lung Disease, %</i>	23/489 (4.7%)	12/264 (4.5%)	11/225 (4.9%)	0.42
<i>Previous Tuberculosis, %</i>	12/489 (2.5%)	8/264 (3.0%)	4/225 (1.8%)	0.67
<i>Diabetes, %</i>	141/489 (28.8%)	74/264 (28.0%)	67/225 (29.8%)	0.26
<i>Smokers, %</i>	150/489 (30.7%)	71/264 (26.8%)	79/225 (35.1%)	0.051
<i>Alcohol user, %</i>	223/489 (45.6%)	116/264 (43.9%)	107/225 (47.5%)	0.29
<i>Body Mass Index, Kg/m2 mean (SD)</i>				<0.001
18.5 to 29.9	307/489 (62.8%)	147/264 (55.7%)	160/225 (71.1%)	
≥30.0	182/489 (37.2%)	117/264 (44.3%)	65/225 (28.9%)	
<i>AIDS, %</i>	6/489 (1.2%)	1/264 (0.4%)	5/225 (2.2%)	0.091
<i>Cronic Kidney Injury, %</i>	18/489 (3.7%)	6/264 (2.3%)	12/225 (5.3%)	0.15
<i>Cronic hepatology disease, %</i>	21/489 (4.3%)	14/264 (5.3%)	7/225 (3.1%)	0.41
<i>Cronic reumatological disease,%</i>	34/489 (7.0%)	22/264 (8.3%)	12/225 (5.3%)	0.43
<i>Pulse, mean (SD)</i>	91.9 (18.4)	86.7 (14.4)	97.9 (20.6)	<0.001
<i>Respiratory rate, mean (SD)</i>	26.7 (6.2)	26.1 (5.8)	27.3 (6.7)	0.039
<i>Fever, temperature ≥37.3°C, mean (SD)</i>	77/489 (15.7%)	32/264 (12.1%)	45/225 (20.0%)	0.021
<i>Systolic blood pressure, mean (SD)</i>	128.3 (23.2)	131.7 (19.8)	124.3 (26.2)	<0.001
<i>O2 saturation, mean (SD)</i>	94.2 (5.4)	95.3 (3.6)	93.0 (6.7)	<0.001
<i>qSOFA, mean (SD)</i>	1.3 (0.7)	1.0 (0.6)	1.7 (0.7)	<0.001
<i>Signs and symptoms</i>				
Cough, %	413/489 (84.5%)	225/264 (85.2%)	188/225 (83.6%)	0.32
Myalgia, %	332/489 (67.9%)	186/264 (70.5%)	146/225 (64.9%)	0.85
Fatigue, %	430/489 (87.9%)	238/264 (90.2%)	192/225 (85.3%)	0.46
Nausea or Vomiting, %	231/489 (47.2%)	133/264 (50.4%)	98/225 (43.6%)	0.37
Diarrhoea, %	246/489 (50.3%)	148/264 (56.1%)	98/225 (43.6%)	0.009
Anosmia, %	319/489 (65.2%)	181/264 (68.6%)	138/225 (61.3%)	0.41
Sputum, %	250/489 (51.1%)	141/264 (53.4%)	109/225 (48.4%)	0.69
<i>Laboratory findings</i>				

<i>Hemoglobin, g/dL, mean (SD)</i>	12.2 (1.9)	12.5 (1.8)	11.9 (2.0)	<0.001
<i>Hematocrit, %, mean (SD)</i>	38.3 (5.8)	39.2 (5.2)	37.3 (6.4)	<0.001
<i>Platelet count, 10³/mm³, mean (SD)</i>	287.0 (124.6)	309.2 (120.2)	261.2 (124.9)	<0.001
<i>Creatinine, mg/dL, median (IQR)</i>	1.0 (0.8-1.9)	0.9 (0.7-1.1)	1.6 (0.9-3.5)	<0.001
<i>Total bilirubin, mg/dL, median (IQR)</i>	0.5 (0.3-0.9)	0.3 (0.3-0.6)	0.6 (0.3-1.1)	<0.001
<i>Indirect bilirubin, mg/dL, median (IQR)</i>	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.5)	0.003
<i>Direct bilirubin, mg/dL, median (IQR)</i>	0.3 (0.2-0.6)	0.2 (0.1-0.3)	0.3 (0.2-0.7)	<0.001
<i>Blood glucose, mg/dL, median (IQR)</i>	176.0 (136.0-234.5)	165.0 (127.0-215.0)	186.0 (152.0-248.0)	<0.001
<i>Lactate dehydrogenase, U/L, median (IQR)</i>	730.0 (409.0-1046.0)	587.0 (331.0-892.0)	997.0 (588.0-1382.0)	<0.001
<i>IL-6, pg/mL, median (IQR)</i>	75.8 (21.1-185.8)	35.0 (10.6-96.9)	151.5 (81.1-349.0)	<0.001
<i>Ferritin blood level, median (IQR)</i>	942.0 (528.0-1680.0)	722.5 (402.5-1200.0)	1230.0 (794.0-2275.0)	<0.001
<i>C-reactive protein, mg/L, median (IQR)</i>	79.0 (59.0-106.8)	71.7 (34.6-95.1)	84.1 (75.1-155.1)	<0.001
<i>leukocytes, mm³, mean (SD)</i>	12249.4 (8609.8)	10456.4 (5127.0)	14338.4 (11050.0)	<0.001
<i>Lymphocytes, mm³, mean (SD)</i>	1259.1 (5956.2)	1180.1 (596.5)	1351.2 (8750.5)	0.76
<i>Neutrophils, %, mean (SD)</i>	82.3 (13.6)	78.6 (14.0)	86.7 (11.7)	<0.001
<i>Alanine aminotransferase, U/L, median (IQR)</i>	60.3 (37.3-92.3)	61.5 (37.5-93.0)	55.8 (35.5-89.5)	0.53
<i>Aspartate aminotransferase, U/L, median (IQR)</i>	50.3 (33.5-80.2)	46.3 (30.5-75.1)	58.6 (43.1-82.6)	0.001
<i>D-dimer, ng/mL, median (IQR)</i>	1017.3 (456.9-3783.2)	837.7 (449.2-1996.4)	2052.0 (556.5-7953.3)	0.057
<i>Glomerular filtration rate - CKD-EPI, mean (SD)</i>	66.9 (33.9)	80.6 (27.3)	50.8 (33.9)	<0.001
<i>CPK, U/L, mean (SD)</i>	382.7 (994.5)	187.1 (641.9)	648.8 (1287.9)	<0.001
<i>CK-MB, U/L, mean (SD)</i>	42.9 (66.3)	33.9 (73.2)	53.4 (56.0)	0.060
<i>Cardiac Troponin Positive, %</i>	2/489 (0.4%)	0/264 (0.0%)	2/225 (0.9%)	0.16
<i>Positive Result SarsCov2, %</i>	383/489 (78.3%)	198/264 (75.0%)	185/225 (82.2%)	0.053
<i>Images Features</i>				
<i>Pleural Effusion, %</i>	104/489 (21.3%)	63/264 (23.9%)	41/225 (18.2%)	0.13
<i>Consolidation, %</i>	349/489 (71.4%)	191/264 (72.3%)	158/225 (70.2%)	0.60
<i>Ground-glass opacity</i>	380/489 (77.7%)	202/264 (76.5%)	178/225 (79.1%)	0.49
<i>Bilateral infiltrated, %</i>	442/489 (90.4%)			<0.001
<i>Uninformed</i>		42/264 (17%)	25/225 (12.8%)	
<i>No evidence of commitment</i>		5/264 (2%)	1/225 (0.5%)	
<i>≥ 25%</i>		22/264 (8.9%)	3/225 (1.5%)	
<i>≥ 50%</i>		167/264 (67.6%)	94/225 (48.2%)	
<i>≥ 75%</i>		11/264 (4.4%)	72/225 (36.9%)	

Abbreviations: SD: standard deviation; IQR: Interquartile Range, AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; qSOFA: Rapid Assessment of Sequential Organ Bankruptcy; SarsCov2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.

Table 2. Risk factors associated with hospital death.

Characteristics	N° of patients (n= 489)	N° of death (n=225)	Univariate OR (CI 95%)	<i>p</i> valor	Multivariate OR (CI 95%)	<i>p</i> valor
Age						
≤ 45 [Reference]	108	30	1	NA	1	NA
46 – 59	158	61	1.63 (0.96)	0.06	2.29 (0.84 - 6.27)	0.10
≥ 60	223	135	3.98 (2.42 - 6.57)	<0.001	4.62 (1.80 - 11.8)	0.001
Gender, Female %						
	141	49	0.51 (0.34 - 0.77)	0.001		
Smoking habit						
	107	54	1.58 (0.99 - 2.53)	0.05	1.67 (0.85 - 3.30)	0.13
Obesity						
	182	66	0.52 (0.35 - 0.76)	0.45		
Diarrhea						
	246	99	0.68 (0.47 - 0.99)	0.04	0.90 (0.46 - 1.75)	0.76
Temperature, °C						
≥ 37.3 [Reference]	77	45	1	NA		
< 37.3	401	178	0.56 (0.34 - 0.93)	0.02		
Pulse, heart beats per minute						
< 125 [Reference]	31	28	1	NA		
≥ 125	458	198	12.2 (3.67 - 40.8)	<0.001		
Qsofa						
score 0 [Reference]	51	7	1	NA	1	NA
score 1	253	83	3.06 (1.32 - 7.10)	0.009	1.82 (0.54 - 6.11)	0.33
score 2	155	113	7.52 (7.06 - 40.4)	<0.001	6.92 (1.94 - 24.7)	0.003
score 3	27	21	13.5 (6.57 - 73.6)	<0.001	5.17 (0.86 - 30.7)	0.07
O2 saturation						
>94% [Reference]	344	139	1	NA		
≤ 94%	143	86	2.22 (1.49 - 3.31)	<0.001		
Systolic blood pressure						
< 140 [Reference]	331	165	1	NA		
≥ 140	156	60	0.62 (0.42 - 0.92)	0.01		
White cell count, × 10⁹ por L						
< 10.0 [Reference]	210	68	1	NA	1	NA
≥10.0 to <15.0	158	75	1.88 (1.23 - 2.88)	0.003	1.45 (0.71 - 2.99)	0.30
≥15	104	76	5.66 (3.36 - 9.54)	<0.001	3 (1.20 - 7.74)	0.01
Neutrophils						
<40	8	4	43 (3.82 - 483)			
40 to <70 [Reference]	44	1	1	NA		
≥70	420	214	44.6 (6.09 - 327.3)			
Creatine kinase, U/L						
≥ 180 [Reference]	112	68	1	NA		
< 180	235	80	0.33 (0.20 - 0.53)	<0.001		
Creatinine, mg/Dl						
≤ 1.4[Reference]	247	78	1	NA		

> 1.4	85	66	7.52 (4.22 - 13.3)	<0.001		
Platelet count ,						
× 10 ⁹ por L						
> 150[Reference]	33	20	1	NA		
≤ 150	300	122	0.44 (0.21 - 0.92)	0.03		
Hemoglobin, g/dL						
≤ 12[Reference]	131	66	1	NA		
> 12	202	76	0.59 (0.38 - 0.92)	0.02		
Ferritina sérica, µg/						
≤300[Reference]	26	1	1	NA	1	NA
>300	220	93	18.3 (2.43 -137.5)	0.005	8.58 (1.08 - 68)	0.04
Proteína C reativa,						
mg/L						
≤ 3[Reference]	4	1	1	NA		
> 3	223	87	1.91 (0.19 - 18.7)	0.57		

Abbreviations: qSOFA: Rapid Assessment of Sequential Organ Bankruptcy; g/dL: gram per deciliter, mg/dL: milligram per deciliter, U/L: unit per liter, ng/mL: nanogram per milliliter, mm³: cubic millimeter; pg/ml: picogram per milliliter; µg: micrograms.

Table 3. Clinical-laboratory profile up to 28 days after hospital admission.

	No-Death			Death		
	D2 - D6	D7 - D14	D15-D28	D2-D6	D7-D14	D15-D28
Outcomes						
Death, %	-	-	-	103/225 (45.7 %)	62/225 (27.5 %)	60/225 (26.6 %)
Hospital discharge, %	97/264 (36.7 %)	89/264 (33.7%)	78/264 (29.5%)	-	-	-
Post-hospitalization intubated population, days	0/43 (0.0)	11/ 43 (26.6)	0/43 (0.0)	0/180 (0.0)	33/180 (18.4)	1/180 (0.6)
Vital signs						
Pulse, mean (SD)	102.3 (1.17)	124.7 (1.63)	100.5 (0.92)	113.2 (2.18)	100.2 (0.94)	112.9 (2.15)
Respiratory rate, média (SD)	27.2 (0.49)	33.3 (0.44)	27.3 (0.30)	29.9 (0.69)	27.2 (0.30)	29.6 (0.70)
Fever, temperature ≥37-3°C, mean (SD)	37 (0.04)	37.4 (0.09)	36.6 (0.46)	36.9 (0.10)	36.7 (0.04)	36.9 (0.10)
% O2 saturation, mean (SD)	92.3 (0.1)	86.7 (0.72)	92.9 (0.24)	88.7 (0.96)	92.8 (0.28)	88.9 (0.95)
Lab results						

<i>Hemoglobin, g/dL,</i> <i>mean (SD)</i>	11.7 (0.13)	10.3 (0.16)	10.2 (0.10)	8.8 (0.18)	10.2 (0.10)	8.7 (0.18)
<i>Hematocrit, %,</i> <i>mean (SD)</i>	36.1 (0.91)	36 (0.82)	33.4 (0.40)	29 (0.54)	33.4 (0.41)	28.8 (0.56)
<i>Platelet count,</i> <i>103/mm³, mean</i> <i>(SD)</i>	296.7 (15.7)	298.7 (24.3)	305 (6.39)	263.9 (11.8)	306.9 (6.4)	259.1 (12)
<i>leukocytes, mm³,</i> <i>mean (SD)</i>	11.5 (0.35)	20.4 (0.96)	16.4 (0.45)	17.9 (0.95)	16.5 (0.45)	18.2 (0.99)
<i>Lymphocytes, mm³,</i> <i>mean (SD)</i>	3.7 (0.48)	13.7 (0.64)	9.6 (0.45)	9.9 (0.86)	9.7 (0.46)	10.2 (0.890)
<i>Neutrophils, %,</i> <i>mean (SD)</i>	77.5 (0.94)	89.5 (1.01)	83 (0.60)	82.9 (1.11)	82.9 (0.64)	82.5 (1.16)
<i>Creatinine, mg/dL,</i> <i>mean (SD)</i>	1.46 (0.11)	5.2 (0.26)	3.65 (0.15)	3.74 (0.27)	3.64 (0.15)	3.77 (0.28)
<i>Total bilirubin,</i> <i>mg/dL, mean (SD)</i>	0.56 (0.04)	1.52 (0.19)	1.3 (0.16)	0.98 (0.14)	1.3 (0.16)	0.99 (0.14)
<i>Lactate</i> <i>dehydrogenase,</i> <i>U/L, mean (SD)</i>	646.3 (43.2)	1111.7 (90.6)	676 (38.7)	624.8 (81.5)	670 (38.7)	637.3 (82.3)
<i>C-reactive protein,</i> <i>mg/L, mean (SD)</i>	72.5 (5.46)	162.7 (8.63)	104.4 (5.98)	129.2 (11.9)	102.6 (5.8)	125.1 (11.9)
<i>Alanine</i> <i>aminotransferase,</i> <i>U/L, média (SD)</i>	103.5 (6.42)	117.2 (28.5)	94.8 (11.2)	81.4 (12.7)	91.4 (11.5)	81.4 (12.9)
<i>Aspartate</i> <i>aminotransferase,</i> <i>U/L, média (SD)</i>	71.3 (7.11)	152.2 (46.8)	71.1 (5.08)	85.3 (21)	71.5 (5.2)	83.6 (21.5)
<i>CPK, U/L,</i> <i>média (SD)</i>	239 (52.1)	1560.1 (205.3)	594.9 (89.2)	313.2 (50.2)	553.2 (85.7)	302 (50.4)
<i>CK-MB, U/L,</i> <i>média (SD)</i>	25.5 (1.42)	73.6 (7.48)	41.3 (4.13)	36.3 (5.0)	41.2 (4.2)	34.6 (4.9)

Abbreviations: SD: standard deviation; g/dL: gram per deciliter, mg/dL: milligram per deciliter, U: unit per liter; mm³: cubic millimeter.

REFERÊNCIAS

1. Lima NT, Buss PM, Paes-Sousa R. COVID-19 pandemic: A health and humanitarian crisis. *Public Health Notebooks*. 2020;36(7).
2. Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, Silveira MF, Struchiner CJ, Vidaletti LP, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Health*. 2020 Nov 1;8(11):e1390–8.
3. Buss LF, Prete Jr CA, M Abrahim CM, Mendrone Jr A, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic.
4. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Junior CAP, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 511–21.
5. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, Horta BL, da Costa Leite I. Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. *Public Health Notebooks*. 2020 Jan 1;36(7).
6. Ramírez JD, Sordillo EM, Gotuzzo E, Zavaleta C, Caplivski D, Navarro JC, et al. Sars-cov-2 in the amazon region: A harbinger of doom for amerindians. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Oct 1;14(10):1–10.
7. Bitar S, Steinmetz WA. Scenarios for the spread of covid-19 in manaus, northern brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(4):1–12.
8. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Moreira TMM, Florêncio RS, Pereira MLD. Estimation and prediction of COVID-19 cases in brazilian metropolises. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:1–8.
9. Maciel EL, Jabor P, Goncalves Júnior E, Tristão-Sá R, Lima R de CD, Reis-Santos B, et al. Fatores associados ao óbito hospitalar por COVID-19 no Espírito Santo, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29(4):1–11.
10. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020 Oct 1;180(10):1345–55.
11. de Oliveira Konstantyner TCR, Martins CB, Luppi CG, Yashiro SM, Sanches NAP, Cohrs FM, et al. Baseline factors associated with death in a COVID-19 hospital cohort, Sao Paulo, 2020. *Rev Saude Publica*. 2021;55.
12. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 1;21(1).
13. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*. 2020 Mar 26;368.
14. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 1;9(4):407–18.

15. Bastos GAN, de Azambuja AZ, Polanczyk CA, Gräf DD, Zorzo IW, Maccari JG, et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with covid-19 hospitalized in southern brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020 Oct 1;32(4):487–92.
16. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Aug 1;166.
17. Pourgheysari B, Khan N, Best D, Bruton R, Nayak L, Moss PAH. The Cytomegalovirus-Specific CD4 + T-Cell Response Expands with Age and Markedly Alters the CD4 + T-Cell Repertoire . *J Virol*. 2007 Jul 15;81(14):7759–65.
18. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and Maladaptive T Cell Aging. Vol. 46, *Immunity*. Cell Press; 2017. p. 364–78.
19. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Vol. 23, *Aging Male*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 1416–24.
20. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *European Journal of Medical Research*. BioMed Central Ltd; 2020.
21. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Dec 1;113.
22. Citu C, Citu IM, Motoc A, Forga M, Gorun OM, Gorun F. Predictive Value of SOFA and qSOFA for In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Single-Center Study in Romania. *J Pers Med [Internet]*. 2022 May 26;12(6):878. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/6/878>
23. Lu Y, Huang Z, Wang M, Tang K, Wang S, Gao P, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in young adults with severe COVID-19: a retrospective observational study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Dec 1;20(1).

5. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS

Uma limitação do estudo foi por se tratar de dados secundários oriundos de prontuário e banco de dados eletrônicos, registrados durante primeiro pico epidêmico de casos de COVID-19 no estado do Amazonas, período de grande impacto da nova doença, demanda com superlotação de leitos e readequação dos sistemas de saúde, com isso o estudo se limitou aos dados existentes.

Os dados deste estudo são considerados de grande importância e espera-se que contribuam para a melhor compreensão acerca da COVID-19 grave durante o primeiro pico da doença em Manaus para enfrentamento nos diversos cenários da pandemia, para melhor avaliação do quadro clínico da doença e tomada de decisão imediata com intervenção precoce.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que entre as características gerais dos pacientes, a maior proporção dos acometidos pela COVID-19 eram idosos e pertencentes ao sexo masculino. A ocorrência de óbito e alta hospitalar por melhora após admissão hospitalar ocorreram principalmente na primeira semana e a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) ocorreu em maior frequência na segunda semana no grupo óbito.

Na caracterização clínico-laboratorial na admissão hospitalar ao comparar os grupos óbito e não-óbito, apresentou diferença significativa nos achados de parâmetros vitais e laboratoriais com piora no grupo dos que foram a óbito. Alterações observadas no grupo óbito após admissão até 28 dias de internação hospitalar, revelam o elevado grau de comprometimento com a redução na saturação de oxigênio ($\leq 94\%$), aumento da frequência cardíaca e respiratória e anormalidades laboratoriais com a elevação de marcadores como creatinina, lactato desidrogenase, proteína C reativa, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e CPK.

Vários fatores clínicos e laboratoriais estão associados a risco de óbito, particularmente, com pontuação qSOFA elevada e idade avançada. Altas taxas de mortalidade relacionadas ao COVID-19 foram evidenciadas.

Deve-se considerar o monitoramento preciso dos parâmetros vitais e aquisição rotineira de exames laboratoriais, para melhor avaliação do quadro clínico da doença e tomada de decisão imediata com intervenção precoce, especialmente para pacientes mais idosos com insuficiência respiratória. Outros estudos descritivos em diferentes cenários da pandemia ainda são necessários para uma melhor compreensão da COVID-19 grave e registro histórico.

REFERÊNCIAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 141–54.
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Vol. 17, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 181–92.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
6. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
7. Güner R, Hasanoğlu İ, Aktaş F. Covid-19: Prevention and control measures in community. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turkiye Klinikleri*; 2020. p. 571–7.
8. Mullen L, Mullen L, Potter C, Potter C, Gostin LO, Cicero A, et al. An analysis of International Health Regulations Emergency Committees and Public Health Emergency of International Concern Designations. *BMJ Glob Health*. 2020 Jun 15;5(6).
9. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill*. 2020 Feb 1;25(5).
10. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Apr 21;323(15):1488–94.
11. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2020.
12. Nunes MC, Hale MJ, Mahtab S, Mabena FC, Dlodlu N, Baillie VL, et al. Clinical characteristics and histopathology of COVID-19 related deaths in South African adults. *PLoS One*. 2022 Jan 1;17(1 January).
13. COVID-19 Data explorer. Our World in Data [Internet]. [cited 2022 Sep 7]. Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&pickerSort=desc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA>.

14. Tang Y, Serdan TDA, Masi LN, Tang S, Gorjao R, Hirabara SM. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 1453–6.
15. Orellana JDY, da Cunha GM, Marrero L, Horta BL, da Costa Leite I. Explosion in mortality in the Amazonian epicenter of the COVID-19 epidemic. *Public Health Notebooks*. 2020 Jan 1;36(7).
16. Ramírez JD, Sordillo EM, Gotuzzo E, Zavaleta C, Caplivski D, Navarro JC, et al. Sars-cov-2 in the amazon region: A harbinger of doom for amerindians. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Oct 1;14(10):1–10.
17. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Junior CAP, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 511–21.
18. Lobato F (Portal de PF. Amazonas: Fiocruz detecta nova linhagem da Sars-CoV-2 e estado sofre com falta de oxigênio [Internet]. Portal de Periódicos Fiocruz. 2021 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/amazonas-fiocruz-detecta-nova-linhagem-da-sars-cov-2-e-estado-sofre-com-falta-de-oxigenio>
19. Diop N, Kamal M, Renaud M, Naffa S. COVID-19 and beyond: How lessons and evidence from implementation research can benefit health systems' response and preparedness for COVID-19 and future epidemics. Vol. 9, *Family Medicine and Community Health*. BMJ Publishing Group; 2021.
20. Malik MA. Fragility and challenges of health systems in pandemic: lessons from India's second wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 6, *Global Health Journal*. KeAi Communications Co.; 2022. p. 44–9.
21. Buss LF, Prete Jr CA, M Abraham CM, Mendrone Jr A, Salomon T, de Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Vol. 371, *Science*. 2021.
22. Prete CA, Buss LF, Buccheri R, Abraham CMM, Salomon T, Crispim MAE, et al. Reinfection by the SARS-CoV-2 Gamma variant in blood donors in Manaus, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 1;22(1).
23. Noor R, Shareen S, Billah M. COVID-19 vaccines: their effectiveness against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its emerging variants. *Bull Natl Res Cent*. 2022 Dec;46(1).
24. Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. Vol. 142, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021.
25. Aleem A ASASAK. *Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. 1–77 p.
26. Hosseini SA, Zahedipour F, Mirzaei H, Kazemi Oskuee R. Potential SARS-CoV-2 vaccines: Concept, progress, and challenges. Vol. 97, *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V.; 2021.
27. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. Vol. 61, *Journal of Basic Microbiology*. Wiley-VCH Verlag; 2021. p. 180–202.

28. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Vol. 49, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 199–213.
29. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
30. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malaysian J Pathol*. 2020;42(1):3–11.
31. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Vol. 10, *Nature Medicine*. 2004. p. S88–97.
32. Kahn JS, McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(11 SUPPL.).
33. Ziad A, Memish MD, AIZMD, PhD, RFAHMD, AAARMD, and GMSMD. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *The New England Journal of Medicine*. 2013;2487–94.
34. Lia van der Hoek;, Krzysztof Pyrc;, Maarten F Jebbink;, Wilma Vermeulen-Oost;, Ron J M Berkhout2;, Katja C Wolthers;, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med [Internet]*. 2004;10(4):368–73. Available from: <http://www.nature.com/naturemedicine>
35. Tang G, Liu Z, Chen D. Human coronaviruses: Origin, host and receptor. Vol. 155, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2022.
36. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
37. Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. *mSphere*. 2020 Feb 26;5(1).
38. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and coronaviruses. Vol. 11, *Viruses*. MDPI AG; 2019.
39. Liu P, Jiang JZ, Wan XF, Hua Y, Li L, Zhou J, et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? Vol. 16, *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2020.
40. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*. 2020 Apr 6;30(7):1346-1351.e2.
41. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19-United States, January-February 2020. 2019; Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr>.
42. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *The Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1137–44.
43. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person

- transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
44. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. Vol. 139, *Environment International*. Elsevier Ltd; 2020.
 45. Mittal R, Ni R, Seo JH. The flow physics of COVID-19. *J Fluid Mech*. 2020;894.
 46. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? Vol. 54, *Aerosol Science and Technology*. Taylor and Francis Inc.; 2020. p. 635–8.
 47. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 991–3.
 48. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
 49. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Vol. 5, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2020. p. 434–5.
 50. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Vol. 250, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. Tohoku University Medical Press; 2020. p. 271–8.
 51. Wang Y, He Y, Tong J, Qin Y, Xie T, Li J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 15;71(16):2132–8.
 52. Koh WC, Naing L, Chaw L, Rosledzana MA, Alikhan MF, Jamaludin SA, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. *PLoS One*. 2020 Oct 1;15(10).
 53. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Vol. 23, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Research; 2022. p. 3–20.
 54. Wang L le, Yang JW, Xu JF. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causes lung inflammation and injury. Vol. 28, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2022. p. 513–20.
 55. Kung YA, Lee KM, Chiang HJ, Huang SY, Wu CJ, Shih SR. Molecular Virology of SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2022 Jun 15;86(2).
 56. Chen M, Ma Y, Chang W. SARS-CoV-2 and the Nucleus. Vol. 18, *International Journal of Biological Sciences*. Ivyspring International Publisher; 2022. p. 4731–43.
 57. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. Vol. 93, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.

58. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. Vol. 28, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 9–16.
59. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. Vol. 28, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd; 2021.
60. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 269–70.
61. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
62. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taan O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. Vol. 97, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 110–6.
63. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
64. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020 Sep 15;883.
65. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun 1;55(6).
66. Hekmatnia Y, Rahmani F, Feili Z, Ebrahimzadeh F. A review of the effect of COVID-19 on immune responses of the body. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(5):1624.
67. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
68. Lu W, Yu S, Liu H, Suo L, Tang K, Hu J, et al. Survival analysis and risk factors in COVID-19 patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2021;1–15.
69. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 269–70.
70. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.
71. Wang Y, Chen R, Hu F, Lan Y, Yang Z, Zhan C, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct 1;40.
72. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82.

73. Meng H, Xiong R, He R, Lin W, Hao B, Zhang L, et al. CT imaging and clinical course of asymptomatic cases with COVID-19 pneumonia at admission in Wuhan, China. *Journal of Infection*. 2020 Jul 1;81(1):e33–9.
74. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A narrative review. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 1;173(5):362–8.
75. Koupaei M, Mohamadi MH, Yashmi I, Shahabi AH, Shabani AH, Heidary M, et al. Clinical manifestations, treatment options, and comorbidities in COVID-19 relapse patients: A systematic review. Vol. 36, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
76. Zhang M, Liang Y, Yu D, Du B, Cheng W, Li L, et al. A systematic review of Vaccine Breakthrough Infections by SARS-CoV-2 Delta Variant. *Int J Biol Sci*. 2022;18(2):889–900.
77. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, Abbate A, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Critical Care*. BioMed Central; 2020.
78. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
79. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *Ilha do Tesouro (FL): StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2022.
80. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. Vol. 39, *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier USA; 2020. p. 405–7.
81. Hernandez Acosta RA, Esquer Garrigos Z, Marcelin JR, Vijayvargiya P. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infect Dis Clin North Am*. 2022 Jun;36(2):231–49.
82. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.
83. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 1;20(4):425–34.
84. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. Vol. 99, *International Journal of Infectious Diseases*. Elsevier B.V.; 2020. p. 47–56.
85. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
86. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ*. 2020 Oct 23;371.

87. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May 1;8(5):475–81.
88. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 May 1;72(9):E373–81.
89. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo I – Instrumento de coleta de dados



Q1_INCLUSÃO	
NÚMERO DO PARTICIPANTE NO ESTUDO:	
DADOS DEMOGRÁFICOS	
Data da inclusão:	
Município de residência:	
Ano de nascimento:	
Idade (anos completos):	
Sexo biológico:	Feminino () Masculino ()
Raça:	Branca () Parda () Negro () Amarela () Indígena ()
Peso (kg):	
Altura (cm)	
IMC:	
Gravidez:	Sim () Não ()
Lactante:	Sim () Não ()
COMORBIDADES	
Participante apresenta comorbidades:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença cardíaca crônica, incluindo, congênita:	Sim () Não () Desconhecido ()

Hipertensão arterial sistêmica:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença pulmonar crônica:	Sim () Não () Desconhecido ()
Se sim:	Asma () DPOC () Desconhecido ()
Se outra(s) doença(s) pulmonar(es), qual(is):	
Tuberculose Prévia:	Sim () Não () Desconhecido ()
Tuberculose em Tratamento:	Sim () Não () Desconhecido ()
Diabetes Mellitus:	Sim () Não () Desconhecido ()
Obesidade:	Sim () Não () Desconhecido ()
Tabagismo:	Sim () Não () Desconhecido ()
Etilismo:	Sim () Não () Desconhecido ()
AIDS/HIV:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença renal crônica:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença hepática:	Sim () Não () Desconhecido ()
Neoplasia maligna:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença hematológica crônica:	Sim () Não () Desconhecido ()
Doença neurológica crônica:	Sim () Não () Desconhecido ()
Distúrbio reumático:	Sim () Não () Desconhecido ()

Q3_LABORATÓRIO	
SARS_Cov2:	Positivo () Negativo ()

Hemoglobina (g/dL):	
Contagem de Leucócitos(mm3):	
Contagem de Linfócitos (%):	
Contagem de Neutrófilos (%):	
Hematócrito (%):	
Plaquetas (10 ³ /mm3)	
INR:	
Hemoglobina glicada (%):	
ALT(U/L):	
AST (U/L):	
Bilirrubina Direta (mg/dL):	
Bilirrubina Indireta:	
Bilirrubina Total:	
Glicose:	
Colesterol Total:	
HDL:	

Q4_Follow-Up	
Óbito	Sim () Não ()
Data do óbito:	
Causa do óbito (conforme declaração de óbito):	
Data da internação:	
Data da alta:	
UTI:	Sim () Não ()

Data de entrada na UTI:	Data de alta da UTI:
Intubado:	Sim () Não ()

Data de intubação:	
Data de extubação:	
qSOFA :	
EXAMES DE IMAGEM	
Tomografia computadorizada realizada?	
Data da TC:	
Score (%):	$\geq 25\%$ () $\geq 50\%$ () $\geq 75\%$ () Sem evidência de alterações parenquimatosas infecciosas () Não informado ()

Anexo II- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos fatores de risco como preditores de óbitos por Covid19 em pacientes incluídos em estudos em um centro de referência de Manaus, AM

Pesquisador: ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40592620.7.0000.0005

Instituição Proponente: Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.439.135

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do arquivo informações Básica do Projeto

(PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1634727.pdf postado em 27/11/2020) e do Projeto Detalhado (PROJETO.docx postado em 27/11/2020).

INTRODUÇÃO

Os Coronavírus são uma grande família viral conhecidos desde 1960, e são causadores de infecções respiratórias em seres humanos e em animais.

Na maioria das vezes as infecções por coronavírus causam síndromes respiratórias com sintomatologia leve a moderada, semelhantes a uma gripe comum. A maioria das pessoas se infecta com os coronavírus comuns durante a sua vida, com as crianças pequenas tendo maior probabilidade de se infectarem. Devido às publicações científicas que aborda a pandemia estarem sendo produzidas rapidamente, juntamente com estudos que

abordam esses fatores de risco, resumir e compartilhar esses dados possui importância significativa para apoiar uma resposta rápida e eficiente e ajudar os profissionais e especialistas que trabalham na área. Diante deste cenário, é notável a relevância de se estudar os fatores de risco que influenciam no óbito e internações em UTI de indivíduos Covid-19 em diferentes estratos

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

e tentar prever esses desfechos de forma confiável de modo que possa auxiliar as equipes de saúde e os especialistas no combate ao Covid-19. Os modelos de predição de evolução clínica, em geral se baseiam em métodos tradicionais como regressão logística ou modelos lineares generalizados com função de ligação log-binomial. Apesar dos grandes avanços em tentar prever essas complicações, são escassos estudos que aplicam tais técnicas como preditores de eventos, principalmente em situações de pandemia.

HIPÓTESE

Um dos problemas atuais mais importantes para poder ajudar no combate a pandemia de Covid19 é quais são os fatores de risco para doença grave ou morte. Dessa forma há um interesse em descobrir quais fatores de risco podem influenciar no óbito do paciente ou alongar sua permanência na internação.

METODOLOGIA PROPOSTA

Estudo descritivo retrospectivo de pacientes atendidos no Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz (HPSDRAA), com dados secundários anonimizados oriundos do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView – documento fonte) para avaliar os fatores de risco preditivo para mortes por Covid-19, em Manaus – AM, Brasil. A população deste estudo será composta por participantes de pesquisa incluídos em,

no mínimo, um dos três ensaios clínicos conduzidos pela equipe de pesquisa (previamente aprovados pela CONEP). Como se trata de um projeto utilizando dados secundários de ensaios clínicos já realizados os cálculos amostrais foram realizados embasados em seus objetivos principais.

Serão analisados os dados clínico-laboratoriais dos 763 participantes randomizados nos estudos categorizando-os em dois grupos: óbito e não óbito. O acompanhamento dos participantes foi feito diariamente, enquanto internados, e realizado nos dias 7, 14 e 28 após a inclusão nos estudos.

DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo retrospectivo de pacientes atendidos no Hospital e Pronto Socorro Delphina

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

Rinaldi Abdel Aziz (HPSDRAA), Recom dados secundários anonimizados oriundos do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView – documento fonte) e inseridos no RedCap, para avaliar os fatores de risco preditivo para mortes por Covid-19, em Manaus – AM, Brasil.

Trata-se da Pesquisa: " Avaliação dos fatores de risco como preditores de óbitos por Covid19 em pacientes incluídos em estudos em um centro de referência de Manaus, AM.

Pesquisador Responsável: ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL (doutorando do PPGMT)

Orientado por Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os fatores de risco associados aos óbitos por Covid-19 em pacientes incluídos em estudos em um Centro de Referência de Manaus, Amazonas.

Objetivo Secundário:

- 1-Identificar fatores demográficos, clínicos e hospitalares associados às mortes em pacientes com COVID-19 que possam ser usados para facilitar a identificação de medicamentos e terapias de suporte a fim de melhorar o prognóstico da doença;
- 2-Verificar a associação de fatores de risco com o tempo até o óbito em 28 dias por meio de regressão de riscos proporcionais;
- 3-Verificar os fatores de risco associados às internações em UTI e sua relação com o uso de anti-hipertensivos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O projeto fará uso de dados secundários proveniente de banco de dados com registros de óbitos e doenças, e como qualquer estudo desta natureza, há o risco de exposição de dados individuais constantes nessas bases. Para garantir a segurança desses dados, todos os dados serão analisados em ambiente seguro e os dados que serão identificam indivíduos serão criptografados de modo a impedir o mau uso. As informações sobre os temas do estudo não serão divulgadas a terceiros não autorizados. A confidencialidade do assunto será mantida quando os resultados do estudo forem

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

publicados ou discutidos.

Benefícios:

O estudo irá colaborar com importantes benefícios aos pacientes com Covid19 já que identificar esses fatores de risco poderá facilitar a identificação de medicamentos e terapias de suporte a fim de melhorar o prognóstico da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente protocolo consiste em um estudo descritivo retrospectivo de pacientes atendidos no Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz (HPSDRAA), com dados secundários anonimizados oriundos do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView – documento fonte) e inseridos no RedCap, para avaliar os fatores de risco preditivo para mortes por Covid-19, em Manaus – AM.

Serão coletadas informações de 762 prontuários com dados secundários anonimizados oriundos do sistema de prontuário eletrônico do HPSDRAA (MedView – documento fonte) e inseridos no RedCap, onde serão enquadrados em dois grupos:

- 1- Óbitos- 243 prontuários- análise de dados secundários (idade, sexo, comorbidades);
- 2- Não-óbitos- 519 prontuários- análise de dados secundários (idade, sexo, comorbidades).

O estudo prevê como desfecho Primário:

Descrição dos fatores de risco (obesidade, tabagismo, hipertensão e outros) como preditores de óbitos.

O pesquisador propõe dispensa do TCLE, justificando que:

Em razão de tratar-se de dados secundários anonimizados de participantes de ensaios clínicos já finalizados (CAAE 30152620.1.0000.0005, CAAE 30504220.5.0000.0005, CAAE 30615920.2.0000.0005) propõe-se que haja dispensa de processo de consentimento livre esclarecido.

Adicionalmente, esclarecemos que todas as informações dos participantes de pesquisa foram

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

coletados e inseridos no sistema Redcap com intuito de acompanhamento minucioso de segurança. Não haverá, portanto necessidade de prontuário eletrônico do hospital. Não haverá necessidade de acesso a nenhum prontuário eletrônico. Não há registro de dados pessoais que possam levar a identificação do participante da pesquisa.

O projeto prevê a duração de Um(1)ano (Junho de 2021 à Julho de 2022)

Contará com orçamento de R\$ 558,00 (Quinhentos e cinquenta e oito reais), para custeio de material de expediente.

A pesquisa é factível e de grande apelo social, pois no final poderá oferecer dados importantes para nortear os cuidados com os pacientes de uma moléstia que persiste na Amazônia e no mundo. O pesquisador responsável e sua equipe, apresentam qualificações para tal atividade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apensados a este projeto os seguintes documentos:

- 1-PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1634727.pdf postado em 27/11/2020;
- 2-PROJETO.docx, postado em 27/11/2020;
- 3-TERMO_TCUd.pdf, postado em 27/11/2020 (Se comprometendo com o sigilo quanto o uso dos dados dos participantes);
- 4-TCLE_DISPENSA.pdf, postado em 27/11/2020;
- 5-Folha_de_Rosto.pdf, postado em 27/11/2020.

Todos aptos para análise.

Recomendações:

Vide conclusão

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Do que foi analisado, necessariamente, não se vislumbra algo que possa redundar em óbice para a

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

aprovação da pesquisa. Diante do exposto, o voto desta relatoria é pela APROVAÇÃO deste protocolo, apresentado de forma adequada à regulamentação ética vigente definidas na Resolução CNS n.466 de 2012 e suas complementares.

S. M. J é o parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto está APROVADO e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios, parciais e o final, do estudo conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1634727.pdf	27/11/2020 16:01:06		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	27/11/2020 15:55:34	ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL	Aceito
Outros	TERMO_TCUD.pdf	27/11/2020 15:23:52	ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DISPENSA.pdf	27/11/2020 15:22:41	ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	27/11/2020 15:16:54	ALEX BEZERRA DA SILVA MACIEL	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 4.439.135

MANAUS, 04 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Marilaine Martins
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I **CEP:** 69.040-000
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 **Fax:** (92)2127-3572 **E-mail:** cep@fmt.am.gov.br

ANEXO III- Produção Científica

1. Barros et al. - Short-Course of Methylprednisolone Improves Respiratory Functional Parameters After 120 Days in Hospitalized COVID-19 Patients (Metcovid Trial): A Randomized Clinical Trial – Artigo publicado: *Frontiers in Medicine*. Doi: 10.3389/fmed.2021.758405