

FLÁVIA DE ATHAYDE GUIDALI

PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AO DESFECHO DE PACIENTES
INTERNADOS EM TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19 NA SERRA CATARINENSE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof Dr.^a Vanessa Valgas dos Santos

Lages

2023

Ficha Catalográfica

G946p Guidali, Flávia de Athayde.
Prevalência de comorbidades associadas ao desfecho de pacientes internados em terapia intensiva por COVID-19 na serra catarinense/ Flávia de Athayde Guidali – Lages, SC, 2023.
75 p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Planalto Catarinense. Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense.

Orientadora: Vanessa Valgas dos Santos

1. COVID-19. 2. Doenças Crônicas não Transmissíveis 3. Unidade de Terapia Intensiva. I. Santos, Vanessa Valgas dos. II. Título.

CDD 610

Catlogação na Fonte: Biblioteca Central

Flavia de Athayde Guidali

**INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS
ÀS INTERNAÇÕES EM TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19 E SEUS
DESECHOS NA SERRA CATARINENSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense, para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Saúde.

Aprovada em 17 de outubro de 2022.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Vanessa Valgas dos Santos
(Orientadora e Presidente da Banca Examinadora)



Profa. Dra. Marina Bastos Paim
(Examinadora Titular Externa - PPGGS/UNIPLAC)



Participação não presencial - Resolução 02/2020

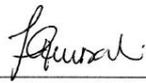
Profa. Dra. Ana Emilia Sieglach
(Examinadora Titular Interna - PPGAS/UNIPLAC)



DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE

Declaro que os dados apresentados nesta versão da Dissertação para o Exame de Defesa de Dissertação são decorrentes de pesquisa própria e de revisão bibliográfica referenciada segundo normas científicas.

Lages, 05 de abril de 2022.



Flávia de Athayde Guidali

RESUMO

A COVID é causada pelo vírus SARS-CoV-2 e manifesta-se desde as formas assintomáticas aos quadros graves da doença. Nos casos de agravamento, o paciente pode necessitar de hospitalização, tratamento intensivo, ventilação mecânica ou evoluir ao óbito. Entre os fatores de risco que aumentam a morbimortalidade da doença estão a obesidade, a hipertensão e o diabetes *mellitus* tipo 2. Nesta perspectiva, esta pesquisa investigou a prevalência de comorbidades associadas aos desfechos de pacientes com COVID-19 que necessitaram de tratamento em UTIs. Foram analisados retrospectivamente 433 prontuários de pacientes internados em uma UTI, diagnosticados com COVID-19 durante o período de março de 2020 até novembro de 2021. Variáveis qualitativas e quantitativas foram coletadas e os valores menores que 0,05 foram considerados significantes, bem como valores residuais padronizados maiores que 1,96. Os resultados revelaram que entre os fatores não-modificáveis, a idade foi considerada um risco significativo para mortalidade no grupo quando comparados com pacientes que tiveram alta hospitalar ($64,97 \pm 13,53$ anos e $54,14 \pm 15,21$ anos respectivamente, $p < 0,001$). A idade também foi o principal fator de risco para pacientes sem comorbidades uma vez que dos que vieram a óbito a idade média foi de $59,05 \pm 11,09$, comparados com o grupo que teve alta hospitalar $45,58 \pm 12,64$ ($p < 0,001$). Ressalta-se que a variável sexo não se mostrou um fator de risco importante para mortalidade em UTI. Dos fatores modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica, revelou-se a principal comorbidade encontrada isoladamente (48,79%) ou associada a outras comorbidades (61,20%), com risco significativo maior de mortalidade dos hipertensos quando comparados com os normotensos ($p < 0,001$). Além disso, a presença de pacientes fumantes foi baixa entre os internados, representando 4,2% das internações comparados com 95,8% de não-fumantes, sendo que dos que faziam uso de tabaco, vieram a óbito apenas 1,6% dos internados ($p < 0,05$). Assim, observou-se que a idade e a hipertensão são fatores de risco de óbito no grupo avaliado.

Palavras-chave: COVID-19. Doenças crônicas não transmissíveis. Unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

COVID is caused by the SARS-CoV-2 virus and manifests itself from asymptomatic forms to severe cases of the disease. In cases of aggravation, the patient may require hospitalization, intensive care, mechanical ventilation or progress to death. Among the risk factors that increase the morbidity and mortality of the disease are obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus. In this perspective, this research investigated the prevalence of comorbidities associated with the outcomes of patients with COVID-19 who required treatment in ICUs. 433 medical records of patients admitted to an ICU diagnosed with COVID-19 during the period from March 2020 to November 2021 were retrospectively analyzed. Qualitative and quantitative variables were collected and values lower than 0.05 were considered significant, as well as values standardized residuals greater than 1.96. The results revealed that among the non-modifiable factors, age was considered a significant risk for mortality in the group when compared with patients who were discharged from the hospital (64.97 ± 13.53 years and 54.14 ± 15.21 years respectively, $p < 0.001$). Age was also the main risk factor for patients without comorbidities, since the average age of those who died was 59.05 ± 11.09 , compared with the group that was discharged from hospital 45.58 ± 12.64 ($p < 0.001$). It is noteworthy that the gender variable did not prove to be an important risk factor for mortality in the ICU. Of the modifiable factors, systemic arterial hypertension proved to be the main comorbidity found alone (48.79 %) or associated with other comorbidities (61.20%), with a significantly higher risk of mortality for hypertensive patients when compared to normotensive patients ($p < 0.001$). In addition, the presence of smoking patients was low among hospitalized patients, representing 4, 2% of hospitalizations compared to 95.8% of non-smokers, and of those who used tobacco, only 1.6% of hospitalized patients died ($p < 0.05$). Thus, it was observed that age and hypertension are risk factors for death in the evaluated group.

Keywords: COVID-19. Chronic noncommunicable diseases. Intensive care unit.

IMPACTO E CARÁTER INOVADOR DA PRODUÇÃO INTELECTUAL

Considerando o avanço do envelhecimento da população brasileira, aliado às dificuldades encontradas no sistema de saúde para suprir as demandas de assistência de portadores de comorbidades é fundamental que se tenha conhecimento sobre quais fatores podem influenciar no desfecho de pacientes com COVID-19, com a finalidade de prevenir hospitalizações, quadros graves e perdas irreversíveis. A pesquisa enfatiza a necessidade de atenção do sistema de saúde para os idosos na serra Catarinense, devido à associação entre comorbidades e óbitos por COVID-19 da população com mais de 60 anos. A utilização de um conjunto de medidas para a prevenção de DCNT, incluindo projetos de educação constante em todas as idades para fomentar o conhecimento sobre a magnitude dessas doenças e seus fatores de risco. Dentro de um contexto social, o uso das medidas de prevenção e contenção das DCNT se fazem necessárias para a elaboração de políticas públicas para minimizar os efeitos graves dos infectados com COVID-19. Outro fator possível é implantar novas abordagens para os problemas e sequelas pós-covid-19 que pode ter um impacto positivo a partir dos dados pesquisados na região de Lages/SC. Isso pode incluir os serviços de telemedicina, principalmente a teleconsulta, proporcionando um nível mais alto de humanização, acesso a pacientes que vivem longe dos centros de saúde, diminuindo a rotatividade dentro dos centros de saúde. Novos softwares podem monitorar e cruzar dados atuais da pandemia facilitando o entendimento para a melhor terapêutica a ser aplicada. Os meios de comunicação também podem ser promotores da disseminação da informação sobre as DCNT a fim de manter um controle adequado das doenças e evitar mais riscos na infecção grave por COVID-19. A pandemia trouxe medo e um olhar mais profundo para questões de prevenção, autocuidado na infecção causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Essas abordagens preventivas podem minimizar os problemas socioeconômicos regionais, os gastos excessivos por parte do poder público e a sobrecarga nas unidades de saúde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comorbidades relacionadas à obesidade e mecanismos de um curso grave de COVID-19	38
Figura 2 – Efeitos bilaterais do diabetes e da COVID-19	40
Figura 3 – Mecanismos que ligam a hipertensão e a gravidade da COVID-19	42
Figura 4 – Possíveis mecanismos pelos quais a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta diferentes desfechos em homens e mulheres	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de Casos e a mortalidade nas diferentes faixas etárias dos pacientes51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indivíduos internados por COVID-19 que foram a óbito e que receberam alta hospitalar	52
Tabela 2 – Principais fatores de risco isolados para o internamento em UTI por COVID-19 Valores apresentados através do número total, porcentagens e média. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCV: Doença Cardiovascular; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	53
Tabela 3 – Comorbidades associado a HAS (n=265).....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMURES	– Associação dos Municípios da Região Serrana
COVID-19	– Doença do Coronavírus 2019
DCNT	– Doença Crônica Não Transmissível
DCV	– Doença Cardiovascular
DM	– Diabetes <i>Mellitus</i>
DPP4	– Dipeptil Peptidase 4
ECA-2	– Enzima Conversora da Angiotensina 2
HAS	– Hipertensão Arterial Sistêmica
IBGE	– Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgG	– Imunoglobulina G
IgM	– Imunoglobulina M
IMC	– Índice de Massa Corporal
MERS-CoV	– Síndrome Respiratória do Oriente Médio Coronavírus
OMS	– Organização Mundial de Saúde
RNA	– Ácido Ribonucleico
ROS	– Espécie Reativa de Oxigênio
RT-PCR	– Transcrição Reversa Seguida de Reação de Cadeia Polimerase
SARS-CoV-2	– Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
SISVAN	– Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SRA	– Sistema Renina-Angiotensina
TMPRSS2	– Protease Transmembrana Serina 2
UTI	– Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1 Pergunta de pesquisa	26
1.2.1 Hipótese	27
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo Geral	29
3.2 Objetivos Específicos	29
3 REVISÃO DA LITERATURA	31
3.1 SARS-CoV2	31
3.2 Fisiopatologia	32
3.3 Comorbidades	34
3.4 Obesidade	36
3.5 Diabetes	38
3.6 Hipertensão	40
3.7 Doenças cardiovasculares	42
3.8 Sexo masculino	43
3.9 Tabagismo	45
4 ESTA DISSERTAÇÃO SERÁ APRESENTADA EM FORMATO DE ARTIGO CIENTÍFICO	47
5 REFERÊNCIAS	59
Anexos.....	73
Anexo 1 – Solicitação de Dispensa do TCLE (prontuários)	73
Anexo 2 – Parecer Consubstanciado do CEP	75

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova doença respiratória surgiu em Wuhan, China denominada de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), responsável por causar a doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) (SHARMA *et al.*, 2020).

O surto causado pelo novo coronavírus se transformou em uma crise de saúde global (GALMÉS; SERRA; PALOU, 2020). A elevada transmissibilidade e disseminação do SARS-CoV-2 levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarar a doença uma emergência de saúde pública em 30 de janeiro de 2020 e dois meses depois decretou que o COVID-19 era uma pandemia (WHO, 2020a; YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita única envelopado, que expressa proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas S glicosiladas que cobrem a membrana viral se ligam aos receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) e serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) na célula do hospedeiro, permitindo a entrada do vírus (GONG *et al.*, 2021). Posteriormente no interior da célula, o RNA viral é replicado e novas partículas virais são liberadas (HUANG *et al.*, 2020b).

A expressão de receptores ECA-2 no pulmão e epitélio respiratório superior revelam que estas células podem servir como um reservatório para invasão viral e facilitar a replicação do SARS-CoV-2. Outras células também expressam o receptor ECA-2 e permitem a invasão viral em outros sistemas, podendo resultar em uma progressão grave da doença (HIKMET *et al.*, 2020). Além disso, a expressão de ECA-2 pode ser induzida por vias regulatórias influenciadas pela infecção do COVID-19, agravando ainda mais o quadro inflamatório sistêmico (YEUNG *et al.*, 2021).

A acelerada disseminação comunitária teve como consequência altas taxas de mortalidade e insuficiência respiratória progressiva, que se desenvolveram em aproximadamente 5% dos adultos infectados, levando os sistemas de saúde ao colapso ou a redução dos recursos internos (TAN *et al.*, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), já são mais de 762 milhões de casos confirmados e mais de 6 milhões de óbitos pelo COVID-19 no mundo até março de 2023 (WHO, 2023). Em Santa Catarina, são 933.324 mil casos confirmados e 14.584 até a mesma data (SECRETARIA DE SAUDE SC, 2023)

Nos pacientes infectados por SARS-CoV-2 observou-se a prevalência da idade avançada, devido às alterações na eficiência do sistema imunológico, e a presença de

comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM) e doença cardiovascular (DCV), resultando em maiores taxas de letalidade (KAI; KAI, 2020).

As comorbidades e a presença de doença metabólica são definidas como fatores de agravamento para COVID-19. Em pacientes portadores de síndrome metabólica, estudos apontam que o risco de morte quase duplica quando comparado com pacientes sem comorbidades (LEÓN-PEDROZA; RODRÍGUEZ-CORTÉS; FLORES-MEJÍA, 2020).

Assim, entre os fatores de risco descritos para os desfechos negativos da COVID-19 citam-se a idade avançada (BOOTH *et al.*, 2021), o sexo masculino e a presença de comorbidades como obesidade, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (YANAI, 2020). Além disso, o uso de tabaco parece piorar o quadro clínico do paciente (CAI, 2020).

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode acarretar prejuízos à saúde. O índice de massa corporal (IMC) é o índice utilizado para classificação em adultos, sendo o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado de sua altura em metros (kg/m²), a definição de obesidade é um IMC maior ou igual a 30 (WHO, 2020b).

O último senso da OMS em 2016 identificou que mais de 650 milhões de adultos estavam obesos, equivalendo a 13% da população mundial, no Brasil, 41 milhões de adultos são classificados como obesos (WHO, 2020b). Em 2003, 12,2% da população era classificada com obesidade, atualmente este percentual atinge 26,8% (IBGE, 2020). E de acordo com os relatórios públicos do estado nutricional do sistema de vigilância alimentar e nutricional (SISVAN) de 2020, 34,56% dos adultos da Serra Catarinense apresentavam algum grau de obesidade (SISTEMA DE VIGILÂNCIA ALIMENTAR E NUTRICIONAL, [s.d.]).

A obesidade parece associada a uma série de outras doenças com desfechos graves na infecção pelo SARS-CoV-2 (POPKIN *et al.*, 2020). O tecido adiposo é um órgão endócrino que secreta citocinas pró inflamatórias, levando pessoas com IMC elevado a uma situação de inflamação crônica, que altera a resposta imunológica frente ao COVID-19 (ZHU; YANG; HUANG, 2020). Além disso, os adipócitos expressam receptores de enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) que aumenta a suscetibilidade à infecção pelo SAR-CoV-2 (KRUGLIKOV, 2020). Ademais, o tecido adiposo pode ocasionar redução no volume de reserva expiratória, restrição da ventilação, indução de estresse oxidativo e piora do curso clínico da doença COVID-19, inclusive em pacientes jovens (KASS; DUGGAL; CINGOLANI, 2020).

O diabetes *mellitus*, comorbidade que resulta em um quadro de hiperglicemia também está relacionado ao agravamento na doença (DIABETES, 2021). Além disso, as concentrações

elevadas de glicose circulantes, os produtos de glicação final e o aumento dos radicais livres ocasionam um estresse oxidativo que resulta em sequelas como retinopatias, nefropatias, doenças cardiovasculares, entre outras (ZHENG; LEY; HU, 2018).

A *International Diabetes Foundation* relatou que no ano de 2019 havia 463 milhões de pessoas no mundo com diabetes, com estimativa de aumento surpreendente para 700 milhões até o ano de 2045 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). No Brasil, estima-se que 7,7% da população adulta tem o diagnóstico de diabetes, o equivalente a um contingente de 12,3 milhões de pessoas (IBGE, 2020). A região sul possui a segunda maior incidência de diabetes do país com 7,2 % da população diabética, de acordo com dados do IBGE aproximadamente 500 mil (6,9%) catarinenses possuem diagnóstico de diabetes *mellitus* (IBGE, 2020).

Estudos encontraram aumento da gravidade DO COVID-19 em pacientes com diabetes mellitus (LIM *et al.*, 2020). O mecanismo preciso ainda não está completamente elucidado, mas devido à presença de receptores ECA2 em células β pancreáticas, acredita-se que ocorra um dano como consequência da infecção viral, levando a uma pancreatite com aumento nos quadros infecciosos e na redução das respostas imunes (ATKINSON; POWERS, 2021).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco para doenças cardíacas, cerebrais, renais entre outras, sendo uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo. Estima-se que 1,13 bilhões de pessoas mundialmente sofram com HAS (HYPERTENSION, *[s. d.]*). Em 2019, a população de adultos hipertensos no Brasil foi de 23,9%, o que corresponde a 38,1 milhões de pessoas. A região sul teve 24,5% desta parcela e o estado de Santa Catarina apresentou 23,6% da população com hipertensão (IBGE, 2019).

A HAS pode estar associada a um risco aumentado de doença grave na COVID-19. Também se deve notar que a hipertensão é comumente acompanhada por muitas comorbidades, fatores determinantes para o desfecho grave da COVID-19 (SHIBATA *et al.*, 2020).

Assim, pode-se afirmar que a gravidade e mortalidade na doença da COVID-19 pode estar diretamente relacionada com a prevalência de comorbidades, distribuição etária e sexo (THAKUR *et al.*, 2021).

É importante frisar que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são multifatoriais e com forte associação aos fatores modificáveis de estilo de vida como tabagismo, alimentação não saudável, a inatividade física e o uso abusivo de álcool, sendo no Brasil, a principal causa de internações hospitalares (DIVE, 2018).

De acordo com o IBGE, 52,5% dos catarinenses possuem pelo menos uma doença crônica, ou seja, são aproximadamente 2,9 milhões de pessoas (IBGE, 2020). A Serra Catarinense teve as maiores taxas de mortalidade prematura, óbitos entre 30 a 69 anos, por doenças cardiovasculares e diabetes entre as 16 regiões do estado em 2018 (DIVE, 2018). Assim, as DCNT estão associadas a 73,5% das causas de mortalidade no estado de Santa Catarina (DIVE, 2018).

O tabagismo é um importante fator de risco para as DCNT, sendo o principal entre as causas evitáveis de morte (GOV, 2019). A prevalência de usuários atuais de produtos derivados de tabaco no sul do Brasil é de 14,7%, percentual mais alto entre as regiões do Brasil (IBGE, 2020). Em Santa Catarina estima-se que 13% da população faça uso do tabaco (VIGITEL, 2019)

Ainda não está totalmente esclarecido quais os fatores de risco e as comorbidades que de fato predis põe para a gravidade da COVID-19. No estado de Santa Catarina em 2019 foram registrados mais de 24 mil óbitos por DCNT, sendo 42.7% (N= 10.572) com idade entre 30-69 anos de idade, para a DCV são 113,2 óbitos por 100 mil habitantes, diabetes *melitus* são 20 óbitos para 100 mil habitantes e doença respiratória crônica são 17 óbitos por 100 mil habitantes (SIM, SES/SC, 2021).

Desta forma, é importante identificar os principais fatores de risco da COVID-19 na Serra Catarinense para que sejam implementadas medidas preventivas quanto à probabilidade de desfechos graves de saúde, facilitando a tomada de decisão em nível individual, local e regional. O entendimento adequado das doenças coexistentes associadas à gravidade e mortalidade da COVID-19 é fundamental para alocar efetivamente os recursos de saúde, endossar medidas preventivas de contenção adequadas e orientar protocolos de tratamento emergentes.

1 Pergunta de pesquisa

Qual a prevalência das principais comorbidades associadas aos desfechos dos pacientes internados em terapia intensiva por COVID-19 em um hospital na Serra Catarinense?

1.2.1 Hipótese

H0: Em pacientes internados na UTI com COVID-19, as doenças crônicas aumentam os casos de hospitalização, elevam o tempo de internação e a mortalidade em um hospital da Serra Catarinense.

H1: Em pacientes internados na UTI com COVID-19, as doenças crônicas não aumentam os casos de hospitalização, não interferem no tempo de internação e na mortalidade em um hospital da Serra Catarinense.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a prevalência das principais comorbidades associadas aos desfechos dos pacientes internados em terapia intensiva por COVID-19 em um hospital na Serra Catarinense.

3.2 Objetivos Específicos

- Investigar os principais fatores de risco modificáveis e não-modificáveis em pacientes internados por COVID-19 na unidade de terapia intensiva.
- Avaliar a prevalência do diabetes, da obesidade, da hipertensão arterial sistêmica, da dislipidemia, da doença cardiovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica em pacientes internados em terapia intensiva por COVID-19 em um hospital da Serra Catarinense.
- Investigar os principais desfechos relacionados com a presença de comorbidades concomitantes a infecção de COVID-19.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SARS-CoV2

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na província de Hubei na China, foi relatada uma pneumonia de causa desconhecida. Os pacientes apresentaram sintomas de pneumonia viral incluindo febre, tosse e desconforto torácico e em casos graves, dispneia e infiltração pulmonar bilateral (HU *et al.*, 2021).

De acordo com um estudo retrospectivo, o primeiro paciente deu entrada em um centro de saúde no dia 8 de dezembro de 2019, posteriormente, 41 pacientes foram hospitalizados sendo que 66% dos doentes estavam de alguma maneira associados ao *Huanan Seafood Wholesale Market*, um mercado localizado no centro de Wuhan que comercializava frutos do mar, animais vivos, incluindo aves e animais selvagens (HU *et al.*, 2021).

Os casos de pneumonia se espalharam rapidamente de uma única cidade para o país em menos de 30 dias, e após o aumento significativo da doença, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan notificou o público e informou a Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 31 de dezembro de 2019 (OPS, 2020).

A análise do sequenciamento genético das amostras do trato respiratório inferior de pacientes infectados revelou a presença de um novo coronavírus, chamado agora de coronavírus 2019 causador da *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (HUANG *et al.*, 2020a).

Com base nos resultados do sequenciamento do genoma do vírus, o morcego tem sido o principal suspeito de ser o hospedeiro natural de origem do SARS-CoV-2, pois estes mamíferos são o reservatório de uma ampla variedade de coronavírus incluindo o SARS-CoV e ao MERS-CoV. Posteriormente, acredita-se que o vírus tenha sido transmitido a um hospedeiro intermediário desconhecido para então infectar humanos (GUO *et al.*, 2020).

Devido à velocidade e a magnitude com que o novo coronavírus se disseminou, tornou-se uma das maiores preocupação de saúde do século XXI (MOHAMMAD *et al.*, 2021) e no dia 11 de março, a OMS declarou oficialmente a existência de uma pandemia de coronavírus devido aos níveis alarmantes de propagação em diferentes países (WHO, 2020a).

No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 ocorreu dia 26 de fevereiro de 2020, um viajante que retornava do norte da Itália para São Paulo, a maior cidade da América do Sul (DE SOUZA *et al.*, 2020).

No momento, o mundo testemunha uma pandemia global relacionada à infecção de SARS-CoV-2, e em março de 2023 os números de casos globais confirmados pela OMS ultrapassaram os 762 milhões de pessoas no mundo e o total de óbitos superaram 6 milhões (WHO, 2023).

No Brasil, o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde informou que até o final de março de 2023 foram confirmados mais de 33 milhões de casos de COVID-19, levando a óbito 700 mil em todo território nacional (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2023).

O estado de Santa Catarina foi responsável por 2 milhões de casos e 22.700 mortes, sendo 16.000 óbitos com comorbidades (SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE, 2023), e na região da Amures, conjunto de 18 municípios (Anita Garibaldi, Bocaina do Sul, Bom Jardim da Serra, Bom retiro, Campo Belo do Sul, Capão Alto, Cerro Negro, Correia Pinto, Lages, Otacílio Costa, Paineil, Palmeira, Ponte Alta, Rio Rufino, São Joaquim, São José do Cerrito, Urubici e Urupema) localizados na Serra Catarinense, o número de casos confirmados foi de 75.423 e o número de óbitos totais foi de 1009, sendo que 612 óbitos foram registrados na cidade de Lages até 31 de março de 2023.

Atualmente, não existem tratamentos específicos para a COVID-19, as medidas utilizadas para o possível controle da doença são isolamento social, diagnóstico precoce e tratamento de suporte para pacientes infectados pelo vírus (LI *et al.*, 2021). Até março de 2023, 69,9% da população mundial recebeu pelo menos uma dose de vacina contra COVID-19 (WHO, 2023). Santa Catarina teve 91,43% da população geral vacinada com a primeira dose da vacina (Ministério da Saúde, 2023).

3.2 Fisiopatologia

Desde os primeiros relatos sobre a nova pneumonia (COVID-19), muitas discussões sobre a origem do vírus causador SARS-CoV-2 tem sido abordada. Em meio a atual emergência global de saúde pública é coerente levantar possíveis origens da pandemia para melhor compreensão dos mecanismos de ação do vírus (ANDERSEN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus conhecido por infectar humanos, sendo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 os vírus causadores de doenças severas (ANDERSEN *et al.*, 2020). Muitos desses patógenos emergentes possuem antígenos novos e a população humana possui pouca ou nenhuma imunidade prévia, podendo ser uma das causas para o agravamento da doença e levando a uma disseminação intensa de forma síncrona (MORRIS *et al.*, 2020).

Os coronavírus são uma família de vírus envelopados, com diâmetro de 60 nanômetros (nm) a 140 nm codificados por um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo (devido à sua direção no sentido 5'3', sendo lido diretamente pelas estruturas celulares), e assim chamados pela característica de coroa devido as suas proteínas de superfície com 9 a 12 nm observadas através de microscopia eletrônica (BAR-ON *et al.*, 2020).

Os coronavírus são encontrados em humanos e outros mamíferos, como cães, gatos, gado, porcos, mas também identificados em galinhas e pássaros, causando doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas. A principal característica do SARS-CoV-2 frente a outros vírus é sua transmissibilidade, juntamente com um maior risco de mortalidade devido à síndrome respiratória aguda grave (ABU-FARHA *et al.*, 2020).

O primeiro sequenciamento genético do SARS-CoV-2 no Brasil revelou nove mutações em comparação com a cepa original de Wuhan na China. Mundialmente, já foram detectadas quase mil variantes do coronavírus, sendo que cerca de 60 a 100 circulam no Brasil (RESENDE *et al.*, 2021).

A OMS definiu um sistema de classificação das variantes segundo o risco oferecido por cada classe à saúde pública, dividindo em variantes de preocupação, variantes de interesse, variantes sob monitoramento e linhagens de variantes de preocupação sob monitoramento (WHO, 2023). As variantes de preocupação listadas pelo OMS e respectivamente a data e o país com amostra mais antiga até novembro de 2022 incluem: Beta, (maio de 2020) na África do Sul, Alfa (setembro de 2020) no Reino Unido, Delta (outubro de 2020) na Índia, Gama (novembro de 2020) no Brasil e Ômicron (novembro de 2021) em múltiplos países (FIOCRUZ, 2023).

O SARS-CoV-2 tem como alvo células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos, através da glicoproteína de pico estrutural viral (S) que permite a entrada do vírus na célula e se liga ao receptor da ECA2 (receptor principal) e a TMPRSS2, receptores utilizados para adesão viral e subsequente fusão do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro (HUANG *et al.*, 2020b)

Após, infectar as células endoteliais dos capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando a quimiotaxia de monócitos e neutrófilos, a infiltração celular e o edema prejudicam a capacidade de difusão do oxigênio e apresentam opacidade no exame tomográfico. Em estágios posteriores da infecção, quando a replicação viral acelera, a integridade da barreira epitelial-endotelial é comprometida (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Mas é importante ressaltar que diferentes células possuem a ECA2 entre elas, células presentes no intestino, rins, cérebro, pulmões, sistema cardiovascular, que poderão sofrer a invasão viral uma vez que o mesmo encontra-se circulante no organismo (GHEBLAWI *et al.*, 2020).

Nas células endoteliais, a invasão pelo vírus pode resultar em subsequente resposta inflamatória com ativação de sistema complemento e ativação da cascata de coagulação, com geração de trombose microvascular, doença tromboembólica venosa e acidente vascular cerebral nos casos mais graves (NORIS; BENIGNI; REMUZZI, 2020).

Dados epidemiológicos sugerem que fluidos salivares expelidos durante conversas, tosse ou espirro são as formas mais comuns de transmissão. A carga viral no trato respiratório superior parece atingir o pico próximo ao início dos sintomas e a eliminação viral começa aproximadamente 2 a 3 dias antes do início dos sintomas (HE *et al.*, 2020). Além disso, o período de incubação, duração entre exposição inicial e o início de sintomas da doença do SARS-CoV-2 foi determinado como sendo de 2 a 14 dias, com uma mediana de 5 dias (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Através da reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), anticorpos para imunoglobulina M (IgM), imunoglobulina G (IgG) e pesquisa de antígenos, tanto o vírus quanto os anticorpos poderão ser detectados dependendo do decurso da infecção (XAVIER *et al.*, 2020).

A grande parte das pessoas infectadas parece desenvolver a doença de forma leve a moderada com sintomas inespecíficos e com recuperação gradual sem a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (GIORDANO *et al.*, 2020). Mas cerca de 5% dos infectados apresentam sintomas severos da doença, apresentando insuficiência respiratória, choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Em contrapartida, uma parcela desconhecida de indivíduos infectados não demonstram sintomas, permanecendo assintomáticos, embora sejam contaminados tanto quanto os que desenvolvem a doença (VISWANATHAN *et al.*, 2020).

3.3 Comorbidades

Inicialmente, o destaque das contaminações mais severas envolvia idosos ou pacientes com comorbidades como obesidade, hipertensão e diabetes, apresentando assim um fator de alto risco para desfechos desfavoráveis na COVID-19 (TAKAHASHI *et al.*, 2020).

Atualmente está bem estabelecido que uma das fases críticas da COVID-19 é a tempestade de citocinas gerada pela resposta do hospedeiro devido à infecção, causando um processo de inflamação extrema. Pacientes com estado prévio de inflamação crônica, como observado na maioria dos distúrbios metabólicos têm mais chances de apresentar a tempestade de citocinas, causando desequilíbrio fisiológico e aumento do agravamento da doença (ANDRADE SILVA *et al.*, 2021). Assim, os distúrbios metabólicos como hipertensão, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e obesidade também podem estar relacionadas ao pior prognóstico da COVID-19 (ZHENG, 2020).

Uma pesquisa nacional de saúde do ano de 2019 realizada pelo IBGE com parceria do Ministério da saúde sobre doenças crônicas da população brasileira foi realizada com objetivo de identificar as necessidades de saúde junto a população. A pesquisa foi realizada com 159.1 milhões de pessoas, constatando que 52% dos indivíduos de 18 anos ou mais referem diagnóstico de pelo menos uma doença crônica (IBGE, 2020).

Assim, 47,7 milhões de pessoas possuem diagnóstico médico de alguma comorbidade em território nacional. Destes, 1,9 milhões testaram positivo para COVID-19 (IBGE, 2020). Percebe-se que, em âmbito global, essas comorbidades não só têm sido altamente prevalentes em pacientes com COVID-19, mas também são fatores de pior prognóstico. É possível que pacientes portadores de doenças metabólicas com COVID-19 quase duplique o risco de morte, em comparação com pacientes sem comorbidades. Sendo que a combinação de diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão, independentemente da idade e do sexo, aumente ainda mais esse risco (LEÓN-PEDROZA; RODRÍGUEZ-CORTÉS; FLORES-MEJÍA, 2020).

Relatos da exigência de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19 foi observada em cerca de 20% dos casos com polimorbidade. Isto sugere que pacientes com doença crônica subjacente aumentam o risco de desfechos graves em dez vezes em comparação com indivíduos sem qualquer comorbidade (BAJGAIN *et al.*, 2021).

As quatro comorbidades mais prevalentes em pacientes com COVID-19 (hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e diabetes), todas estão estreitamente relacionadas à obesidade e têm uma alta influência na gravidade e mortalidade da COVID-19 (RICHARDSON *et al.*, 2020).

3.4 Obesidade

A obesidade quase triplicou desde 1975. No último senso em 2016, mais de 1.9 bilhões de adultos estavam com sobrepeso e destes, mais de 650 milhões eram obesos. Mais de 340 milhões de crianças e adolescentes entre 05 e 19 anos estavam com sobrepeso e obesidade em 2016. Assim, independentemente da localidade geográfica, etnia ou nível socioeconômico, a obesidade e o sobrepeso elevaram-se em ambos os sexos e em todas as idades (WHO, 2020b).

O índice de massa corporal (IMC) é amplamente utilizado para definir sobrepeso e obesidade, é considerado sobrepeso os valores de $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (OMS, 2021). Porém ressalta-se que o IMC tem baixa sensibilidade e há uma grande variabilidade individual no percentual de gordura corporal para qualquer valor de IMC, dependendo da idade, sexo e etnia (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019).

A obesidade é uma das comorbidades mais significativas do século XXI. O excesso de peso corporal está associado a problemas psicológicos, econômicos e numerosas consequências negativas para saúde (BLEICH; ARD, 2021). É uma patologia multifatorial, que pode estar relacionada a um comportamento nutricional alterado com balanço calórico positivo em indivíduos geneticamente e ambientalmente suscetíveis ou de forma secundária a doenças genéticas, hipotalâmicas, iatrogênicas ou endócrinas que resultam em respostas endócrinas e imunológicas adversas que podem causar ou agravar doenças metabólicas (LORENZO *et al.*, 2019).

O hipotálamo e suas moléculas de sinalização desempenham um papel crítico na intervenção e coordenação com o balanço energético e homeostasia, podendo sofrer alterações pelos fatores ambientais e epigenéticos que são uma das principais causas da obesidade (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017).

A obesidade eleva o risco de muitas doenças metabólicas não transmissíveis, como diabetes *mellitus*, distúrbios cardiovasculares, cânceres e doença hepática gordurosa não alcoólica, e muitas vezes coabitam em um único ser humano (ZATONSKA *et al.*, 2021). Tais comorbidades coexistentes promovem a chance de aumentar a probabilidade de doença grave por COVID-19 para pessoas obesas (MOHAMMAD *et al.*, 2021; MUSCOGIURI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

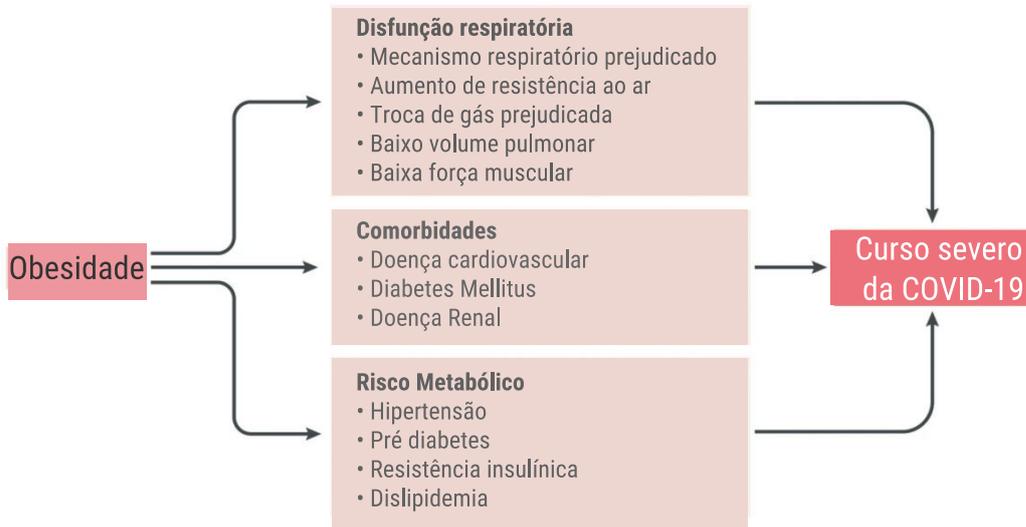
Avaliando países ao redor do mundo, existe uma associação estreita entre as mortes por COVID-19 e a prevalência de excesso de peso na população adulta. Nos países onde o IMC

médio dos adultos é inferior a 25 kg/m^2 a taxa de mortalidade por COVID-19 é baixa. No final de 2020, as taxas de mortalidade de COVID-19 eram dez vezes maiores em países onde a prevalência de sobrepeso excedia 50% dos adultos (média observada de 66,8 mortes por 100.000 adultos) em comparação com países onde a prevalência de sobrepeso era inferior a 50% dos adultos (média observada foi de 4,5 mortes por 100.000 adultos) (WILDING *et al.*, 2021).

E estudos sugerem que o IMC elevado aumenta o risco de hospitalização, admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e morte entre pacientes com COVID-19. Além disso, a adiposidade visceral excessiva parece estar associada a desfechos desfavoráveis da COVID-19. Os desfechos clínicos de doenças transmissíveis, como a COVID-19, também podem depender do estado de obesidade (HUANG *et al.*, 2020a).

Embora o COVID-19 também seja observada em pacientes unicamente obesos, é visualizada uma forte associação entre as comorbidades relacionadas à obesidade e os pacientes com formas mais severas de COVID-19. Uma das justificativas para o crescimento da morbidade e mortalidade em pacientes com obesidade é justificado pelas repercussões que o incremento de peso gera sistemicamente, ressaltando os desfechos mais desastrosos em doenças infecciosas como a COVID-19 (RITTER *et al.*, 2020).

A figura 1 apresenta as comorbidades associadas à obesidade e o possível mecanismo para o desenvolvimento severo da COVID-19. Normalmente, a obesidade vem acompanhada de disfunções no mecanismo respiratório, com aumento da resistência das vias aéreas, comprometimento das trocas gasosas e baixo volume pulmonar (STEFAN *et al.*, 2020). A obesidade também está associada a um risco aumentado de outras comorbidades como doença cardiovascular, diabetes *mellitus*, doença renal e aumentar o risco metabólico de HAS, pré diabetes, resistência insulínica e dislipidemias que podem aumentar a vulnerabilidade a falências orgânicas associadas à pneumonia (STEFAN *et al.*, 2020).

Figura 1 – Comorbidades relacionadas à obesidade e mecanismos de um curso grave de COVID-19

Fonte: Stefan *et al.* (2020).

3.5 Diabetes

O diabetes *mellitus* (DM) é uma das comorbidades mais frequentemente relatadas em pacientes com COVID-19, que determinam seu risco de morbimortalidade (YANG *et al.*, 2020). De acordo com o último atlas da Federação Internacional de diabetes, em 2019 o número de diabéticos no mundo ultrapassa 463 milhões e o aumento do número de diabéticos esperado para 2045 é chegar a 700 milhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019), levando a óbitos anuais 2.3 milhões de mulheres e 1.9 milhões de homens, sendo que 1.2 milhões das mortes relatadas são de adultos de 60-69 anos de idade (SAEEDI *et al.*, 2020).

O Brasil é o quinto país com os maiores índices de diabetes no mundo. São 16.8 milhões de pessoas ou 11,4% da população entre 20 e 79 anos com diabetes (BARONE *et al.*, 2020). Mundialmente é o terceiro país com maior estimativa de gastos anuais em despesas de saúde com diabetes, chegando a US\$ 52,3 bilhões em 2019 (WILLIAMS *et al.*, 2020).

Os primeiros relatos sobre COVID-19 na China e Itália alertaram para o pior prognóstico de indivíduos com diabetes e outras doenças não transmissíveis, em comparação com populações da mesma faixa etária sem condições crônicas de saúde. Estudos retrospectivos revelaram que a hiperglicemia estava associada a maiores taxas de gravidade e mortalidade (GENTILE; STROLLO; CERIELLO, 2020).

Pesquisas mostram que o risco de letalidade entre pacientes com DM e COVID-19 hospitalizados tem uma ligação dependente com preditores clínicos e biológicos, incluindo idade, complicações micro e macro vasculares, dispneia e plaquetopenia (SAHA; AL-RIFAI; SAHA, 2021).

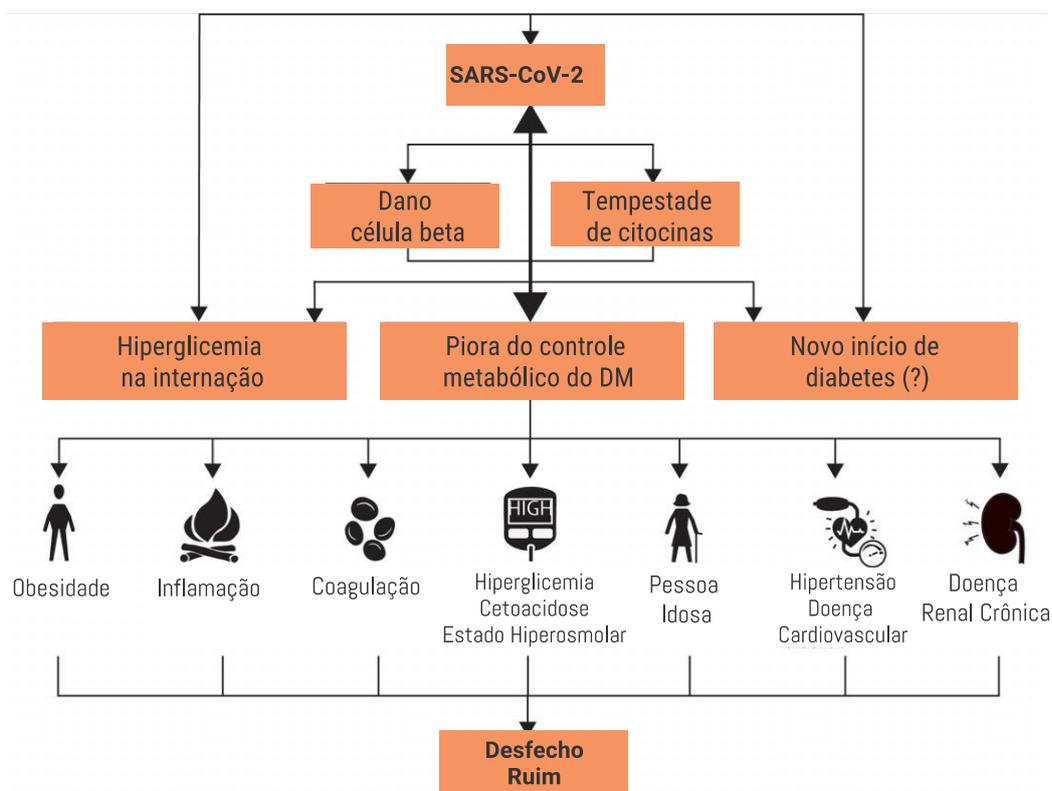
Inúmeros relatos apontam que o risco de admissão em unidade de terapia intensiva, intubação para ventilação mecânica e mortalidade, têm sido maiores entre pessoas com diabetes, quando comparados com pessoas sem a doença (DARDANO; DEL PRATO, 2021).

Vários fatores e mecanismos específicos podem predispor os diabéticos a infecções em geral e pode aumentar a gravidade e a suscetibilidade ao risco e a gravidade da doença SARS-CoV-2. Mecanismos potenciais incluem o papel da hiperglicemia, maior afinidade de ligação celular e entrada eficiente do vírus, diminuição da depuração viral, diminuição da função das células T, aumento da suscetibilidade à hiperinflamação, síndrome da tempestade de citocinas e presença de doença cardiovascular (CORRAO *et al.*, 2021).

Mas devido à presença de receptores ECA2 e TMPRSS2 nas ilhotas de *Langerhans*, o decurso da doença poderá apresentar alterações importantes no metabolismo da glicose (SAHA; AL-RIFAI; SAHA, 2021).

Achados sugerem que a hiperglicemia no momento de internação hospitalar pode estar associada a piores desfechos da doença, independentemente do estado prévio de diabetes. Essa possível ligação bidirecional direta entre o estado glicêmico e os maus resultados da COVID-19 pode ser desencadeado pelo estado de estresse e ter um aumento de liberação de citocinas pró-inflamatórias e hormônios que desencadeiam a glicogenólise hepática. Sabe-se também que o SARS-CoV-2 se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) expressos em células beta pancreáticas, aumentando as chances para o ataque viral, resultando em um defeito na produção de insulina e agravando os efeitos da doença (LAZARUS *et al.*, 2021).

A figura 2 demonstra a relação comunicante entre o diabetes e a COVID-19. O comprometimento da função das células β pancreáticas juntamente com altas concentrações sanguíneas de quimiocinas e citocinas inflamatórias podem causar uma condição pré diabética, manter a hiperglicemia no internamento hospitalar ou apresentar uma piora no controle metabólico da diabetes *mellitus*. O maior risco e o pior desfecho para estes pacientes diabéticos incluem as consequências metabólicas da obesidade, hipertensão, doença cardiovascular, doença renal crônica, hiperglicemia, idade avançada, problemas de coagulação e inflamação crônica (APICELLA *et al.*, 2020).

Figura 2 – Efeitos bilaterais do diabetes e da COVID-19

Fonte: Apicella *et al.* (2020).

3.6 Hipertensão

A pandemia da COVID-19 levantou muitas questões sobre o impacto das comorbidades na gravidade e desfecho desses pacientes. Diabetes e hipertensão são prevalentes em pacientes com COVID-19. Mas ainda não está claro se ambas as doenças são preditores independentes de gravidade do COVID-19 ou se têm efeitos negativos sinérgicos nos pacientes (TADIC; CUSPIDI, 2021).

A hipertensão é a principal causa de doença cardiovascular e morte prematura em todo o mundo. A prevalência de hipertensão cresceu especialmente em países de baixa e média renda (MILLS; STEFANESCU; HE, 2016).

Em 2010, estimativas sugeriam que 31,1% dos adultos (1,39 bilhão) em todo o mundo eram hipertensos. Os fatores de risco conhecidos para hipertensão incluem alto consumo de sódio, baixo consumo de potássio, obesidade, consumo de álcool, inatividade física e dieta não saudável, podem explicar algumas das heterogeneidades regionais na prevalência de hipertensão (MILLS; STEFANESCU; HE, 2016).

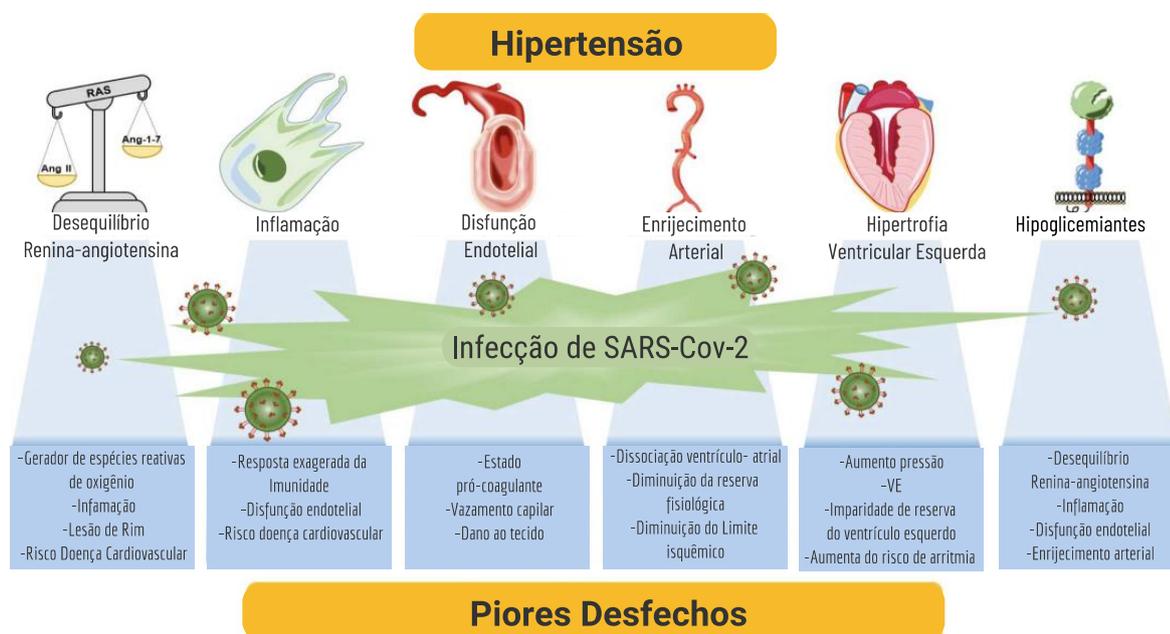
A maioria da população com mais de 60 anos tem hipertensão e tem sido sugerido que eles podem estar em maior risco dos efeitos da COVID-19 (CLARK *et al.*, 2021). Esta associação entre piores desfechos de COVID-19 e hipertensão podem ser pela alta frequência de comorbidades na idade avançada desses pacientes (DE ALMEIDA-PITITTO *et al.*, 2020).

Essa avaliação da relação entre hipertensão e COVID-19 pode ser prejudicada pela ausência de dados sobre a proporção de pacientes com hipertensão antes da admissão hospitalar. Esses pacientes com hipertensão crônica têm disfunção endotelial significativa, geralmente têm danos a órgãos-alvo que aumentam a chance de complicações cardiovasculares e o risco de desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 (TADIC *et al.*, 2021).

O efeito da hipertensão em pacientes com COVID-19 é um fator de risco independente para COVID-19 crítica e de mortalidade (DU *et al.*, 2020). Pacientes hipertensos com COVID-19 são mais propensos a desenvolver pneumonia grave ou danos a órgãos do que pacientes sem hipertensão. A hipertensão está associada à ativação de processos e respostas inflamatórias e têm um risco maior de morrer de COVID-19 do que pacientes sem hipertensão. O paciente com a resposta inflamatória acentuada apresenta piora no sistema respiratório e foi descrito com aumento na gravidade do COVID-19 (TRUMP *et al.*, 2020).

Sendo elevada a prevalência de hipertensão na população geral, fica claro que esta seja uma comorbidade comum em pacientes hospitalizados com coronavírus (RICHARDSON *et al.*, 2020). Muitos deles em estado grave mostram sinais de uma tempestade de citocinas, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e um estado pró-inflamatório preexistente, características da disfunção endotelial crônica associada à hipertensão (VARGA *et al.*, 2020).

A relação entre a hipertensão e a infecção pelo SARS-CoV-2 é demonstrada na figura 3. Os pacientes com hipertensão podem ser mais suscetíveis ao desequilíbrio do sistema renina-angiotensina (SRA) podendo gerar mais espécies reativas de oxigênio, inflamação, lesão renal e maior risco de DCV (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). Essa resposta exacerbada pela inflamação pode gerar uma disfunção endotelial, aumentando o risco de DCV e promovendo um estado de pró coagulação e dano tecidual que, por sua vez, levará à vasoconstrição (TAVARES; BAILEY; GIRARDI, 2020). O enrijecimento arterial diminui a reserva cardiovascular, hipertrofia ventricular esquerda levando a processos sinérgicos para uma piora da função cardíaca, renal, vascular e um pior desfecho da doença (HENDREN *et al.*, 2020; CHIRINOS, *et al* 2014)

Figura 3 – Mecanismos que ligam a hipertensão e a gravidade da COVID-19

Fonte: Tavares, Bailey e Girardi (2020).

3.7 Doenças cardiovasculares

A doença cardiovascular é uma comorbidade comum observada em pacientes infectados com COVID-19. Na China, observou-se que as doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, como hipertensão e diabetes mellitus, eram condições pré-existentes comuns em pacientes internados (HESSAMI *et al.*, 2020).

No relatório realizado por pesquisadores em Wuhan envolvendo 41 pacientes hospitalizados com COVID-19 revelou que o diabetes atingia 20% dos pacientes, seguidos dos casos de hipertensão com 15% e de doenças cardiovasculares 15%. É importante ressaltar que a prevalência dessas condições pré-existentes foi maior em pacientes gravemente enfermos (como aqueles internados em unidade de terapia intensiva (UTI)) e em pacientes que evoluíram para o óbito (HUANG *et al.*, 2020a).

Relatos apontam que pacientes com doenças cardiovasculares pré-existente apresenta, uma vulnerabilidade aumentada para desenvolvimento de COVID-19 e tende a ter doença com piores resultados clínicos (NISHIGA *et al.*, 2020).

Clerkin e colaboradores (2020), descrevem que embora o trato respiratório seja o principal alvo para SARS-CoV-2, o sistema cardiovascular pode ser afetado de diferentes maneiras. Entre as complicações virais ocasionadas pelo vírus os autores citam:

- a) Lesão miocárdica direta: Devido a expressão de receptores ECA-2 no coração podendo resultar em sintomas agudos de lesão miocárdica e pulmonar;
- b) Inflamação sistêmica: decorrente da tempestade de citocinas decorrente da resposta inflamatória sistêmica, resultando em lesões em vários órgãos como o coração e sistema vascular;
- c) Alteração da relação demanda-oferta miocárdica: Onde o aumento da demanda cardiometabólica associada à infecção sistêmica, juntamente com a hipóxia causada por doença respiratória aguda pode prejudicar a relação de oferta e demanda de oxigênio do miocárdio;
- d) Ruptura de placa e trombose coronária: inflamação sistêmica bem como a maior tensão de cisalhamento devido ao aumento do fluxo sanguíneo coronariano pode facilitar e/ou precipitar a ruptura da placa aterosclerótica, resultando em infarto agudo do miocárdio.
- e) Efeitos adversos de várias medicamentosos: Vários medicamentos antivirais, corticosteroides e outras terapias destinadas a tratar COVID-19 podem também têm efeitos deletérios no sistema cardiovascular.

3.8 Sexo masculino

Também foi possível observar que os pacientes mais acometidos com COVID-19 são do sexo masculino, onde diferentes estudos demonstraram uma maior morbidade e mortalidade entre homens que em mulheres (TAKAHASHI *et al.*, 2020).

Outro fator discutido é que as concentrações de testosterona são inversamente associadas à gravidade do COVID-19, sendo assim, a possibilidade de baixos níveis de testosterona predispondo os homens a uma resposta imune menos eficaz contra agentes infecciosos (DHINDSA *et al.*, 2021). Além disso, os andrógenos aumentam a expressão de TMPRSS2, podendo levar a uma predisposição a disseminação mais ampla do SARS-CoV-2 para o corpo do homem, tendo uma maior suscetibilidade masculina a um curso clínico mais grave na COVID-19 (POZZILLI; LENZI, 2020).

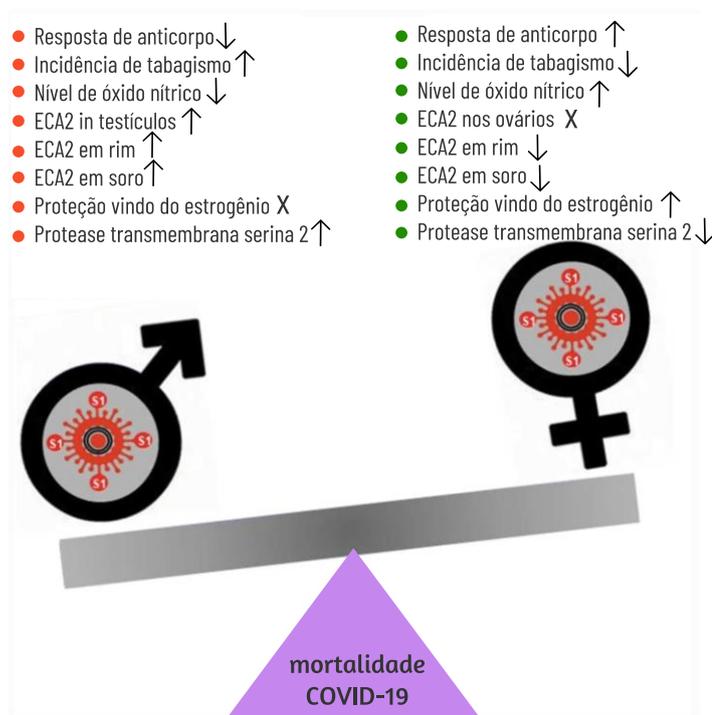
O hipogonadismo masculino pode desencadear aumento dos níveis circulantes de citadinas pró inflamatórias. Baixos níveis de testosterona podem estar associados ao envelhecimento, obesidade e outras doenças crônicas, facilitando inflamação sistêmica, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária, predispondo a trombose e promovendo aterosclerose e doenças cardiovasculares (GIAGULLI *et al.*, 2021).

As explicações referentes a suscetibilidade e resposta do hospedeiro são relacionadas as variáveis relacionadas ao sexo (fatores biológicos e as variáveis relacionadas ao gênero (fatores socioculturais) (KLEIN *et al.*, 2015). Frequentemente, essas distinções são atribuídas aos impactos dos hormônios sexuais, diferenças na função imunológica associada ao cromossomo X, vulnerabilidade à infecções, reparo tecidual na resolução da infecções e o comportamento relacionado ao gênero (SCULLY *et al.*, 2020).

Os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 podem ser explicados baseado em sexo. Os homens são mais vulneráveis à gravidade e fatalidade da COVID-19 do que as mulheres (LAKBAR *et al.*, 2020).

A figura 4 representa estes possíveis mecanismos que podem diferenciar os desfechos da doença entre homens e mulheres. O sexo masculino mostra menor resposta do anticorpo e menores níveis de óxido nítrico que podem estar ligados a inibição da replicação do vírus e a diminuição da resposta imune (MUKHERJEE; PAHAN, 2021). A ECA 2 apresenta níveis mais elevados nos rins, soro e testículos que facilitariam a entrada do vírus no organismo (GHEBLAWI *et al.*, 2020). Possui maior expressão da TMPRSS2 que é essencial para a disseminação do COVID-19 pelo corpo e possuem maior incidência de tabagismo. Já, o sexo feminino apresenta melhores respostas imunes devido a influência do estrogênio (MUKHERJEE; PAHAN, 2021).

Figura 4 – Possíveis mecanismos pelos quais a infecção pelo SARS-CoV-2 apresenta diferentes desfechos em homens e mulheres



Fonte: Mukherjee e Pahan (2021).

Também há diferenças no comportamento mais responsável das mulheres com as medidas preventivas em relação à pandemia da COVID-19 (BWIRE, 2020). Embora não seja observada diferença nas proporções de homens e mulheres com a COVID-19 confirmada, pacientes do sexo masculino têm quase três vezes mais chances de precisar de internação em unidade de terapia intensiva e piores desfechos (PECKHAM *et al.*, 2020).

3.9 Tabagismo

Omo relatado anteriormente, a prevalência de COVID-19 sintomática é maior em homens do que em mulheres. Isso pode ter relação ao consumo de álcool e tabagismo que é mais comum entre os homens.

O papel do tabagismo no COVI-19 é controverso. Aparentemente fumantes atuais e ex-fumantes apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento grave da doença e maior risco de morte (JAKLEVIC, 2021).

O tabagismo parece está relacionado a uma maior expressão de ECA2 (o receptor do SARS-CoV-2) e esse comportamento também predispõem a doenças cardíacas e respiratórias, podendo piorar o quadro de COVID-19 (ABATE *et al.*, 2020).

Dados epidemiológicos recentes sugerem uma relação paradoxal entre fumar e se infectar com SARS-CoV-2. O tabagismo parece diminuir a suscetibilidade à infecção, em contrapartida, parece aumentar o risco de desenvolvimento da doença grave (PALEIRON *et al.*, 2021).

Pesquisadores estão revelando que o risco relativo do desenvolvimento da COVID-19 severa em pacientes com SARS-CoV-2 era de 1.4 (Intervalo de confiança 95% [IC] 0,98–2,00) (DE LUSIGNAN *et al.*, 2020).

Já para Mehra e colaboradores (2020) existe um risco aumentado de mortalidade entre os pacientes que fumam quando comparados com não-fumantes.

Uma das explicações para a redução da gravidade da doença pode ser um efeito decorrente da nicotina, mas para isto, deveria ser observado a carga tabagista entre os usuários. Já outros autores afirmam que diversas substâncias químicas são encontradas no cigarro e seria difícil prever qual componente apresentaria o efeito na redução da doença (PALEIRON *et al.*, 2021).

4 ESTA DISSERTAÇÃO SERÁ APRESENTADA EM FORMATO DE ARTIGO CIENTÍFICO

Fatores associados ao desfecho de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva por COVID-19

RESUMO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) tem afetado milhões de pessoas em todo o mundo e muitos pacientes infectados apresentaram uma forma grave da doença, necessitando de tratamento em unidade de terapia intensiva (UTI). A gravidade da infecção viral parece estar associada a fatores modificáveis e não-modificáveis de risco, assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as condições de saúde prévias associadas à mortalidade de pacientes com COVID-19 que necessitaram de tratamento em UTIs. Foram analisados retrospectivamente 433 prontuários de pacientes internados em uma UTI com diagnóstico positivo para COVID-19 durante o período de março de 2020 até novembro de 2021. Variáveis qualitativas e quantitativas foram coletadas e os valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes, bem como valores residuais de r^2 padronizados maiores que 1,96. Os resultados revelaram que entre os fatores não-modificáveis, a idade foi considerada um risco significativo para mortalidade no grupo quando comparados com pacientes que tiveram alta hospitalar ($64,97 \pm 13,53$ anos e $54,14 \pm 15,21$ anos respectivamente, $p < 0,001$). A idade também foi o principal fator de risco para pacientes sem comorbidades uma vez que dos que vieram a óbito a idade média foi de $59,05 \pm 11,09$, comparados com o grupo que teve alta hospitalar $45,58 \pm 12,64$ ($p < 0,001$). Ressalta-se que a variável sexo não se mostrou um fator de risco importante para mortalidade em UTI. Dos fatores modificáveis, a hipertensão arterial sistêmica, revelou-se a principal comorbidade encontrada isoladamente (48,79%) ou associada a outras comorbidades (61,20%), com risco significativo maior de mortalidade entre os hipertensos quando comparados com os normotensos ($p < 0,001$). Além disso, a presença de pacientes fumantes foi restrita entre os internados, representando 4,2% das internações comparados com 95,8% de não-fumantes, sendo que dos que faziam uso de tabaco, vieram a óbito apenas 1,6% dos internados ($p < 0,05$). Assim, observou-se que a idade e a hipertensão são críticas para o risco de óbito no grupo avaliado.

Palavras-chave: COVID-19. Doenças crônicas não transmissíveis. Unidade de terapia intensiva.

INTRODUÇÃO

Um surto de pneumonia ligado a um novo coronavírus denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi relatado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (ZHU *et al.*, 2020).

O espectro clínico da infecção viral denominada de doença do coronavirus-19 (COVID-19) varia desde a ausência de sintomas até a síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRA) com risco elevado de morte. Assim, devido a alarmante disseminação global, morbidade e mortalidade associadas ao COVID-19, estudos estão tentando determinar os possíveis fatores associados à exacerbação da doença (CDC, 2020).

Estima-se que mais de 762 milhões de pessoas em todo o mundo tenham sido infectadas pelo SARS-CoV-19 até final de março de 2023, resultando em mais de 6,8 milhões de mortes (WHO, 2023) e a presença de fatores de risco modificáveis e não-modificáveis parecem estar diretamente relacionados com os óbitos.

Pesquisadores ainda não chegaram a um consenso quanto ao papel das condições prévias e a gravidade da doença. Estudos apontam que fatores não modificáveis como idade, sexo e etnia podem estar associados a piores desfechos e mortalidade em pacientes com COVID-19 (MAIPAS *et al.*, 2021). Além disso, que a presença de comorbidades metabólicas como hipertensão, obesidade, diabetes, estariam relacionados ao agravamento dos quadros clínicos e chances aumentadas de mortalidade (GUAN *et al.*, 2020). Isto porque o estado prévio de inflamação crônica como observado na maioria dos distúrbios metabólicos causariam um desequilíbrio fisiológico e aumentariam o agravamento das condições de saúde (ANDRADE SILVA *et al.*, 2021)

Desta forma, para mitigar a mortalidade dos pacientes infectados, é fundamental prever quais pacientes podem ser mais afetados. Nos dias atuais observa-se uma literatura em rápida expansão sobre a fisiopatologia da doença, mas a relação entre fatores de risco comuns e a mortalidade associada a infecção viral pela COVID-19 ainda precisa de elucidação.

Assim, a identificação das comorbidades associadas ao COVID-19 auxiliará na compreensão da fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 frente aos riscos preexistentes.

Por isso, este trabalho objetivou investigar retrospectivamente os principais fatores de risco não-modificáveis e modificáveis em pacientes internados em uma UTI na Serra Catarinense.

METODOLOGIA

O estudo apresenta-se como observacional, quantitativo e transversal, com coleta de dados dos prontuários de pacientes internados na UTI em um Hospital de Referência para COVID-19 na cidade de Lages.

Foram coletados os dados de 433 prontuários de pacientes internados na UTI COVID-19 durante o período de março de 2020 até novembro de 2021. Para isto, era essencial que os prontuários fossem de pacientes com diagnóstico de COVID-19 e que estivessem adequadamente preenchidos. Foram excluídos prontuários de pacientes sem diagnóstico de COVID-19 e sem os dados completos no prontuário.

Informações referentes ao sexo, idade e presença de comorbidades como HAS, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, dislipidemia, diabetes, obesidade e hábitos de tabagismo foram extraídas dos prontuários. Além disso, informações referentes à internação e seu percurso também foram coletadas. A informação sobre pacientes vacinados não foi incluída na pesquisa, já que as informações nos prontuários eram incompletas e a pesquisa iniciou-se quando ainda não havia vacinação disponível para a população estuada. Esta pesquisa primou pela ética na coleta e divulgação de dados e foi aprovado através do comitê de ética com o número 5.185.007.

Os dados foram avaliados através de análise descritiva, distribuição de frequência absoluta e relativa para as variáveis qualitativas e medidas de tendência central para variáveis quantitativas. A associação e o efeito das variáveis independentes sobre a variável dependente foram investigados através do teste Qui-quadrado de Pearson, com a análise de resíduo padronizado. O nível de significância adotado nesta pesquisa foi de 0,05 e os valores residuais padronizados $>1,96$. Também foram avaliados os efeitos sobre a variável através do Odds ratio (OR). Os programas estatísticos utilizados foram o IBM SPSS Statistics versão 20 para o teste Qui-quadrado, Sestatnet para análises de frequência e investigações qualitativas e quantitativas de interferência, teste do Qui-Quadrado e gráficos.

RESULTADOS

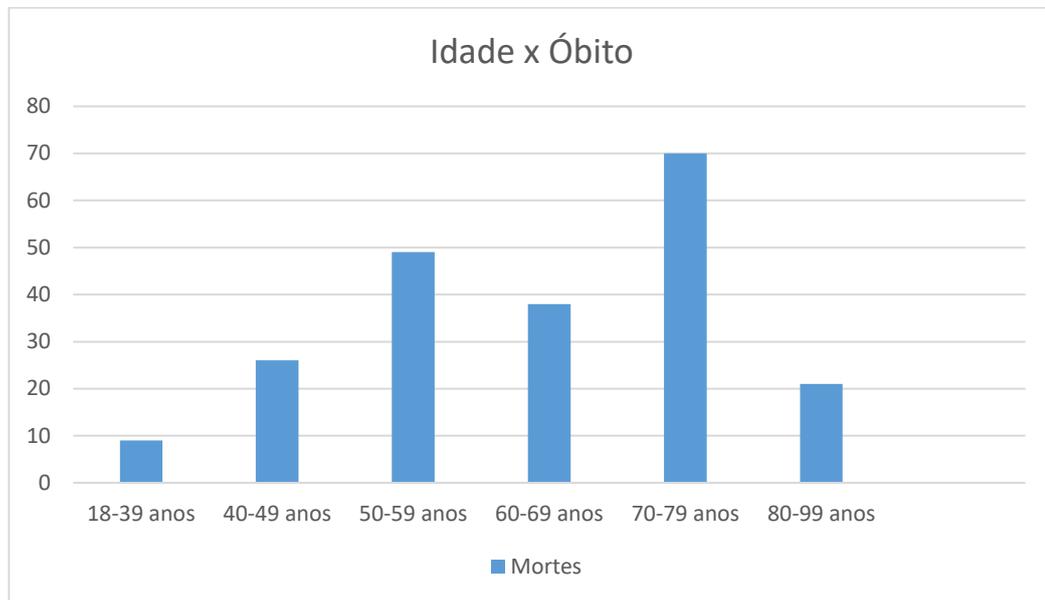
Os resultados do presente estudo mostram que durante o período de março de 2020 à novembro de 2021, 433 pacientes foram internados em UTI devido a infecção pelo SARS-CoV-2 na Serra Catarinense.

Os pacientes apresentaram uma média de $14,9 \pm 10,8$ dias de internação hospitalar, e de $12,3 \pm 9,7$ dias em UTI. O óbito foi observado em 49,2% da amostra investigada e a alta hospitalar em 50,8% dos casos.

Verificou-se que não houve diferença estatística na quantidade de homens e mulheres internados em UTI, uma vez que 57% dos pacientes eram do sexo masculino e 43% eram do sexo feminino. Mesmo apresentando uma maior mortalidade entre os homens, quando comparados com as mulheres, não houve diferença estatística entre eles ($p=0,6$).

O teste t mostrou que na idade média de $64,97 \pm 13,53$ anos houve maior mortalidade. Já os que recebiam a alta apresentavam idade média de $54,14 \pm 15,21$ anos ($p < 0,001$). A investigação da idade como risco isolado demonstrou que o envelhecimento foi o principal fator de risco para mortalidade, uma vez que dos pacientes sem comorbidades que vieram a óbito, a idade média foi de $59,05 \pm 11,09$ comparados com o grupo que recebeu alta hospitalar $45,58 \pm 12,64$ ($p < 0,001$). Não foram observados óbitos abaixo dos 40 anos de idade em pacientes sem comorbidades.

Na figura 1 observa-se o número de casos totais e o número de óbitos nas diferentes faixas etárias. Além disso, o grupo que apresentou a maior mortalidade encontrava-se na faixa dos 60 a 89 anos. Onde a mortalidade no grupo entre 60-69 anos foi de 53,19 %, nos pacientes com 70-79 anos a mortalidade foi de 68,96% e nos pacientes com idade entre 80-89 anos, a mortalidade foi observada em 82,35% da população.

Gráfico 1 – Número de Casos e a mortalidade nas diferentes faixas etárias dos pacientes

Os dados gerais para observação das frequências de risco de maneira associada com as demais comorbidades quando comparadas com os desfechos de alta hospitalar ou óbito, revelaram que das doenças preexistentes entre os internados em UTI, HAS 61% foi mais prevalente, seguida do diabetes 35%, obesidade 33%, DCV 16%, DPOC 11% e dislipidemia 10% (Tabela 3). Também foi constatado que 4,2% dos pacientes eram fumante ativo, 95,84% não fumantes, sendo que dos não fumantes, 78,94% dos pacientes relataram nunca haviam feito o uso de tabaco.

Entre os pacientes fatais, a HAS foi significativamente relevante quando comparados com os pacientes normotensos. Já o número de óbitos entre os fumantes ativos foi de apenas 1,6% (7). Pacientes obesos foi significativamente menor entre o grupo que veio a óbito, bem como dislipidemia e DPOC.

Tabela 1 – Indivíduos internados por COVID-19 que foram a óbito e que receberam alta hospitalar

Fatores de risco		Indivíduos (%) n=433	Óbitos (%) n=213	Alta hospitalar (%) n=220	p	OR (95%)
Internações por COVID 19		433 (100)	213 (49,19)	220 (50,81%)		
Idade		59,5 ± 15,4	64,97 ± 13,53	54,14 ± 15,21	0,001*	
Sexo	Feminino	187 (43,2)	89 (47,6)	98 (52,4)	0,562	0,89 (0,61 - 1,30)
	Masculino	246 (56,8)	124 (50,4)	122 (49,6)		
Tabagismo	Fumantes	18 (4,2)	7 (1,6)	11 (2,5)	0,013*	0,32 (0,12- 0,82)
	Não-Fumantes	415 (95,8)	206 (47,6)	209 (48,3)		
Diabetes Mellitus	Diabéticos	152 (35,10)	82 (18,9)	71 (16,4)	0,07	1,42 (0,97 - 2,1)
	Não-Diabéticos	281 (64,90)	131 (30,3)	149 (34,4)		
HAS	Hipertensos	265 (61,20)	149 (34,41)	116 (26,79)	0,00025*	2,08 (1,4-3,09)
	Normotensos	168 (38,80)	64 (14,78)	104 (24,02)		
Obesidade	IMC > 30 kgm2	143 (33,0)	57 (13,2)	86 (19,9)	0,006*	0,56 (0,38 - 0,85)
	IMC < 30 kgm2	290 (67,0)	156 (36,0)	134 (30,9)		
DCV	Cardiopata	68 (15,7)	40 (18,8)	28 (12,7)	0,084	1,6 (0,94 - 2,7)
	Não-Cardiopata	365 (84,3)	173 (40,0)	192 (44,3)		
DPOC	Com DPOC	46 (10,7)	31 (7,2)	15 (3,5)	0,009*	2,32 (1,21 - 4,45)
	Sem DPOC	385 (89,3)	181 (42,0)	204 (47,3)		
Dislipidemia	Dislipidêmico	44 (10,1)	20 (4,6)	24 (5,5)	0,601	0,85 (0,45 - 1,6)
	Não-dislipidêmico	389 (89,9)	193 (44,6)	196 (45,3)		

Os resultados foram expressos como valor absoluto (valor relativo). Odds ratio (OD).

*p<0,05- Teste t student de amostras independentes, foram realizadas para idade com correspondente não paramétrico (Mann-Withney), representam diferença significativa entre os valores. E o teste exato de Fisher e do Qui-Quadrado, para tabelas de contingência 2x2 de duas amostras independentes, com tamanho amostral maior e menor que 5 respectivamente.

A presença de comorbidades foi investigada de forma isolada e associada a outros fatores de risco. Na tabela 2, investigando-se o risco isolado das comorbidades foi observado que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal comorbidade observada na população.

Tabela 2 – Principais fatores de risco isolados para o internamento em UTI por COVID-19 Valores apresentados através do número total, porcentagens e média. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCV: Doença Cardiovascular; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Fatores de Risco	Nº de indivíduos	Desfecho	Nº de indivíduos (%)	Idade média (em anos)
Diabetes Mellitus	152	Óbito	82 (53,95%)	63,66
		Alta	70 (46,05%)	55,25
HAS	265	Óbito	149 (56,23 %)	67,83
		Alta	116 (43,77 %)	63,86
Obesidade	143	Óbito	57 (39,86%)	45,5
		Alta	86 (60,14%)	38,58
DCV	68	Óbito	40 (58,82%)	68,8
		Alta	28 (41,18%)	56,4
DPOC	46	Óbito	31 (67,39%)	82
		Alta	15 (32,61%)	87,5

Além disso, a ausência de comorbidade pré-existentes foi observada em 87 pacientes (20,1%) dos internados. Nestes pacientes o percentual de óbitos foi alto com 43,67% (n=38).

A HAS também poderá ser observada em concomitância a outros fatores de risco (Tabela 3), sendo o diabetes mellitus a mais frequente observação sendo observada em 53 pacientes e destes, vieram a óbito 66% deles. Mas em todas as associações, ocorreu um aumento da mortalidade na população, quando comparadas com as doenças isoladamente. Além disso, a idade revela-se um importante fator associado a esta mortalidade.

Tabela 3 – Comorbidades associado a HAS (n=265)

Fatores de Risco	Nº de indivíduos	Desfecho	Nº de indivíduos (%)	Idade média
HAS+ Diabetes Mellitus	53	Óbito	35 (66,03%)	65,22
		Alta	18 (33,96%)	60,44
HAS+ Obesidade	34	Óbito	17 (50%)	61,64
		Alta	17 (50%)	54,17
HAS+ DCV	15	Óbito	8 (53,3%)	77,5
		Alta	7 (46,7%)	63,28
HAS+ DPOC	12	Óbito	8 (66,66%)	74,0
		Alta	4 (33,33%)	64,0

Os resultados foram expressos como valor absoluto (valor relativo) e média de idade.

DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo regional fornece uma descrição das características clínicas dos pacientes internados na UTI por SARS-Cov-2 em uma cidade da Serra Catarinense e destaca que os fatores de riscos modificáveis e não modificáveis associados aos números de óbitos na UTI, tempo de internamento hospitalar e na UTI foram significativos.

Nesta presente pesquisa, não houve diferenças significativas entre os pacientes internados quanto ao sexo e ao desfecho, 57% dos pacientes eram do sexo masculino e 43% do sexo feminino. A fatalidade relacionada à infecção por COVID-19 associada ao sexo revelou uma predominância no número de mortes entre os homens quando comparados com mulheres (NIELSEN *et al.*, 2021). Esta prevalência de mortalidade no sexo masculino foi observada em 63 países (GELDSETZER *et al.*, 2022) e aumentou com a elevação da idade (NIESSEN *et al.*, 2022).

No entanto, Doerre e Doblhammer (2022) evidenciaram que maiores riscos de infecção pela COVID entre as mulheres do que os homens em idade ativa. Ressalta-se que ao investigar as diferenças de sexo na mortalidade por COVID-19 ou qualquer outra infecção, é importante reconhecer que as mortes relatadas associadas à infecção podem ser tendenciosas, uma vez que outros fatores de risco precisam ser excluídos para a investigação exclusiva do sexo.

O envelhecimento revelou-se um fator de risco importante nos pacientes, uma vez que foi observado um aumento da mortalidade com o aumento da idade. Os pacientes idosos tendem

a ter uma resposta imune mais vulnerável sendo mais propensos ao SARS-CoV-2. A imunosenescência e a inflamação são características do sistema imunológico envelhecido dificultando a capacidade de lutar contra o aumento das citocinas pró-inflamatórias, levando a complicações e morte (BAJAJ, 2021), que poderia ser potencializados pela presença de doenças preexistentes, desfechos mais graves e piora do quadro durante a infecção, necessitando mais frequentemente de admissão na UTI (HENKENS *et al.*, 2022).

Para Bonanad e colaboradores (2020), a mortalidade representa menos de 1% dos casos em pacientes abaixo e com 50 anos, e o risco de mortalidade revela-se significativamente elevado em pacientes entre 60-69 quando comparados com grupos entre 50-59 anos. Assim, os dados encontrados na presente investigação corroboram com os autores, onde a mortalidade eleva-se a partir dos 60 anos na população investigada podendo chegar a 82,35% de óbitos entre as faixas etárias de 80-89 anos.

Para Busseto e colegas (2020), o sexo e a idade são fortes fatores de risco, sendo o grupo com idade de 70,5 anos fortemente atingido pela mortalidade. Além disso, os pesquisadores citam que as principais comorbidades encontradas nos pacientes internados foram HAS 64%, DCV 31,5%, obesidade 31,5% e DM2 30%. Assim como essa pesquisa, a hipertensão apresentou 61,20% dos pacientes internados em UTI. A HAS também impactou na mortalidade em UTI, com prevalência de 38% entre os óbitos (GRASSELLI *et al.*, 2020).

O mesmo padrão foi observado em um Hospital Universitário do Distrito Federal, onde 50% dos internados em UTI apresentavam HAS, 40% DM2, 36% insuficiência renal e 28% obesidade (SANTOS *et al.*, 2021). Assim, ter uma comorbidade aumentou 78% a probabilidade de vir a óbito e apresentar múltiplas comorbidades aumentou essa probabilidade 3,6 vezes em comparação a não ter nenhum fator prévio associado (MASCARELLO *et al.*, 2021). A presença de múltiplas comorbidades também foi associada a um maior tempo de recuperação, gravidade e hospitalização (GANGULI, 2022).

Tanto para Richardson *et al* (2020), em pesquisa com 5700 pacientes hospitalizados em Nova York, quanto para Simonnet *et al.*, 2020, em um estudo realizado na França quanto para Ge e colaboradores (2021), as comorbidades são constantemente observadas nos pacientes em UTI e aumentam o risco de morte. Nestes trabalhos a hipertensão, a obesidade e o diabetes são frequentemente encontrados nos pacientes. Além disso, a dislipidemia era relevante nos achados.

Em revisão sistemática e de meta-análise, a dislipidemia aumenta a mortalidade e a gravidade da COVID-19 em associação mais forte em pacientes com idade avançada, sexo

masculino e que apresentaram HAS (ATMOSUDIGDO *et al.*, 2021). Os motivos para maior mortalidade envolvendo dislipidemia pode ser o aumento das citocinas e quimiocinas e da ativação do inflamassoma de origem do acúmulo de LDL (HARIYANTO; KURNIAWAN, 2021). Para Liu *et al.*, 2021, a dislipidemia foi associada à gravidade da COVID-19 com risco de morte aumentado em 2,13 vezes quando feito comparação com pacientes sem dislipidemia. Neste estudo, a dislipidemia não se mostrou relevante na população investigada e não impactou na mortalidade.

As características dos 113 óbitos em pesquisa em Wuhan (China), corroboram com os estudos anteriores, idade média de 68 anos, prevalência do sexo masculino 73%, HAS como comorbidade mais frequente 48% seguido de DM2 21% e DCV 14% (CHEN *et al.*, 2020).

Estudo com pacientes internados na UTI com SARS-CoV-2 na Árabia Saudita apresentaram 34% de óbitos. O número de dias em UTI foi em média 6 dias e de hospitalização 10 dias (OTAIBY *et al.*, 2022). Os pacientes com apenas uma comorbidade eram de 24% enquanto três ou mais comorbidades eram 25% da população estudada, com prevalência de DM2 48% seguido de HAS 44% e a faixa etária com maiores números de casos foi entre 55-64 anos com a média de 59,5 anos dos infectados por SARS-CoV-2 (OTAIBY *et al.*, 2022). Os dados sobre comorbidades preexistentes destes estudos em pacientes com SARS-CoV-2 foram semelhantes com os relatados de outros países.

Na Índia, o estudo de Koya e colegas revelou que nos pacientes, aqueles com menção específica do tipo de comorbidade 71% tinham múltiplas comorbidades sendo as mais comuns DM2 66%, HAS 54% e DAC 18%. As comorbidades aumentaram com a idade e 60% daqueles com 60 anos ou mais tinham pelo menos uma comorbidade em comparação com 6% daqueles com 40 anos ou menos (KOYA *et al.*, 2021).

Na presente pesquisa, o paciente mais novo a vir a óbito (28 anos) apresentava HAS e obesidade como comorbidades associadas a infecção por COVID-19, em contrapartida, o paciente mais novo a vir a óbito neste mesmo estudo e sem comorbidades tinha 10 anos a mais (38 anos). Assim, esta pesquisa fortalece o efeito das comorbidades no desfecho do paciente, diminuindo a faixa etária de óbito entre os infectados.

Outro ponto importante observado nesta pesquisa é o reduzido número de tabagistas (4,2%) entre os pacientes em UTI e um número reduzido de óbitos. Esta mesma constatação foi realizada por Gao *et al.* (2022) onde o tabagismo nos pacientes internados em UTI estava associado a um risco reduzido de SARS-CoV-19 grave. Um estudo francês relatou que os fumantes ativos tinham um menor risco à infecção por SARS-CoV-2 (CHANGEUX *et al.*,

2020). Há relato de baixa prevalência de fumantes ativos entre pacientes hospitalizados infectados por SARS-Cov-2 (FARSALINOS *et al.*, 2020) e a diminuição nas chances de morte em grupos expostos ao tabagismo foi enfatizada nos trabalhos de Tolaj *et al.* (2021).

Já para Kashyap *et al.* (2020), os resultados das metanálises epidemiológicas mostrou que o tabagismo ativo está significativamente ligado ao risco de maior gravidade de infectados por SARS-CoV-2, tanto para fumantes quanto para ex-fumantes (REDDY *et al.*, 2020), podendo estar ligado à progressão negativa e aos divergentes resultados da doença.

Para Farsalinos *et al.*, 2020 e Guan *et al.*, 2020 foi sugerido que a DPOC ou o tabagismo poderiam ter efeito protetor contra a contrair COVID-19 pelo fato que os casos de pacientes infectados com DPOC e fumantes ativos tenham apresentado uma prevalência menor do que se esperava. Existem mecanismos biológicos que favorecem os pacientes com DPOC sejam mais suscetíveis à aquisição de infecções virais e às consequências fisiopatológicas da infecção por SAR-CoV-19, incluindo microtrombose e infecção bacteriana secundária (SINGH; MATHIOUDAKIS; HIGHAM, 2022). A identificação desses preditores pode ajudar a fornecer intervenções médicas apropriadas e melhorias nos cuidados clínicos dos pacientes durante e após o SARS-CoV-2

A maioria das pessoas infectadas com SARS-CoV-2 reestabelece sua saúde totalmente, apesar de algumas apresentar sintomas de longo prazo que podem persistir além de 35 semanas (DAVIS *et al.*, 2021). Entre os infectados, as comorbidades pré-existentes, como asma, DM1, HAS e depressão, foram associadas a condição pós-COVID de maior duração (MURRAY *et al.*, 2022). Mas entre os pacientes que mais sofrem os impactos deletérios da infecção, estão aqueles que necessitaram de internação hospitalar e/ou terapia intensiva e geralmente este grupo sofria de alguma condição pré-existente (GREENHALGH *et al.*, 2022) .

Assim, este estudo revela o importante papel do envelhecimento no grupo estudado, com impacto significativo na mortalidade dos pacientes, também se ressalta o papel importante dos distúrbios metabólicos principalmente da HAS na gravidade e desfecho da infecção e exalta o paradoxo do tabagismo observado nesta amostra, com redução no número de internados graves.

CONCLUSÃO

A influência das comorbidades nos desfechos da COVID-19 tem sido destacada desde os primeiros achados da pandemia. A causalidade e implicações clínicas tem sido um desafio

devido à infinidade de fatores de riscos e complicações individuais de cada paciente. Comorbidades específicas e associações de multimorbidade podem exacerbar esses desfechos ou reduzir a chance de o paciente vir a óbito. Nesta pesquisa, o impacto de comorbidades específicas e multimorbidade em pacientes internados na UTI com COVID_19 na Serra Catarinense apontam o aumento de piores desfechos. Pesquisas contínuas sobre os mecanismos de interações das DCNT e COVID-19 será crucial para melhor abordagem terapêutica, menor números de óbitos e contínuo tratamento pós-covid-19. É provável que o efeito significativo das comorbidades persistam com sequelas pós-covid-19, sendo uma possibilidade de melhoria e de continuação para futuras pesquisas.

5 REFERÊNCIAS

ABATE, B. B.; KASSIE, A. M.; KASSAW, M. W.; ARAGIE, T. G.; MASRESHA, S. A. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal Open**, [S. l.], v. 10, n. 10, 2020. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040129.

ABU-FARHA, M.; AL-MULLA, F.; THANARAJ, T. A.; KAVALAKATT, S.; ALI, H.; ABDUL GHANI, M.; ABUBAKER, J. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 11, n. December, p. 1–11, 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576818.

ALGHAMDI S. A.; ALAHMARI A, S.; BAJARI S. K.; ALZHRANI, T. H. M.; ALSUBHI, N. H.; ALOLAH, A. A.; ALOTAIBI, M.; ALHYEK, A. A.; ALMOHMMADI, G.T.; ALMOHA, W. Smoking and severity of COVID-19 infection: A short systematic review and meta-analysis. **Ann Medical Health Science Research**, v. 10, p. 1083–1088, 2020.

AL-OTAIBY, M.; ALMUTAIRI, K. M.; VINLUAN, J. M.; AL SERAIHI, A.; ALONAZI, W. B.; QAHTANI, M. H.; ALJERI, T.; ALHUMUD, M. A.; ALOBAIDI, N.; ALHURISHI, S. A. Demographic Characteristics, Comorbidities, and Length of Stay of COVID-19 Patients Admitted Into Intensive Care Units in Saudi Arabia: A Nationwide Retrospective Study. **Frontiers Medicine**, v. 9, p. 893954, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.893954

ANDERSEN, K. G.; RAMBAUT, A.; LIPKIN, W. I.; HOLMES, E. C.; GARRY, R. F. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 450–452, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9.

ANDRADE SILVA, M.; DA SILVA, A. R. P. A.; DO AMARAL, M. A.; FRAGAS, M. G.; CÂMARA, N. O. S. Metabolic Alterations in SARS-CoV-2 Infection and Its Implication in Kidney Dysfunction. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 12, n. February, 2021. DOI: 10.3389/fphys.2021.624698.

APICELLA, M.; CAMPOPIANO, M. C.; MANTUANO, M.; MAZONI, L.; COPPELLI, A.; DEL PRATO, S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [S. l.], v. 8, n. 9, p. 782–792, 2020. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.

ATKINSON, M. A.; POWERS, A. C. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 328–329, 2021. DOI: 10.1016/s2213-8587(21)00087-5.

ATMOSUDIGDO I. S.; LIM, M. A, RADI, B.; *et al.* A dislipidemia aumenta o risco de COVID-19 grave: uma revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão. **Clin Med Insights Diabetes Endocrinol.** 2021. DOI:10.1177/1179551421990675

BAJAJ, V.; GADI, N.; SPIHLMAN, A. P.; WU, S. C.; CHOI, C. H.; MOULTON, V. R. Envelhecimento, Imunidade e Covid-19: Como a Idade Influencia a Resposta Imunológica do

Hospedeiro às Infecções por Coronavírus? **Front Physiol.**, v. 11, 2021. DOI: 10.3389/fphys.2020.571416

BAJGAIN, K. T.; BADAL, S.; BAJGAIN, B. B.; SANTANA, M. J. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 238–246, 2021. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.213.

BAKER J. K. N.; ABROMS, L. C.; BERG, C. J. The Impact of Tobacco Use on COVID-19 Outcomes: A Systematic Review. **Journal of Smoking Cessation**, 2022.

BAR-ON, Y. M.; FLAMHOLZ, A. V. I.; PHILLIPS, R.; MILO, R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. **eLife**, [S. l.], v. 9, n. e57309, p. 1–15, 2020. DOI: 10.7326/M20-1190.

BARONE, M. T. U.; *et al.* The impact of COVID-19 on people with diabetes in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 166, 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108304.

BLEICH, S. N.; ARD, J. D. COVID-19, Obesity, and Structural Racism: Understanding the Past and Identifying Solutions for the Future. **Cell Metabolism**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 234–241, 2021. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.010.

BONANAD, C.; GARCÍA-BLAS, S.; TARAZONA-SANTABALBINA, F.; SANCHIS, J.; BERTOMEU-GONZÁLEZ, V.; FÁCILA, L.; ARIZA, A.; NÚÑEZ, J.; CORDERO, A.. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S. l.], v. 21, n. 7, p. 915–918, 2020. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.045.

BOOTH, A.; REED, A. B.; PONZO, S.; YASSAEE, A.; ARAL, M.; PLANS, D.; LABRIQUE, A.; MOHAN, D. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 16, n. 3 March, p. 1–30, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0247461.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2019** : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BUSETTO, L.; BETTINI, S.; FABRIS, R.; *et al.*: Obesidade e COVID-19: Uma Instantâneo Italiano. **Obesity** (Primavera de Prata), v. 28, n. 9, p. 1600–1605, 2020.

BWIRE, G. M. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? **SN Comprehensive Clinical Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 7, p. 874–876, 2020. DOI: 10.1007/s42399-020-00341-w.

CAI, H. Correspondence Sex difference and smoking predisposition Smoking or Vaping May Increase the Risk of a Severe Coronavirus Infection. **Elsevier**, [S. l.], v. 2600, n. 20, p. 19–20, 2020. DOI: 10.1111/all.14238.Yang.

CDC WEEKLY, C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. **China CDC Weekly**, [S. l.], v. 2, n. 8, p. 113–122, 2020. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032.

CHANGEUX, J. P.; AMOURA, Z.; REY, F.A.; MIYARA, M. Uma hipótese nicotínica para a Covid-19 com implicações preventivas e terapêuticas. **C R Biol**, p. 343:33–9, 2020.

CHEN; *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [S. l.], v. 92, p. 6–10, 2019. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.

CLARK, C. E.; MCDONAGH, S. T. J.; MCMANUS, R. J.; MARTIN, U. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. **Journal of Human Hypertension**, [S. l.], p. 304–307, 2021. DOI: 10.1038/s41371-020-00451-x.

CLERKIN, K. J.; *et al.* COVID-19 and Cardiovascular Disease. **Circulation**, [S. l.], v. 2019, p. 1648–1655, 2020. DOI: 10.1161/circulationaha.120.046941.

CORRAO, S.; PINELLI, K.; VACCA, M.; RASPANTI, M.; ARGANO, C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 12, n. March, p. 1–10, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.609470.

CHIRINOS, J. A.; RIETZSCHEL, E. R.; SHIVA-KUMAR, P.; DE BUYZERE, M. L.; ZAMANI, P.; CLAESSENS, T.; *et al.* A elastância arterial eficaz é insensível à carga arterial pulsátil. **Hipertensão** **64**, 1022–1031, 2014. DOI: 10.1161/hypertensionaha.114.03696

CUMMINGS, M. J.; BALDWIN, M. R.; ABRAMS, D.; *et al.*: Epidemiologia, curso clínico e resultados de adultos gravemente doentes com COVID-19 na cidade de Nova York: um estudo de coorte prospectivo. **Lancet**, p. 1763–1770, 2020. 10.1016/S0140-6736(20)31189-2

DARDANO, A.; DEL PRATO, S. Metformin: an inexpensive and effective treatment in people with diabetes and COVID-19? **The Lancet Healthy Longevity**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. e6–e7, 2021. DOI: 10.1016/S2666-7568(20)30047-7.

DAVIS, H. E.; ASSAF, G. S.; MCCORKELL, L.; WEIH, L. R. J.; RE'EM, Y.; REDFIELD, S.; AUSTIN, J. P.; AKRAMI, A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **EClinicalMedicine**, 2021. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.

DE ALMEIDA-PITITTO, B.; DUALIB, P. M.; ZAJDENVERG, L.; DANTAS, J. R.; DE SOUZA, F. D.; RODACKI, M.; BERTOLUCI, M. C. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis.

Diabetology and Metabolic Syndrome, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–12, 2020. DOI: 10.1186/s13098-020-00586-4.

DE LORENZO, A.; GRATTERI, S.; GUALTIERI, P.; CAMMARANO, A.; BERTUCCI, P.; DI RENZO, L. Why primary obesity is a disease? **Journal of Translational Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–13, 2019. DOI: 10.1186/s12967-019-1919-y.

DE LUSIGNAN, S.; *et al.* Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 9, p. 1034–1042, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6.

DE SOUZA, W. M.; *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 856–865, 2020. DOI: 10.1038/s41562-020-0928-4.

DHINDSA, S.; ZHANG, N.; MCPHAUL, M. J.; WU, Z.; GHOSHAL, A. K.; ERLICH, E. C.; MANI, K.; RANDOLPH, G. J.; EDWARDS, J. R.; MUDD, P. A.; DIWAN, A. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. **JAMA Netw Open**, v. 3;4, n. 5, p. e2111398, 2021. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.

DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA - DIVE. Documento referente aos dados das Gerências e Núcleos da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de SC. **Governo do Estado de Santa Catarina**, [S. l.], p. 1–90, 2018.

DOERRE, A.; DOBLHAMMER, G. The influence of gender on COVID-19 infections and mortality in Germany: Insights from age- and gender-specific modeling of contact rates, infections, and deaths in the early phase of the pandemic. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 17, n. 5 May, p. 1–20, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0268119.

DU, Y.; ZHOU, N.; ZHA, W.; LV, Y. **Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19** . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . [S. l.], n. January, 2020.

FARSALINOS, K.; ANGELOPOULOU, A.; ALEXANDRIS, N.; POULAS, K. COVID-19 e o sistema colinérgico nicotínico. **Eur Respir J.**, v. 56, p. 1589–1596, 2020.

FARSALINOS, K.; BARBOUNI, A.; POULAS, K.; POLOSA, R.; CAPONNETTO, P.; NIAURA, R. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**. 2020;11. DOI:10.1177/2040622320935765

GANGULI, S.; HOWLADER, S.; DEY, K.; *et al.* Associação de comorbidades com a gravidade da COVID-19 e hospitalização: Um estudo entre os indivíduos recuperados em Bangladesh. **Int J Health Sci (Qassim)**, v. 16, n. 4, p. 30-45, 2022.

GALMÉS, S.; SERRA, F.; PALOU, A. Current state of evidence: Influence of nutritional and

nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 1–33, 2020. DOI: 10.3390/nu12092738.

GAO, M.; AVEYARD, P.; LINDSON, N.; *et al.* Associação entre tabagismo, uso de cigarro eletrônico e COVID-19 grave: um estudo de coorte. **Int J Epidemiol.**, v. 51, n. 4, p. 1062-1072, 2022. DOI:10.1093/ije/dyac028

GE, E.; LI, Y.; WU, S.; CANDIDO, E.; WEI, X. Associação de comorbidades pré-existentes com mortalidade e gravidade da doença entre 167.500 indivíduos com COVID-19 no Canadá: Um estudo de coorte de base populacional. **PLoS One**, v. 16, n. 10, p. e0258154, 2021. DOI:10.1371/journal.pone.0258154

GELDSETZER, P.; MUKAMA, T.; JAWAD, N. K.; RIFFE, T.; ROGERS, A.; SUDHARSANAN, N. Diferenças de sexo na taxa de mortalidade por doença por coronavírus em 2019 em comparação com outras causas de morte: uma análise de dados de toda a população de 63 países. **Eur J Epidemiol.**, v. 37, n. 8, p. 797-806, 2022. DOI:10.1007/s10654-022-00866-5

GENTILE, S.; STROLLO, F.; CERIELLO, A. COVID-19 infection in Italian people with diabetes: Lessons learned for our future (an experience to be used). **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 162, p. 108137, 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108137.

GHEBLAWI, M.; WANG, K.; VIVEIROS, A.; NGUYEN, Q.; ZHONG, J. C.; TURNER, A. J.; RAIZADA, M. K.; GRANT, M. B.; OUDIT, G. Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circulation Research**, [S. l.], p. 1456–1474, 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

GHEBLAWI, M.; WANG, K.; VIVEIROS, A.; NGUYEN, Q.; ZHONG, J. C.; TURNER, A. J.; RAIZADA, M. K.; GRANT, M. B.; OUDIT, G. Y. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circ Res.**, v. 126, p. 1456–1474, 2022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015

GIAGULLI, V. A.; GUASTAMACCHIA, E.; MAGRONE, T.; JIRILLO, E.; LISCO, G.; DE PERGOLA, G.; TRIGGIANI, V. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? **Andrology**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 53–64, 2021. DOI: 10.1111/andr.12836.

GIORDANO, G.; BLANCHINI, F.; BRUNO, R.; COLANERI, P.; DI FILIPPO, A.; DI MATTEO, A.; COLANERI, M. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. [s.l.] : **Springer US**, 2020. v. 26 DOI: 10.1038/s41591-020-0883-7.

GONG, Y.; QIN, S.; DAI, L.; *et al.* The glycosylation in SARS-CoV-2 and its receptor ACE2. **Sig Transduct Target Ther**, v. 6, p. 396, 2021. DOI: 10.1038/s41392-021-00809-8 .

GOVERNO DO ESTADO DE SANTA CATARINA. **Boletim Epidemiológico Coronavirus**. [S. l.], 2021. Disponível em: <http://www.coronavirus.sc.gov.br>.

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574–1581, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.5394

GREENHALGH, T.; SIVAN, M.; DELANEY, B.; EVANS, R.; MILNE, R. Long covid—an update for primary care **British Medical Journal**, v. 378, p. e072117, 2022. DOI:10.1136/bmj-2022-072117

GÜLSEN, A.; YIGITBAS, B. A.; USLU, B.; DRÖMANN, D.; KILINC, O. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: systematic review and meta-analysis. **Pulmonary Medicine**, v. 1, p. 7590207, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7590207>

GUAN, W. J.; NI, Z. Y.; HU, Y.; *et al.* Características clínicas da doença do coronavírus 2019 na China. **England Journal Medicine**, v. 382, p. 1708–1720, 2020.

GUO, Y-R.; CAO, Q-D.; HONG, Z-S.; TAN, Y-Y.; CHEN, S-D.; JIN, H-J.; TAN, K-S.; WANG, D-Y.; YAN, Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [S. l.], v. 7, n. 11, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa396.

HARIYANTO, T. I.; KURNIAWAN, A. A dislipidemia está associada à infecção grave da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). **Diabetes Metab Syndr**, v. 14, n. 5, p. 1463-1465, 2020. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.054

HE, X.; LAU, E. H. Y.; WU, P.; *et al.* Dinâmica temporal no derramamento viral e transmissibilidade da COVID-19. **Nat Med.**, v. 26, n. 5, p. 672-675, 2020. DOI:10.1038/s41591-020-0869-5PubMed

HENDREN, N. S.; DRAZNER, M. H.; BOZKURT, B.; E COOPER, L. T. JR. Descrição e tratamento proposto da síndrome cardiovascular aguda da COVID-19. **Circulation** 141, 1903–1914, 2020. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047349

HENKENS, M. T. H. M.; RAAFS, A. G.; VERDONSCHOT, J. A. J.; *et al.* A idade é o principal determinante da mortalidade hospitalar relacionada à COVID-19 com impacto mínimo de comorbidades pré-existentes, um estudo de coorte retrospectivo. **BMC Geriatr.**, v. 22, p. 184, 2022. DOI: doi.org/10.1186/s12877-021-02673-1

HESSAMI, A.; *et al.* Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, [S. l.], n. October, p. S0735-6757(20)30908–6, 2020.

HIKMET, F.; MÉAR, L.; EDVINSSON, Å.; MICKE, P.; UHLÉN, M.; LINDSKOG, C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. **Molecular Systems Biology**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 1–16, 2020. DOI: 10.15252/msb.20209610.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.

HUANG, C.; *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

HUANG, Y.; YANG, C.; XU, X. F.; XU, W.; LIU, S. W. **Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19** *Acta Pharmacologica Sinica* Springer US, , 2020. b. DOI: 10.1038/s41401-020-0485-4.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Cidades**. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>

ILJA, L.; KRUGLIKOV, P. E. S. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. **Obesity**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 1187–1190, 2020. DOI: 10.1002/oby.22856.The.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas International Diabetes Federation Diabetes Atlas, Ninth Edition**. [s.l.: s.n.].

JAKLEVIC, M. C. COVID-19 and the “Lost Year” for Smokers Trying to Quit. **Jama**, [S. l.], v. 325, n. 19, p. 1929–1930, 2021. DOI: 10.1001/jama.2021.5601.

KAI, H.; KAI, M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. **Hypertension Research**, [S. l.], v. 43, n. 7, p. 648–654, 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.

KASHYAP, V. K.; DHASMANA, A.; MASSEY, A.; KOTNALA, S.; ZAFAR, N.; JAGGI, M.; YALLAPU, M. M.; CHAUHAN, S.C. Fumar e COVID-19: Adicionando Combustível à Chama. **Int. J. Mol. Sci.**, p. 6581, 2020. DOI: [org/10.3390/ijms21186581](https://doi.org/10.3390/ijms21186581)

KASS, D. A.; DUGGAL, P.; CINGOLANI, O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10236, p. 1544–1545, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31024-2.

KLEIN, S. L.; *et al.* Opinion: sex inclusion in basic research drives discovery. **Proc. Natl Acad. Sci. USA** 112, p. 5257–5258, 2015.

KOYA, S. F.; EBRAHIM, S. H.; BHAT, L. D.; *et al.* COVID-19 e Comorbidades: Auditoria de 2.000 mortes por COVID-19 na Índia. **J Epidemiol Glob Health.**, v. 11, n. 2, p. 230-232, 2021. DOI:10.2991/jegh.k.210303.001

KRUGER, A. R.; VIER, C. DA V.; SAUTE, A. A. B. Q.; KREUTZ, D. N. M.; KUNST, L.; MILTERSTEINER, D. DA R.; MARRONE, L. C. P.; MARTINS, M. I. M. . Epidemiological profile of patients with COVID-19 in the ICU of a Reference Hospital in the South of Brazil: age as a risk factor for a worse outcome. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. e57611225672, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.25672.

LAKBAR, I.; LUQUE-PAZ, D.; MEGE, J. L.; EINAV, S.; LEONE, M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 11 November, p. 1–15, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0241827.

LAZARUS, G.; AUDREY, J.; WANGSAPUTRA, V. K.; TAMARA, A.; TAHAPARY, D. L. High admission blood glucose independently predicts poor prognosis in COVID-19 patients: A systematic review and dose-response meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 171, p. 108561, 2021. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108561.

LEÓN-PEDROZA, J. I.; RODRÍGUEZ-CORTÉS, O.; FLORES-MEJÍA, R. **Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ' s public news and information website** . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. [S. l.], n. January, 2020.

LI, J.; *et al.* Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. **American Journal of Infection Control**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 82–89, 2021. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.

LIM, S.; BAE, J. H.; KWON, H. S.; *et al.* COVID-19 e diabetes mellitus: da fisiopatologia ao manejo clínico. **Nat Rev Endocrinol**, v. 17, p. 11-30, 2021. DOI:10.1038/s41574-020-00435-4

LIU, Y.; PAN, Y.; YIN, Y.; *et al.* Associação da dislipidemia com a gravidade e mortalidade da doença do coronavírus 2019 (COVID-19): uma meta-análise. **Virol J.**, v. 18, p. 157, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01604-1>

MAIPAS, S.; PANAYIOTIDES, I. G.; TSIODRAS, S.; KAVANTZAS, N. COVID-19 Pandemic and Environmental Health: Effects and the Immediate Need for a Concise Risk Analysis. **Environmental Health Insights**, [S. l.], v. 15, p. 117863022199635, 2021. DOI: 10.1177/1178630221996352.

MAJEED, J.; AJMERA, P.; GOYAL, R. K. Delineando características clínicas e comorbidades entre 206 pacientes falecidos por COVID-19 na Índia: significância emergente da desarranjo do sistema de renina e angiotensina. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 167, p. 108349, 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108349. Epub 2020 23 de julho.

MASCARELLO, K. C.; *et al.* Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 30, n. 3, 2021. DOI.org/10.1590/s1679-49742021000300004.

MEHRA, M. R.; DESAI, S. S.; KUY, S.; HENRY, T. D.; PATEL, A. N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 25, p. e102, 2020. DOI: 10.1056/nejmoa2007621.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension Katherine. **Physiology & behavior**, [S. l.], v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.The.

MOHAMMAD, S.; AZIZ, R.; AL MAHRI, S.; MALIK, S. S.; HAJI, E.; KHAN, A. H.;

KHATLANI, T. S.; BOUCHAMA, A. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? **Immunity and Ageing**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–10, 2021. DOI: 10.1186/s12979-020-00212-x.

MORRIS, D. H.; ROSSINE, F. W.; PLOTKIN, J. B.; LEVIN, S. A. Optimal, near-optimal, and robust epidemic control. **arXiv**, [S. l.], n. 2021, p. 1-8, 2020. DOI: 10.31219/osf.io/9gr7q.

MUKHERJEE, S.; PAHAN, K. Is COVID-19 Gender-sensitive? [S. l.], p. 38–47, 2021.

MURRAY.; *et al.* Post-COVID-19 condition 3 months after hospitalisation with SARS-CoV-2 in South Africa: a prospective cohort study. **The Lancet Global Health**, v. 10, Issue 9, p. e1247- e1256, 2022 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00286-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00286-8)

MUSCOGIURI, G.; PUGLIESE, G.; BARREA, L.; SAVASTANO, S.; COLAO, A. Commentary: Obesity: The “Achilles heel” for COVID-19? **Metabolism: clinical and experimental**, [S. l.], v. 108, p.154251, 2020.

NIELSEN, J.; NØRGAARD, S. K.; LANZIERI, G.; VESTERGAARD, L. S.; MOELBAK, K. Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-00213-w.

NIESSEN, A.; TEIRLINCK, A. C.; MCDONALD, S. A.; *et al.* Diferenças de sexo na mortalidade por COVID-19 na Holanda. **Infecção**, v. 50, p. 709-717, 2022. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01744-0>

NISHIGA, M.; WANG, D. W.; HAN, Y.; LEWIS, D. B.; WU, J. C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. **Nature Reviews Cardiology**, [S. l.], v. 17, n. 9, p. 543–558, 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9.

NORIS, M.; BENIGNI, A.; REMUZZI, G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. **Kidney International**, [S. l.], v. 98, n. 2, p. 314–322, 2020. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.013.

OLUFEMI, E. Post-COVID-19 condition: current evidence and unanswered questions. **The Lancet Global Health**, v. 10, Issue 9, p. e1210- e1211, 2022 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00323-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00323-0)

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD - OPS. **La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>.

PALEIRON, N.; MAYET, A.; MARBAC, V.; PERISSE, A.; BARAZZUTTI, H.; BROCCQ, F. X.; JANVIER, F.; DAUTZENBERG, B.; BYLICKI, O. Impact of Tobacco Smoking on the Risk of COVID-19: A Large Scale Retrospective Cohort Study. **Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 1398–1404, 2021. DOI: 10.1093/ntr/ntab004.

PECKHAM, H.; DE GRUIJTER, N. M.; RAINE, C.; RADZISZEWSKA, A.; CIURTIN, C.; WEDDERBURN, L. R.; ROSSER, E. C.; WEBB, K.; DEAKIN, C. T. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. **Nature Communications**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–10, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-19741-6.

POPKIN, B. M.; *et al.* Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity Reviews**, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 1–17, 2020. DOI: 10.1111/obr.13128.

POZZILLI, P.; LENZI, A. Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [S. l.], v. 108, p. 154252, 2020. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154252.

REDDY, R. K.; CHARLES, W. N.; SKLAVOUNOS, A.; DUTT, A.; SEED, P. T.; KHAJURIA, A. O efeito do tabagismo na gravidade da COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise. **J Med Virol.**; p. 1-12, 2020. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7436545/>

RESENDE, P. C.; *et al.* A potential sars-cov-2 variant of interest (Voi) harboring mutation e484k in the spike protein was identified within lineage b.1.1.33 circulating in Brazil. **Viruses**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 1–7, 2021. DOI: 10.3390/v13050724.

RICHARDSON, S.; *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.

RITTER, A.; KREIS, N. N.; LOUWEN, F.; YUAN, J. Obesity and covid-19: Molecular mechanisms linking both pandemics. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 21, n. 16, p. 1–27, 2020. DOI: 10.3390/ijms21165793.

SABINO, E. C.; *et al.* Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **The Lancet**, [S. l.], v. 397, n. 10273, p. 452–455, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.

SAEEDI, P.; SALPEA, P.; KARURANGA, S.; PETERSOHN, I. MALANDA, B.; GREGG, E. W.; UNWIN, N.; WILD, S. H.; WILLIAMS, R. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 162, p. 108086, 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108086.

SAHA, S.; AL-RIFAI, R. H.; SAHA, S. Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, [S. l.], 2021. DOI: 10.1007/s40200-021-00779-2.

SANTOS, P. S. A.; MATEUS, S. R. M.; SILVA, M. F. DE O.; FIGUEIREDO, P. T. DE S.; CAMPOLINO, R. G. Perfil epidemiológico da mortalidade de pacientes internados por Covid-19 na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário / Epidemiological profile of mortality of patients hospitalized for Covid-19 in the intensive care unit of a

university hospital. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 45981–45992, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29466>

SCULLY, E. P.; HAVERFIELD, J.; URSIN, R. L.; TANNENBAUM, C.; KLEIN, S. L. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 442–447, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.

SECRETARIA ESTADUAIS DE SAÚDE. **Coronavírus Brasil** Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 17 jun. 2021.

SHARMA, A.; TIWARI, S.; KANTI, M.; LOUIS, J. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. **Science**, [S. l.], v. 56, n. 2, p. 1–14, 2020.

SHIBATA, S.; *et al.* Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. **Hypertension Research**, [S. l.], v. 43, n. 10, p. 1028–1046, 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0.

SIMONNET, A.; CHETBOUN, M.; POISSY, J.; *et al.* Alta Prevalência de Obesidade na Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) Requer Ventilação Mecânica Invasiva [a correção publicada aparece em Obesidade (Silver Spring)]. **Obesidade**, (Primavera de Prata), v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020. DOI:10.1002/oby.22831

SINGH, D.; MATHIOUDAKIS, A. G.; HIGHAM, A. Doença pulmonar obstrutiva crônica e COVID-19: inter-relações. **Curr Opin Pulm Med.**, v. 28, n. 2, p. 76-83, 2022. DOI:10.1097/MCP.0000000000000834.

SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes Rendus - Biologies**, [S. l.], v. 340, n. 2, p. 87–108, 2017. DOI: 10.1016/j.crv.2016.11.007.

SISTEMA DE VIGILÂNCIA ALIMENTAR E NUTRICIONAL. **SISVAN**. [s.d.]. Disponível em: <http://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index>. Acesso em: 8 set. 2020.

STEFAN, N.; BIRKENFELD, A. L.; SCHULZE, M. B.; LUDWIG, D. S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 341–342, 2020. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6.

TADIC, M.; CUSPIDI, C. The influence of diabetes and hypertension on outcome in COVID-19 patients: Do we mix apples and oranges? **Journal of Clinical Hypertension**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 235–237, 2021. DOI: 10.1111/jch.14145.

TADIC, M.; SAEED, S.; GRASSI, G.; TADDEI, S.; MANCIA, G.; CUSPIDI, C. Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, [S. l.], v. 8, n. February, p. 6–11, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.639222.

TAKAHASHI, T.; *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19

disease outcomes. **Nature**, [S. l.], v. 588, n. 7837, p. 315–320, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2700-3.

TAN, E.; SONG, J.; DEANE, A. M.; PLUMMER, M. P. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. **Chest**, [S. l.], v. 159, n. 2, p. 524–536, 2021. DOI: 10.1016/j.chest.2020.10.014.

YANEZ, N. D.; WEISS, N. S.; ROMAND, J. A.; *et al.* COVID-19 mortality risk for older men and women. **BMC Public Health**, v. 20, p. 1742, 2020. DOI: org/10.1186/s12889-020-09826-8

TAVARES, C. A. M.; BAILEY, M. A.; GIRARDI, A. C. C. Biological Context Linking Hypertension and Higher Risk for COVID-19 Severity. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 11, n. December 2019, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.599729.

THAKUR, B.; DUBEY, P.; BENITEZ, J.; TORRES, J. P.; REDDY, S. OPEN A systematic review and meta - analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID - 19. **Scientific Reports**, [S. l.], p. 1–13, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-88130-w.

TOLAJ, I.; BAFTIU, N.; MUSTAFA, L.; FEJZA, H. Tabagismo e COVID-19 em pacientes de UTI. **Arco Médico**. 2021;75(5):356-360. doi:10.5455/medarh.2021.75.356-360

VASQUEZ. Association of Comorbidities With Pneumonia and Death Among COVID-19 Patients in Mexico: A Nationwide Cross-sectional Study. **J Prev Med Public Health**, v. 53, n. 4, p. 211-219, 2020. DOI:https://doi.org/10.3961/jpmph.20.186

TRUMP, S.; *et al.* Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. **Nature Biotechnology**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1038/s41587-020-00796-1.

VARGA, Z.; *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, [S. l.], v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

VISWANATHAN, M.; *et al.* Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2020, n. 9, 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD013718.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Characterizes COVID-19 as A Pandemic. **World Health Organization**, [S. l.], 2020. a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **World Health Organization (WHO): Obesity and overweight**. 2020b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Dasbor WHO Coronavirus Disease (COVID-19). **World Health Organization**, [S. l.], 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Diabetes**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 13 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Hypertension**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acesso em: 13 jun. 2021.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.

WILDING, J.; BAUR, L.; SWINBURN, B.; BATTERHAM, R.; HAMER, M. COVID-19 and Obesity : The 2021 Atlas. **Worldobesityday**, [S. l.], n. March, p. 1–227, 2021.

WILLIAMS, R.; *et al.* Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S. l.], v. 162, 2020. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L.; CONCEIÇÃO, J. F. F.; LACERDA, G. S.; KANAAN, S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S. l.], v. 56, p. 1–9, 2020.

YANAI, H. Metabolic Syndrome and COVID-19. **Cardiol Res.**, v. 11, n. 6, p. 360-365, 2020 DOI: 10.14740/cr1181.

YESUDHAS, D.; SRIVASTAVA, A.; GROMIHA, M. M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 199–213, 2021. DOI: 10.1007/s15010-020-01516-2.

YEUNG, M. L.; *et al.* Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. **Cell**, [S. l.], v. 184, n. 8, p. 2212- 2228.e12, 2021. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.053.

ZATOŃSKA, K.; PSIKUS, P.; BASIAK-RASAŁA, A.; STĘPNICKA, Z.; GAWĘŁ-DĄBROWSKA, D.; WOŁYNIĘC, M.; GIBKA, J.; SZUBA, A.; POŁTYN-ZARADNA, K. Obesity and Chosen Non-Communicable Diseases in PURE Poland Cohort Study. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 5, p. 2701, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18052701.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 88–98, 2018. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.

ZHENG, Z.; PENG, F.; XU, B.; ZHAO, J.; LIU, H.; PENG, J. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . [S. l.], n. January, 2020.

ZHOU, Y.; YANG, Q.; CHI, J.; DONG, B.; LV, W.; SHEN, L.; WANG, Y. **Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis**International Journal of Infectious Diseases. Elsevier

B.V., 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.

ZHU, N.; *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

ZHU, X.; YANG, L.; HUANG, K. Covid-19 and obesity: Epidemiology, pathogenesis and treatment. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, [S. l.], v. 13, p. 4953–4959, 2020. DOI: 10.2147/DMSO.S285197.

ANEXOS

Anexo 1 – Solicitação de Dispensa do TCLE (prontuários)

Eu, **Flávia de Athayde Guidali**, CPF 022.251.949-55 pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa **“INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS ÀS INTERNAÇÕES EM TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19 E SEUS DESFECHOS NA SERRA CATARINENSE”**, cujo objetivo é avaliar o impacto das principais comorbidades em pacientes com COVID-19 associadas às internações em UTI na Serra Catarinense venho solicitar junto ao CEP da UNIPLAC em Lages a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme previsto no capítulo IV, inciso IV.8 da Resolução 466/12:

“Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento”.

Esclareço que o pedido de dispensa do TCLE está fundamentado na inviabilidade e impossibilidade de acesso individual/pessoal, ou via telefone aos prováveis participantes da pesquisa de forma a convidá-los para participar da pesquisa, sendo que a sua forma de participação seria conceder a autorização para coletar dados do seu prontuário.

O motivo que impede o contato é que em tempo de pandemia pelo coronavírus o acesso a população em estudo não é possível devido ao momento de distanciamento social, devido ao agravamento da doença em escala mundial. Os pacientes são de grande parte da região da Amures, não residindo na cidade da pesquisa em questão e muitos já vieram a óbito.

Além do mais, o pedido se justifica e seu deferimento é medida oportuna e legal tendo em vista que a pesquisa é prospectiva quanto a inclusão de prontuários, mas retrospectiva quanto a coleta de dados, transversal, de caráter observacional, não intervencionista, sem análise nas condutas profissionais, não há riscos físicos e/ ou biológicos porque a coleta de dados será realizada somente no prontuário eletrônico, sem nenhum tipo de contato com os prováveis participantes da pesquisa.

Declaro que me comprometo em garantir a privacidade e a confidencialidade dos dados obtidos, preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante da pesquisa bem como a sua não estigmatização, além de não utilizar as informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e ou econômico financeiro.

Asseguro que serão estabelecidas salvaguardas seguras para que não haja a mínima possibilidade de identificação dos pacientes e manutenção da confidencialidade dos dados da pesquisa.

Afirmo que os dados obtidos da pesquisa serão utilizados exclusivamente para a finalidade prevista na metodologia da pesquisa.

Por fim, assumimos a responsabilidade pela fidedignidade das informações e aguardamos deferimento.

Sem mais, atentamente.

Lages, 15 de junho de 2021.

Assinatura do pesquisador

Anexo 2 – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE DO PLANALTO
CATARINENSE - UNIPLAC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS ÀS INTERNAÇÕES EM TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19 E SEUS DESFECHOS NA SERRA CATARINENSE

Pesquisador: VANESSA VALGAS DOS SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54412621.2.0000.5368

Instituição Proponente: Universidade do Planalto Catarinense - UNIPLAC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.185.077

Apresentação do Projeto:

INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES ASSOCIADAS ÀS INTERNAÇÕES EM TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19 E SEUS DESFECHOS NA SERRA CATARINENSE

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar o impacto das principais comorbidades e seus desfechos em pacientes com COVID-19 associadas às internações em unidade de terapia intensiva em um hospital na Serra Catarinense.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

No caso de análise de prontuários eletrônico, dos riscos previsto citam-se:

A perda ou dano ao prontuário: Mas durante a coleta, não existe a possibilidade de extravio ou alteração de dados das informações. Mesmo assim, todo cuidado será executado no momento da coleta das informações preservando os dados em sua totalidade.

Com relação aos riscos referentes às divulgações dos dados dos pacientes, ressalta-se que não ocorrerão as divulgações das identidades, uma vez

Endereço: Av. Castelo Branco, 170 - Bloco I - Sala 1226

Bairro: Universitário

CEP: 88.509-900

UF: SC

Município: LAGES

Telefone: (49)3251-1086

E-mail: cep@uniplacages.edu.br