



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – UFRJ
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD

JOÃO ROQUETTE FLEURY DA ROCHA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MORBIMORTALIDADE E ESCOLARIDADE EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS HOSPITAIS NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO.**

Rio de Janeiro.

2024.

Mestrando: João Roquette Fleury da Rocha

**ASSOCIAÇÃO ENTRE MORBIMORTALIDADE E ESCOLARIDADE EM PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS HOSPITAIS NA CIDADE DO RIO DE
JANEIRO.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Orientadores:

Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Prof^a. Lúcia Helena Alvares Salis

Prof. Roberto Muniz Ferreira

Rio de Janeiro.

2024.

CIP - Catalogação na Publicação

R672a Rocha, João Roquette Fleury da
ASSOCIAÇÃO ENTRE MORBIMORTALIDADE E ESCOLARIDADE
EM PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS
HOSPITAIS NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO / João
Roquette Fleury da Rocha. -- Rio de Janeiro, 2024.
115 f.

Orientador: Silva Nelson Albuquerque de Souza e.
Coorientadora: Lucia Helena Alvares Salis.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia), 2024.

1. COVID-19. 2. Escolaridade. 3. Desigualdades
em Saúde. 4. Mortalidade. I. Nelson Albuquerque de
Souza e, Silva, orient. II. Salis, Lucia Helena
Alvares, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

FOLHA DE APROVAÇÃO

João Roquette Fleury da Rocha

Associação entre morbimortalidade e escolaridade em pacientes internados por COVID-19 em dois hospitais na cidade do Rio de Janeiro.

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Aprovado em 20 de junho de 2024

Documento assinado digitalmente
 NELSON ALBUQUERQUE DE SOUZA E SILVA
Data: 30/07/2024 20:30:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente
 KATIA VERGETTI BLOCH
Data: 23/07/2024 22:25:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Katia Vergetti Bloch
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente
 ROBERTO COURY PEDROSA
Data: 24/07/2024 13:08:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente
 CHRISTINA GRUNE DE SOUZA E SILVA
Data: 25/07/2024 07:59:44-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Christina Grüne de Souza e Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

À minha esposa **Laíssa**, personificação do que compreendo do sentimento “amor”, por caminhar ao meu lado, fazendo tudo valer a pena, por trás de mim, me escorando e me impulsionando nos momentos em que cogito parar, e em minha frente, me mostrando o caminho para que eu alcance as distâncias. Viver com você, traz sentido para minha vida. Ainda que não consiga descrever ao certo em palavras meus sentimentos, afirmo: é inimaginável um mundo sem você.

Aos meus pais, **Vera** (in memoriam) e **Augusto**, por me mostrarem que o conhecimento não somente abre portas, este, abre caminhos. Caminhos estes que serão eternos. Minha Mãe, uma pessoa iluminada, me ensinou a nunca parar de sonhar. Meu Pai, uma pessoa determinada, me ensinou a nunca desistir destes sonhos. Hoje, os sonhos que vivo, começaram em vocês.

À minha irmã **Clara**, que me ensinou muito sobre a vida, antes mesmo que soubesse falar.

À minha família: **Luciana**, **Alexandre** e **Carolina** que me receberam de braços abertos e, imediatamente, me deram um abraço apertado que dura até hoje. Vocês são capazes de transformar dias chuvosos em momentos de alegria e me ensinaram que lar se define por amor e apoio. O carinho que vocês emanam, é um tesouro que carrego comigo.

À minha tia **Denise**, e meus amigos **Gustavo**, **Fernanda**, **Gabriel** e **Tiê** por terem sempre estado ao meu lado, oferecendo não apenas seu apoio e incentivo, mas também momentos de alegria em uma fase tão difícil de minha vida.

Àqueles que batalham pelo ensino público, gratuito, e de qualidade, sob o legado do professor Anísio Teixeira que afirma “Sou contra a educação como processo exclusivo de formação de uma elite, mantendo a grande maioria da população em estado de analfabetismo e ignorância.”. O presente trabalho é um tributo ao seu esforço contínuo para manter a educação como alicerce sobre o qual uma sociedade justa e equitativa é construída.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Emérito **Nelson Albuquerque de Souza e Silva**, por ter me concedido a oportunidade de tê-lo como orientador de pós-graduação, pedido este que o fiz quando ainda estava no 9º período da Faculdade de Medicina; e por despertar em mim ao mesmo tempo a força da inquietude do questionamento, do poder do raciocínio crítico e da leveza por saber conviver com incertezas.

À Professora **Lucia Helena Alvares Salis**, por ser um porto seguro e guia constante, iluminando meu caminho com sua sabedoria e paciência, mesmo nos momentos mais turbulentos.

Ao Professor **Roberto Muniz Ferreira**, por demonstrar que é possível ser exímio médico, excelente pesquisador e atleta de alto desempenho, me inspirando a buscar a excelência em todas as áreas da vida.

Agradeço por me orientarem nesta dissertação e em tantos momentos de minha formação como pessoa. Tais interações nos diferenciam das máquinas, mesmo as inteligentes.

À Professora **Isabela Volschan**, cuja paixão pelo ensino, acendeu a chama responsável pelo nascimento do projeto e cujo encorajamento contínuo, se mostrou indispensável em cada etapa.

Aos alunos **David Cabral** e **Barbara Passos** e à ex-aluna, atual médica, **Chadya Hamieh**, pelo empenho e responsabilidade na participação do projeto de pesquisa. O envolvimento de vocês foi chama para que chegássemos aqui.

À **Roberta Said**, responsável pelo Centro de Pesquisa do Hospital Samaritano, pelo auxílio prestado durante a pesquisa.

Aos colegas médicos e profissionais de saúde que atuaram durante a pandemia. Nosso sofrimento evitou o sofrimento de inúmeras outras pessoas e isso não será esquecido. Aos pacientes que cruzaram meu caminho, por me ensinarem a verdadeira essência da empatia, do cuidado e da Medicina.

Resumo

Associação entre morbimortalidade e escolaridade em pacientes internados por COVID-19 em dois hospitais na cidade do Rio de Janeiro

João Roquette Fleury da Rocha

Orientadores: Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva

Profa. Lúcia Helena Alvares Salis

Prof. Roberto Muniz Ferreira

Resumo de Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Introdução: Desde o surgimento da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), a influência de fatores clínico-laboratoriais-radiológicos foi prontamente reconhecida. No entanto, dados socioeconômicos não receberam inicialmente a devida atenção, sendo a escolaridade, em particular, uma lacuna persistente na literatura médica.

Objetivos: Verificar a associação entre escolaridade com morbimortalidade intra-hospitalar em pacientes internados por COVID-19 em uma unidade de saúde pública e outra instituição privada na cidade do Rio de Janeiro.

Métodos: Por meio de coorte retrospectiva, foram analisados prontuários de pacientes internados com COVID-19 documentado por RT-PCR em duas unidades hospitalares do Rio de Janeiro entre março e julho de 2020. Dados clínicos e sociodemográficos foram correlacionados com desfechos. A análise estatística foi realizada no Stata V.18, utilizando testes do qui-quadrado, exato de Fisher, Wilcoxon-Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e regressão logística multivariada. A sobrevida pós-alta foi avaliada por curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Foram selecionados 481 pacientes, dos quais 361 foram incluídos na análise. A mediana de idade foi de 66 anos, 54,6% eram homens, e 21,9% não sobreviveram à internação. Ensino médio ou superior foi identificado em 61,2% dos pacientes, enquanto 11,4% não possuía escolaridade. A mortalidade hospitalar foi de 29,3% para os pacientes sem escolaridade e 14,9% no grupo com ensino superior ($p=0,007$). Idade, internação em UTI, elevação de troponina e escolaridade igual ou maior ao ensino médio (OR 0,27; IC95% 0,13-0,54; $p<0,001$) foram preditores independentes de sobrevida hospitalar.

Conclusão: Escolaridade apresenta-se como determinante social com valor prognóstico independente significativo em pacientes internados por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Escolaridade; Desigualdades em Saúde; Mortalidade.

Abstract

Association Between Morbidity, Mortality, and Educational Attainment in Patients Hospitalized for COVID-19 in Two Hospitals in Rio de Janeiro

João Roquette Fleury da Rocha

Academia Advisors: Prof. Nelson Albuquerque de Souza e Silva
Profª. Lúcia Helena Alvares Salis
Prof. Roberto Muniz Ferreira

Abstract of Master's Dissertation submitted to the Postgraduate Program in Medicine (Cardiology) of the Department of Clinical Medicine of the Faculty of Medicine and the Edson Saad Heart Institute of the Federal University of Rio de Janeiro, as a final requirement to obtain the Master's degree in Cardiology.

Introduction: Since the emergence of the disease caused by the novel coronavirus (COVID-19), the influence of clinical, laboratory, and radiological factors has been promptly acknowledged. However, socio-economic data were not initially recognized, with educational attainment remaining a gap in the literature.

Objectives: To verify the association between educational status and in-hospital outcomes among patients hospitalized for COVID-19 admitted to a public health institution and a private hospital in Rio de Janeiro, Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted by analyzing medical records of patients hospitalized with COVID-19 confirmed by RT-PCR in two hospitals in Rio de Janeiro between March and July 2020. Clinical and sociodemographic data were correlated with outcomes. Statistical analysis was performed using Stata V.18, employing chi-square and Fisher's exact tests, Wilcoxon-Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, and multivariate logistic regression. Post-discharge survival was evaluated using Kaplan-Meier curves.

Results: A total of 481 patients were selected, of whom 361 were included in the analysis. The median age was 66 years, 54.6% were male, and 21.9% did not survive hospitalization. High school or higher education was identified in 61.2% of patients, while 11.4% had no formal education. Hospital mortality was 29.3% for patients with no formal education and 14.9% in the group with higher education ($p=0.007$). Age, ICU admission, elevated troponin on admission, and education level of high school or higher (OR 0.27; 95% CI 0.13-0.54; $p<0.001$) were independent predictors of in-hospital survival.

Conclusion: Education level emerges as a significant independent social determinant with prognostic value in patients hospitalized for COVID-19.

Keywords: COVID-19; Educational Status; Health Inequalities; Mortality.

SUMÁRIO

I.	Lista de Figuras.....	10
II.	Lista de Tabelas.....	11
III.	Lista de Abreviaturas e Siglas.....	12
1.	Introdução e Revisão de Literatura.....	18
1.1	Coronavírus.....	19
1.2	Evolução Cronológica da Pandemia.....	20
1.3	Fisiopatologia.....	23
1.4	Manifestações Clínicas.....	25
1.4.1	COVID-19 aguda.....	25
1.4.2	Condições Pós-COVID.....	27
1.5	Variantes do Vírus	29
1.6	Tratamentos Específicos.....	31
1.7	Vacinação.....	33
1.8	Determinantes Sociais em Saúde.....	35
2.	Justificativa	45
3.	Objetivos.....	48
3.1	Primário.....	48
3.2	Secundários	48
4.	Métodos.....	49
5.	Resultados.....	53
6.	Discussão.....	67
7.	Limitações.....	73
8.	Conclusões.....	75
9.	Considerações Finais.....	76
10.	Bibliografia.....	78

11. Anexos.....	90
11.1 Anexo I: Instrumento de Coleta de Dados.....	90
11.2 Anexo II: Instruções Gerais.....	97
11.3 Anexo III: Fluxograma de Pesquisa de Óbitos Pós-Alta.....	105
11.4 Anexo IV: Aprovação do Cômite de Ética em Pesquisa (CEP).....	106
11.5 Anexo V: Classificação de Recomendação.....	115

I. LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo de determinação social da saúde proposto por Dahlgreen e Whitehead em 1991	388
Figura 2 - Modelo dos Determinantes Sociais em Saúde proposto por Solar e Irwin em 2010	399
Figura 3 - Fluxograma Geral do Estudo	544
Figura 4 - Análise por regressão logística da relação entre mortalidade intra-hospitalar e grau de escolaridade	62
Figura 5 - Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no Hospital 1	63
Figura 6 - Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no Hospital 2	64
Figura 7 - Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no grupo com Idade<80 anos	65

II. LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fenótipos Clínicos COVID-19 conforme Rello et al.	277
Tabela 2 - Características Clínicas por Local de Internação, Escolaridade e Óbito Intra-Hospitalar	555
Tabela 3 – Mortalidade intra-hospitalar por escolaridade segundo local de internação	588
Tabela 4 - Desfechos Não-Fatais segundo Local de Internação	599
Tabela 5 – Desfechos Não-Fatais segundo Grau de Escolaridade	60
Tabela 6 - Preditores Independentes de Mortalidade Intra-hospitalar pela Análise Multivariada	611
Tabela 7 - Preditores Independentes de Mortalidade Pós-Alta a Longo Prazo na Análise Multivariada	666

III. LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

+ssRNA: RNA de fita simples de sentido positivo;

a.C.: Antes de Cristo;

AAS: Ácido acetilsalicílico ou aspirina;

Ad26.COV2.S: Vacina Janssen™;

AE: Átrio Esquerdo;

AIT: Ataque Isquêmico Transitório;

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

AR: Artrite Reumatóide;

AVE: Acidente Vascular Encefálico;

AZD1222 (ChAdOx1nCoV-19): Vacina AstraZeneca™;

B.1.1.529: Variante Ômicron;

B.1.1.7: Variante Alpha;

B.1.351: Variante Beta;

B.1.617.2: Variante Delta;

BAV: Bloqueio Atrioventricular;

BAVT: Bloqueio Atrioventricular Total;

BCC: Bloqueadores de Canais de Cálcio;

BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral;

BNT162b2 + BNT162b2 OMI BA.1: Vacina Cominarty bivalente Pfizer™;

BNT162b2: Vacina Cominarty Pfizer™;

BPM: Batimentos por minuto;

BRA: Bloqueadores do Receptor de Angiotensina;

BRD: Bloqueio de Ramo Direito;

BRE: Bloqueio de Ramo Esquerdo;

Butantan: Instituto Butantan;

CA: Câncer;

CDI: Cardiodesfibrilador Implantável;

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa;

CID: Classificação Internacional de Doenças;

CK: Creatino Quinase;

CNAF: Cateter Nasal de Alto Fluxo;

CNDSS: Comissão Nacional de Determinantes Sociais de Saúde;

CNS: Cartão Nacional de Saúde;

COVID-19: Doença pelo novo coronavírus 19;

CPF: Cadastro de Pessoa Física;

Cr: Creatinina;

CRM: Cirurgia de Revascularização Miocárdica;

DAC: Doença Arterial Coronariana;

DCBV: Doença Cerebrovascular;

DCV: Doença Cardiovascular;

DIC: Doença Isquêmica do Coração;

DM: Diabetes Mellitus;

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica;

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2;

ECG: Eletrocardiograma;

ECMO: Membrana de Circulação Extracorpórea;

ECOTT: Ecodopplercardiograma transtorácico;

ECR: Ensaio Clínico Randomizado;

EM: Ensino Médio;

ES: Ensino Superior;

FA: Fibrilação Atrial;

FC: Frequência Cardíaca;

FE: Fração de Ejeção;

FiO2: Fração Inspiratória de Oxigênio;

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz;

FR: Frequência Respiratória;

Fund.: Fundamental;

Gam-COVID-Vax: Vacina Sputnik V.;

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica;

Hb: Hemoglobina;

HBAE: Hemibloqueio Anterior Esquerdo;

HCO3: Bicarbonato;

HCOV: Coronavírus Humano;

HD: Hemodiálise;

HS: Hospital Samaritano;

HUCCF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho;

IA: Inteligência Artificial;

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio;

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;

IC: Insuficiência Cardíaca;

IC95%: Intervalo de Confiança 95%

ICP: Intervenção Coronariana Percutânea;

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano;

IDHAD: Índice de Desenvolvimento Humano Ajustado à Desigualdade;

IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina;

IH: Internação Hospitalar;

IL-6: Interleucina-6;

IMC: Índice de Massa Corporal;

IPEA: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada;

IQR: Intervalo Interquartil 25%-75%;

IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda;

IRPM: Incursões respiratórias por minuto;

LDH: Lactato desidrogenase;

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico;

LSN: Limite Superior da Normalidade;

MERS-CoV: “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus”;

MP: Marcapasso;

mRNA: RNA mensageiro;

MS: Ministério da Saúde;

NASH: Esteatohepatite não alcoólica;

n-Cov 2019: Novo Coronavírus 2019;

NI: Não informado;

OCDE: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico;

OMS: Organização Mundial da Saúde;

OR: Odds-ratio;

P.1: Variante Gamma;

PA: Pressão Arterial;

PaO2: Pressão Arterial de Oxigênio;

PAS: Pressão Arterial Sistólica;

PCO2: Pressão de Gás Carbônico;

PCR: Parada Cardiorespiratória;

PCR-t: Proteína C Reativa titulada;

PEEP: Pressão expiratória ao final da expiração;

PIB: Produto Interno Bruto;

PNAD: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios;

PNUD: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento;

PO2: Pressão de Oxigênio;

POTS: “Postural Ortostatic Tachycardia Syndrome”

PTT: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada;

QTc: intervalo QT corrigido;

RBD: Região de Ligação ao Receptor;

RCP: Reanimação Cardiopulmonar;

RNA: Ácido Ribonucleico;

RT-PCR: Transcrição Reversa seguida da Reação em Cadeia da Polimerase;

S: Proteína “Spike”;

SARA: Síndrome de Angústia Respiratória Aguda;

SARS-CoV: “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus”;

SARS-CoV-2: “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”;

SatO2: Saturação de Oxigênio

SCA: Síndrome Coronariana Aguda;

SCACSST: Síndrome Coronariana Aguda com Supra de ST;

SCASSST: Síndrome Coronariana Aguda sem Supra de ST;

SEAV: Serviço de Epidemiologia e Avaliação;

SIDA: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida;

SNC: Sistema Nervoso Central;

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave;

ST: Segmento ST;

SUS: Sistema Único de Saúde;

TAP: Tempo de Atividade da Protrombina;

TARV: Terapia Antiretroviral;

TB: Tuberculose;

TC: Tomografia Computadorizada;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

TEV: Tromboembolismo Venoso;

TEP: Tromboembolismo Pulmonar;

TGO: Transaminase Glutâmico-Oxalacética;

TGP: Transaminase Glutâmico-Pirúvica;

Tn-US: Troponina Ultrassensível;

TV: Taquicardia Ventricular;

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro;

USI: Unidade Semi-Intensiva;

UTI: Unidade de Terapia Intensiva;

VD: Ventrículo Direito;

VE: Ventrículo Esquerdo;

VE_d: Diâmetro diastólico do Ventrículo Esquerdo;

VE_s: Diâmetro sistólico do Ventrículo Esquerdo;

VM: Ventilação Mecânica;

VNI: Ventilação Não Invasiva;

VOC: Variantes de Preocupação;

VOI: Variantes de Interesse;

VUM: Variantes sob Monitorização;

1 Introdução e Revisão da Literatura

A doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) atingiu proporções mundiais sem precedentes, tendo sido caracterizada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020¹. O impacto causado pelo surgimento deste agente infeccioso persiste e permanecerá por inúmeras gerações, tendo afetado todas as dimensões da sociedade incluindo os setores social, econômico, ambiental, educacional, científico e de saúde pública².

Até o presente momento, vasta literatura científica com enfoque no conhecimento virológico e imunológico envolvidos na patogênese da COVID-19 fora desenvolvida³. Entretanto, ainda que inúmeras pesquisas abordando a influência dos fatores socioeconômicos tenham sido publicadas, o enfoque concentrou-se em etnia, ocupação, moradia e renda a nível individual, além de isolamento social, renda e ambiente a nível macrorregional. Assim sendo, a associação do grau de escolaridade, um indicador importante das condições sociais das pessoas, com desfechos de morbimortalidade na COVID-19 permanece como uma lacuna a ser melhor investigada⁴⁻¹⁵.

A COVID-19 possui inúmeras manifestações clínicas, apresentando amplo espectro de gravidade desde a forma assintomática até as formas leve, caracterizada pelo quadro de síndrome gripal, e a forma crítica, como nos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), habitualmente, com grave acometimento pulmonar caracterizado por pneumonia e, conseqüente, insuficiência respiratória aguda (IRpA) com necessidade de suporte ventilatório^{16;17}. No entanto, por ser um processo infeccioso generalizado, que afeta a espécie humana, entre outras espécies, as manifestações clínicas graves não se restringem apenas aos sintomas respiratórios, mas podem predominar sintomas de acometimentos de múltiplos órgãos e sistemas como: cardiovascular, nervoso central e periférico, digestório, urinário, hematológico ou mesmo manifestações de infecção generalizada^{18;19}. Desse

modo, pessoas detentoras de más condições de vida, condições capazes de afetar seus múltiplos sistemas, teriam maior probabilidade de sofrer danos mais significativos e mais generalizados aos sistemas biológicos ao enfrentarem um processo infeccioso sobreposto aos sistemas previamente afetados durante todas suas vidas, com probabilidade maior desta associação resultar em pior prognóstico “ad vitam et ad valitudinem”.

1.1 Coronavírus

Os coronavírus são vírus de RNA envelopados de fita simples de sentido (ou polaridade) positivo (+ssRNA) pertencentes à família Coronaviridae composta por quatro gêneros: os alfacoronavírus, betacoronavírus, gamacoronavírus e deltacoronavírus, os quais são dotados da capacidade de infectar uma grande variedade de mamíferos e aves, frequentemente se apresentando com quadros respiratórios ou gastrointestinais¹⁸. O primeiro representante da família dos coronavírus foi descoberto em 1931, responsável por infecções exclusivamente em aves, se tornando conhecido como vírus da bronquite infecciosa das aves^{20;21}.

Os primeiros coronavírus capazes de infecção em humanos foram descobertos na década de 60, HCoV-229E e HCoV-OC43^{22;23}, responsáveis por surtos sazonais desde então, os quais habitualmente levam a quadros de infecção respiratória de baixa gravidade com sintomas de resfriado comum, assim como, ocorre com os outros coronavírus HCoV-NL63 e HCoV-HKU1 de circulação anual^{24; 25; 26}.

Nos anos de 2002 e 2012, ocorreram duas epidemias causadas por coronavírus de origem zoonótica (principalmente morcegos), o “severe acute respiratory syndrome coronavirus” (SARS-CoV) e o “Middle East respiratory syndrome coronavirus” (MERS-CoV), respectivamente^{27; 28; 29}. Tais surtos epidêmicos tiveram comportamento diferente do

previamente observado nas infecções por coronavírus, havendo progressão para casos respiratórios graves e altas taxas de mortalidade, de cerca de 10% em aproximadamente 8.000 casos confirmados pelo SARS-CoV e 36% de letalidade em mais de 2.500 casos documentados pelo MERS-CoV^{28; 26; 27; 29}.

Em dezembro de 2019, um novo surto de pneumonia viral se iniciou na cidade de Wuhan, na província de Hubei na China, tendo sido identificado um novo coronavírus, inicialmente denominado n-Cov 2019, posteriormente caracterizado como “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2)^{30; 31}. Estudos epidemiológicos correlacionaram o início do surto com o mercado de frutos do mar de Wuhan, porém até o momento, a despeito da possível origem zoonótica, não se documentou o provável animal envolvido com a transmissão para humanos e o reservatório viral do SARS-CoV-2^{30; 31}.

1.2 Evolução Cronológica da Pandemia

O primeiro caso de infecção pelo SARS-CoV-2 data de 8 de dezembro de 2019 descrito como pneumonia de características virais atípicas com agente etiológico desconhecido, sendo hospitalizado em 12 de dezembro de 2019³², e em 31 de dezembro de 2019 a comissão de saúde municipal de Wuhan notificou a OMS do surto de pneumonia viral vigente³¹.

Entretanto, o primeiro relato de caso somente foi publicado em fevereiro de 2020 referente a um paciente internado em dezembro de 2019 com quadro de síndrome respiratória aguda grave cujo material obtido por meio do lavado broncoalveolar permitiu o sequenciamento genômico e a identificação viral³⁰. Este processo de análise filogenética caracterizou o genoma viral com 29.903 nucleotídeos com 89% de semelhança com o grupo

dos betacoronavírus, compartilhando 79% da identidade genômica com o SARS-CoV e 50% desta com o MERS-CoV^{30; 31}.

No mês de janeiro de 2020, confirmou-se a transmissão inter-humana e ainda naquele mês, a despeito da realização de um “lock-down” (termo em inglês que descreve o bloqueio total da circulação de pessoas em locais públicos por imposição do Estado), o SARS-CoV-2 se disseminou por todas as províncias chinesas, levando à OMS a declarar o surto como emergência de saúde pública de importância internacional³³.

Apesar das medidas restritivas desenvolvidas pelo governo chinês, o número de casos cresceu exponencialmente, a doença causada pelo SARS-CoV-2 foi intitulada COVID-19 pela OMS e se disseminou internacionalmente, alcançando o estágio de muito alto risco de epidemia a nível global pelas definições deste órgão no dia 28 de fevereiro³⁴, inferior apenas à condição de pandemia.

No dia 11 de março de 2020, com o avançar de casos no mundo, ainda que com progressiva redução destes na China, país em que se iniciou a transmissão de casos, a OMS declarou oficialmente a pandemia pelo novo coronavírus¹. Em apenas 30 dias de pandemia, já havia 1.73 milhões de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo, assim como, 116.711 óbitos confirmados mundialmente pela doença, alcançando uma mortalidade de cerca de 6,76%³⁵.

O primeiro caso de COVID-19 confirmado no Brasil foi relatado no dia 26 de fevereiro de 2020³⁶ e quando se alcançou 30 dias do anúncio da pandemia pela OMS, o país contava com 20.727 casos confirmados, 1.124 óbitos pela doença, com uma mortalidade de 5,42%³⁵.

Em apenas 180 dias, o número de casos confirmados globalmente atingiu marca superior a 28 milhões, com 962.713 óbitos e uma letalidade pela COVID-19 de 3,37%; enquanto no Brasil alcançávamos respectivamente 4.29 milhões de casos, 130.574 mortes e 3,04% de mortalidade³⁵.

Um ano após a declaração de pandemia, alcançou-se a nível global, 119 milhões de casos da doença, 2,71 milhões de mortes e letalidade de 2,28%, e em escala nacional, 11.290 milhões de casos, 273.335 óbitos, com taxa de mortalidade pela doença de 2,42%³⁵.

Em março de 2022, no Brasil, a pandemia pela COVID-19 alcançava 28.790 milhões de casos acumulados, e aproximadamente 650.000 mortos, enquanto no mês de março do ano seguinte, o número de casos passou para 37.040 milhões, com 699.197 falecimentos pela doença³⁷.

Os dados até 31 de dezembro de 2023, no Brasil, mostravam o total de 37.519.960 de casos confirmados de COVID-19 e de 702.116 mortes cumulativas³⁷, configurando 1.742.573 casos por 100.000 habitantes e 32.609 mortes por 100.000 habitantes³⁷.

No município do Rio de Janeiro, no ano de 2020, houve 222.976 casos confirmados de COVID-19, 18.888 óbitos, com mortalidade de 8,5%; no ano de 2021 foram notificados 309.714 casos confirmados da doença, com 16.408 falecidos e mortalidade de 5,3%, enquanto no ano de 2022 tiveram 762.669 infecções confirmadas por SARS-CoV-2, 2.860 mortos e letalidade de 0,4%³⁸. No ano de 2023, foram notificados 82.759 casos, com 337 óbitos e mortalidade de 0,4%³⁸. Totalizam-se, portanto, 1.378.452 de casos confirmados de COVID-19 do início da pandemia até janeiro de 2024, com 38.500 óbitos no mesmo período³⁸.

Nota-se, portanto, uma rápida e progressiva redução de casos graves e de óbitos a partir do ano de 2022, como evidente efeito da vacinação da população brasileira que teve início em 17/01/2021 e que alcançou mais de 80% de cobertura do público-alvo (177 milhões de brasileiros) com esquema vacinal completo até dezembro de 2021 conforme dados do Ministério da Saúde (MS)³⁹.

1.3 Fisiopatologia

Os coronavírus são compostos por quatro proteínas estruturais, especificamente: nucleocapsídeo (N), envelope (E), membrana (M) e proteínas “spike” (S), estas últimas as responsáveis pelo aspecto em “coroa” que originou o nome da família³⁸. As proteínas S são divididas em duas subunidades S1 e S2, a primeira responsável pela entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células infectadas por meio do receptor da enzima conversora do angiotensinogênio 2 (ECA2)^{40; 41; 42} enquanto a última sofre alterações conformacionais responsáveis pela fusão da membrana viral com a da célula hospedeira⁴⁰. O receptor da ECA2 é o mesmo utilizado pelo SARS-CoV-2 para adentrar as células de outros animais como porco, cão, gato, coelho e macacos³¹.

A subunidade S1 do SARS-CoV-2 sofre nova divisão no processo de endocitose do vírus com a formação de dois domínios funcionais, havendo no domínio C-terminal a presença de região composta por 211 aminoácidos denominada região de ligação ao receptor (do inglês, “receptor binding domain-RBD”). Esta região apresentou modificação na composição em relação ao SARS-CoV na porção denominada motivo de ligação ao receptor (do inglês, “receptor binding motif”) permitindo uma potencialização da afinidade de ligação ao receptor da ECA2 humana⁴². A RBD possui vital importância imunológica no contexto da COVID-19, pois é o local de ação dos anticorpos neutralizantes³¹.

O receptor de ECA2 é tão importante para a fisiopatologia dos coronavírus que estes podem ser classificados como: ligadores de ECA2 e não-ligadores de ECA2. Tal proteína consiste em uma carboxipeptidase composta por 805 aminoácidos cuja função habitual é remover apenas 1 aminoácido da porção C-terminal dos seus substratos, convertendo a angiotensina I, um decapeptídeo, e a angiotensina II, um octapeptídeo, em angiotensina 1-9 e angiotensina 1-7, respectivamente⁴⁰.

A ECA2 é amplamente expressa nos tecidos humanos, principalmente nos cardiomiócitos, células do intestino delgado e cólons, rins, tireóide e testículos, podendo estar relacionada a miríada de manifestações clínicas da COVID-19. Na via respiratória, há um gradiente de expressão desta peptidase, sendo os maiores níveis encontrados nas células ciliadas do epitélio nasal, motivo pelo qual este é o principal sítio de replicação viral no início da infecção. Graus menores de expressão proteica são encontrados no epitélio brônquico e ainda menores no parênquima pulmonar, quase que exclusivamente presente nos pneumócitos tipo II⁴⁰.

Comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, obesidade e patologias respiratórias se mostraram como fatores de risco para evolução desfavorável nos casos de COVID-19, alcançando taxas de letalidade até 12 vezes maiores nestes pacientes em relação aos pacientes sem condições preexistentes⁴³, motivo pelo qual levantou-se a hipótese da associação entre a modificação da expressão de ECA2 presente nestas condições clínicas com a progressão da infecção pelo SARS-CoV-2.

Entretanto, a interação vírus-hospedeiro não é conduzida exclusivamente pela proteína S1 e pelo receptor ECA2, ademais, inúmeros polimorfismos do gene da ECA2 podem, por meio da mudança na afinidade entre as proteínas, influenciar tal ligação, assim sendo, incontáveis combinações podem ocorrer por influência genética nos diversos participantes

do processo patogênico⁴⁴. Apenas no gene da ECA2, localizado no cromossomo Xp22.2, já foram identificados mais de 1700 polimorfismos, sendo 10 polimorfismos de nucleotídeo único e 21 mutações potencialmente associadas à susceptibilidade e à evolução clínica da COVID-19^{45;46}. Esta gama de possibilidades, influenciada geneticamente, potencialmente constitui um arcabouço que explica as diferenças nos resultados observados entre grupos de populações similares de diferentes regiões. Isso se deve à complexa e dinâmica interação entre fatores intrínsecos das pessoas e fatores externos, que também é afetada pela organização de todos os outros fatores envolvidos na relação entre indivíduos e seu ambiente.

1.4 Manifestações Clínicas

1.4.1 COVID-19 aguda

A COVID-19 em sua forma aguda possui uma enorme gama de apresentações e acometimentos orgânicos, perpassando um quadro leve e autolimitado de sintomas de infecção respiratória alta até a síndrome respiratória aguda grave com necessidade de suporte ventilatório acompanhada ou não da falência quase da totalidade de sistemas orgânicos do ser humano³¹.

Considerando a história natural da doença em pacientes não-imunizados, após um período de incubação médio de 5 dias, podendo variar de 1 dia a 2 semanas e raramente 24 dias; a maioria dos pacientes sintomáticos, cerca de 80%, apresentará uma síndrome gripal cujas principais manifestações são febre, fadiga, tosse não produtiva, coriza, congestão nasal, cefaléia, odinofagia, podendo ocorrer náuseas, vômitos, diarreia, mialgia e inclusive alterações de olfato (disosmia) e paladar (disgeusia), com resolução auto-limitada^{31; 42; 43}.

Entre 10 e 15% dos pacientes sintomáticos não-imunizados evoluem com a forma pulmonar grave caracterizada pela pneumonia viral com a presença de um dos seguintes:

1. Dispneia;
2. Taquipneia (definida como frequência respiratória [FR] > 30 incursões respiratórias por minuto [irpm]);
3. Queda da saturação de oxigênio em ar ambiente a níveis inferiores a 94%;
4. Hipoxemia determinada por meio da relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial pela fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) em valores abaixo de 300 mmHg;
5. Presença de infiltrados pulmonares à tomografia computadorizada de tórax com acometimento superior a 50% do parênquima pulmonar dentro de 24 a 48 horas.

Nos casos de COVID-19 grave, configura-se indicação de internação hospitalar pelo alto risco de letalidade associada^{31; 42; 43}. Aproximadamente 10% dos pacientes internados ou cerca de 2-5% do total de casos sintomáticos não imunizados evoluem com as formas denominadas críticas caracterizadas pela síndrome do desconforto respiratório agudo, choque séptico, disfunção cardíaca, síndrome inflamatória multissistêmica, assim como, complicações hepáticas, renais, de sistema nervoso central (SNC) e eventos tromboembólicos, podendo culminar na disfunção de múltiplos órgãos e em morte^{18;19;31; 42; 43}.

Além disso, a disfunção cardíaca é uma complicação relacionada a COVID-19 de alta relevância prognóstica, ocorrendo em até 20% dos pacientes hospitalizados, podendo manifestar-se como miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias cardíacas, cardiopatia adrenérgica, entre outros⁴².

No início da pandemia, Rello et al⁴⁸ diante desta miríade de apresentações clínicas, em era pré-vacinação, objetivou categorizar perfis fenotípicos no intuito de otimizar o manejo

terapêutico dos pacientes, configurando 5 fenótipos diferentes. A descrição dos fenótipos e a proporção dos pacientes em cada grupo estão na tabela 1.

Tabela 1 - Fenótipos Clínicos COVID-19 conforme Rello et al.

Fenótipo	Proporção	Características
1	80-85% dos pacientes sintomáticos	Sintomas leves como febre, cefaleia e sintomas gripais sem dessaturação ou alteração à radiografia de tórax.
2	80% dos pacientes hospitalizados	Presença de hipoxemia ou opacidades pequenas ao raio-x de tórax; quadro hiper inflamatório com risco de deterioração clínica.
3	15% dos pacientes internados	Hipoxemia importante e taquipneia; FR > 30 irpm (idade > 55 anos) ou FR > 25 irpm (idade < 55 anos); interleucina-6 sérica elevada.
4	2/3 dos pacientes submetidos à VM	Necessidade de ventilação mecânica; vasoconstrição hipóxica; boa complacência pulmonar; responde bem à terapia com óxido nítrico.
5	1/3 dos pacientes sob VM	Lesão pulmonar aguda grave; SARA; baixa complacência pulmonar; benefício de ventilação com altos níveis de PEEP e posição prona.

Fonte: Adaptado de Rello et al.

Legenda: VM = Ventilação Mecânica; FR = Frequência Respiratória; IRPM = incursões respiratórias por minuto; SARA = Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; PEEP = Pressão expiratória ao final da expiração.

1.4.2 Condições Pós-COVID

Além do quadro agudo da COVID-19, com o passar do tempo, observou-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 poderia apresentar consequências a longo prazo^{49;50}. Tal cenário clínico apresenta diferentes denominações na literatura tais como “COVID longa”, “síndrome pós-COVID”, “COVID-19 pós aguda”, “efeitos em longo prazo da COVID”, “síndrome COVID pós-aguda”, entretanto, no Brasil, o MS padronizou o termo “condições pós-COVID”⁵¹. Esta situação clínica caracteriza-se por sinais e sintomas que persistem ou surgem passadas 4 semanas do quadro agudo da COVID-19, podendo ser recidivantes, e que não são

explicadas por outra condição, podendo ocorrer em pelo menos 10% dos casos, visto que pode ser subdiagnosticado, tendo acometido milhões de pessoas desde o início da pandemia^{49;50}. Os sintomas mais frequentemente apresentados podem ser inespecíficos como fadiga, cansaço, alopecia, alterações visuais, além de sintomas em diversos sistemas, entre eles⁵¹:

- Respiratório: Tosse, dispnéia, taquipneia, broncoespasmo, fibrose pulmonar.
- Cardiovascular: Palpitação, Disautonomia, Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática (POTS, sigla do inglês "*postural orthostatic tachycardia syndrome*"), dor torácica, arritmias, trombose/coagulopatias, intolerância ao esforço físico.
- Gastrointestinal: Alteração do hábito intestinal, náusea/dor epigástrica, disfagia, refluxo gastroesofágico.
- Neurológico: Dificuldade de memória e concentração ("névoa cerebral"), alteração cognitiva, cefaleia, anosmia, ageusia, zumbido.
- Musculoesquelético: Mialgia, perda de força muscular, artralgia.
- Mental: Distúrbio do sono, Depressão, transtorno de ansiedade.
- Genitourinário: Disfunção erétil, distúrbios do ciclo menstrual.

A incidência dos casos apresenta relação direta com a gravidade do quadro agudo, passando de 10-30% dos pacientes sintomáticos que não necessitaram de internação hospitalar, alcançando 50-70% nos pacientes que foram hospitalizados pela COVID-19, assim como, correlação inversa com a vacinação com incidência de 10-12% nesse grupo de pacientes^{49;50}. Ademais, há evidências na literatura que um ano após a infecção inicial pelo SARS-CoV-2 há aumento de risco de inúmeras condições como síndrome da fadiga crônica/encefalomielite miálgica, diabetes mellitus (DM), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), tromboembolismo pulmonar (TEP), parada cardiorrespiratória (PCR) e morte, sendo difícil correlacionar se tais condições são

decorrentes da infecção aguda ou perpassam um espectro de acometimentos das condições pós-COVID⁴⁹. O mecanismo fisiopatológico envolvido, segue pouco elucidado, a despeito dos avanços, ainda insuficientes, obtidos pelos estudos do quadro agudo, com inúmeros processos potencialmente sobrepostos atuando para a miríade de manifestações descritas. Desregulação imune, trombose microvascular, disfunção endotelial, indução de autoimunidade, disbiose da microbiota intestinal, desregulação da sinalização do nervo vago, entre outros, já foram implicados no processo^{49;50}. Além dos fatores patogênicos envolvidos no desenvolvimento das condições pós-COVID, considera-se como fatores de risco para o desenvolvimento do quadro: sexo feminino, DM, doenças do tecido conjuntivo, e, fatores socioeconômicos, notadamente, baixa renda^{49;50;52}.

1.5 Variantes do Vírus

Em todos os vírus, como nos genes de todos os seres vivos, ocorrem mutações. No caso do SARS-CoV-2 há inúmeros mecanismos capazes de alterar as glicoproteínas de superfície, as quais são importantes alvos para os anticorpos neutralizantes, conseqüentemente, apresentam alta relevância clínica^{42; 53; 54}.

As mutações podem alterar as proteínas de superfície por meio de diferentes mecanismos como substituição de aminoácido, aumento da avidéz da ligação com receptor celular, alterações na glicosilação e deleções e/ou inserções de resíduos, os quais podem modificar as propriedades antigênicas dos epítópos⁵³. Entretanto, ainda que mutações de alta eficácia capazes de contribuir para os mecanismos de adaptação viral possam ocorrer, em geral, estas raramente despontam; em contrapartida as alterações de aminoácidos cuja ação é muito pequena ou neutra são muito mais frequentes⁵³.

Tais alterações genéticas quando modificam as características do vírus originam as formas denominadas variantes, as quais possuem três classificações quando adquirem relevância para saúde pública, assim denominadas: variantes de interesse (VOI, do inglês variants of interest), variantes de preocupação (VOC, do inglês variants of concern) e variantes sob monitorização (VUM, do inglês variants under monitorization) ^{53; 54; 55;56}.

As VOI são assim denominadas quando em comparação a variante original, houver: a) modificações genéticas que se saiba ou se possa prever que afetem características do vírus como transmissibilidade, virulência, evasão a anticorpos, suscetibilidade a medicamentos, e detectabilidade (por teste de laboratório), e, b) que se identifique como tendo vantagens de crescimento sobre outras variantes circulantes em mais de uma região do mundo (de acordo com a divisão da OMS), com prevalência relativa e número de casos crescentes ao longo do tempo, ou outros impactos epidemiológicos aparentes que sugiram risco emergente para a saúde pública global⁵⁶.

Considera-se VOC quando além destas características, a variante apresentar pelo menos um dos critérios seguintes, quando comparada com outras variantes: a) mudança para pior na gravidade da doença clínica; b) mudança na epidemiologia da COVID-19 que cause impacto substancial na capacidade de sistemas de saúde de prestar cuidados a pacientes com Covid ou outras doenças e, assim, requerer grandes intervenções de saúde; c) diminuição importante da efetividade das vacinas disponíveis de proteção contra formas graves de Covid⁵⁶.

Designa-se VUM, nos casos em que a variante é portadora de: a) alterações genéticas suspeitas de afetar as características do vírus, e b) sinais precoces de vantagem de crescimento em relação a outras variantes, c) sem evidência clara de impacto fenotípico ou epidemiológico⁵⁶.

A OMS atribuiu que além do nome científico específico de cada variante, uma nomenclatura simples e de fácil memorização seria utilizada mundialmente para descrever as principais variantes do SARS-CoV-2 utilizando letras do alfabeto grego⁵⁴, posteriormente, a OMS passou a adotar a nomenclatura grega apenas para as VOC⁵⁶. Desse modo, até o presente momento, além da primeira variante Wuhan-HU 1 responsável pelo primeiro surto da doença COVID-19, foram identificadas 5 VOC⁵⁴.

A variante Beta (B.1.351) foi identificada inicialmente na África do Sul em maio de 2020, a variante Alpha (B.1.1.7) foi documentada em setembro de 2020 no Reino Unido, ambas alcançando a categoria VOC em dezembro de 2020 e retiradas desta classificação em março de 2022. A variante Gamma (P.1) encontrada primeiramente no Brasil em novembro de 2020, passando a VOC em janeiro de 2021, também fora removida em março de 2022, pois são consideradas fora de circulação atual. Em circulação, encontram-se as variantes Delta (B.1.617.2) detectada na Índia em outubro de 2020, permanecendo desde maio de 2021 como variante de preocupação, e, mais recentemente, a variante Ômicron (B.1.1.529) de alta transmissibilidade, identificada em inúmeros países de forma simultânea em novembro de 2021, prontamente categorizada a VOC neste mesmo mês^{53; 54; 55}.

1.6 Tratamentos específicos

Durante a pandemia pela COVID-19, inúmeros tratamentos foram utilizados ou considerado o uso a despeito da ausência de evidência científica adequada para tal. Assim sendo, sociedades médicas especializadas frequentemente publicaram recomendações contrárias ao uso de terapias sem embasamento por estudos clínicos⁴².

Até o presente momento, alguns tratamentos evidenciaram benefício em situações específicas da COVID-19 em adultos⁴². Nos casos de pacientes não-hospitalizados com

COVID-19 leve a moderada sem necessidade de oxigenioterapia suplementar, porém que apresentam alto risco de progressão para a forma grave, recomenda-se o uso de ritonavir-nirmatrelvir (Paxlovid) (Recomendação A; Nível de Evidência IIa), ou remdesivir (Recomendação B; Nível de Evidência IIa) como segunda opção⁴².

Nos pacientes com indicação de internação hospitalar por COVID-19 em sua forma grave com uso de oxigenioterapia convencional, ou seja, não sendo necessário o uso de cateter nasal de alto fluxo (CNAF), ventilação não invasiva (VNI), ventilação mecânica invasiva (VM) ou membrana de circulação extracorpórea (ECMO, do inglês “extracorporeal membrane oxygenation”), recomenda-se utilizar a associação de dexametasona com remdesivir (Recomendação B; Nível de Evidência IIa), idealmente com início do tratamento com remdesivir nos primeiros 10 dias de sintomas da doença. Caso este medicamento não possa ser obtido, orienta-se uso de dexametasona isolada (Recomendação B; Nível de Evidência I). No contexto de rápido agravamento com necessidade crescente de oxigenioterapia e inflamação sistêmica, recomenda-se acrescentar baricitinib por via oral (Recomendação B; Nível de Evidência IIa), ou tocilizumab por via intravenosa (Recomendação B; Nível de Evidência IIa), como alternativas terapêuticas, porém com menor força de recomendação, pode-se utilizar o abatacept ou o infliximab, ambos de uso intravenoso (Recomendação C; Nível de Evidência IIa)⁴².

Nos casos de COVID-19 grave internados com necessidade de CNAF ou VNI, o tratamento medicamentoso consiste em dexametasona (Recomendação A; Nível de Evidência I) associada a baricitinib (Recomendação A; Nível de Evidência I). Alternativamente, pode-se utilizar tocilizumab (Recomendação B; Nível de Evidência IIa), abatacept ou infliximab (Recomendação C; Nível de Evidência IIa). Caso o paciente necessite de VM ou ECMO, a terapia recomendada atualmente é dexametasona (Recomendação A; Nível de Evidência I) associada a baricitinib ou tocilizumab (Recomendação B; Nível de Evidência IIa)⁴².

No início da pandemia pela COVID-19, inúmeros tratamentos ineficazes foram empregados de maneira indevida e precipitada, os quais após serem avaliados por rigorosos critérios metodológicos em ensaios clínicos não demonstraram qualquer eficácia clínica, sendo, inclusive, em alguns casos, deletérios aos pacientes nos quais foram utilizados⁵⁷.

1.7 Vacinação

Desde o surgimento da COVID-19, a vacinação foi considerada uma das maiores medidas preventivas para a enfrentamento à pandemia. Atualmente, há mais de uma centena de vacinas em desenvolvimento ao redor do planeta, com pelo menos duas dezenas já aprovadas em ao menos um país^{58;58;60}.

No Brasil, segundo dados do MS⁶¹, há 6 vacinas com registros aprovados:

- 1) Cominarty monovalente (Pfizer™/Wyeth™)
- 2) Cominarty bivalente (Pfizer™)
- 3) Coronavac (Butantan)
- 4) Janssen Vaccine (Janssen-Cilag™)
- 5) Oxford/Covishield (Fiocruz + Astrazeneca™)
- 6) Spikevax Bivalente (Moderna™)

Além dessas, a Sputnik V possui autorização para importação excepcional, enquanto a vacina Covaxin teve o processo de importação suspenso por medida cautelar pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁶¹.

Inúmeros fatores estão envolvidos com a efetividade das vacinas, dentre eles os fatores demográficos (exemplo: aglomeração entre pessoas, níveis de circulação viral, taxas de vacinação); fatores individuais (idade, infecção prévia, condições de saúde, polimorfismos genéticos); fatores virais (escape imunológico, transmissibilidade); e fatores sociais (acesso

à vacinação evidenciado principalmente pelo número de doses e intervalo entre doses)^{59;62;63}.

Considerando apenas as vacinas empregadas no território brasileiro, depara-se com três distintos mecanismos de ação, a saber:

1. RNA mensageiro (mRNA).
2. Vetor viral.
3. Vírus inativado.

As vacinas de RNA mensageiro codificam a proteína S do SARS-CoV-2 formando anticorpos que inativam o vírus por meio do mecanismo de endocitose deste, no Brasil, as vacinas com este mecanismo são a Cominarty - **BNT162b2/ Pfizer™**; a Cominarty bivalente – **BNT162b2 + BNT162b2 OMI BA.1/ Pfizer™** e a Spikevax bivalente - **mRNA-1273.214/ Moderna™**^{58;61;62;64;65}.

As vacinas que conferem imunidade através de vetor viral podem ser classificadas como replicantes, quando o vírus utilizado mantém a capacidade de proliferação, e não-replicantes quando não detém tal propriedade. O vírus mais comumente utilizado como vetor é o adenovírus, um dos agentes causadores do resfriado comum^{66;67}. As vacinas **AZD1222 (ChAdOx1nCoV-19)/ AstraZeneca™**; **Ad26.COV2.S/ Janssen™**; e **Gam-COVID-Vax/ Sputnik V®** disponíveis no sistema de saúde brasileiro utilizam o adenovírus (no caso da vacina da AstraZeneca especificamente o adenovírus de chimpanzé) para carrear um RNA mensageiro com capacidade de codificar a proteína S^{58;61;62;64}.

Por fim, as vacinas de vírus inativado são compostas por vírus completos incapazes de infectar as células apresentando as partículas virais para produção de anticorpos, estando disponível em território nacional a **CoronaVac/ Sinovach Biotech™**; e **Covaxin/ Bharat**

Biotech™, esta última até 27/07/2021 quando teve sua importação suspensa por medida cautelar^{58;61}.

De um modo geral, a efetividade das vacinas para prevenção da infecção pelo SARS-CoV-2 é elevada, com resultados diferentes de acordo com vacina utilizada, desfecho observado e presença de variantes, porém em todas as vacinas a taxa de efeitos adversos é tão baixa que o benefício da vacinação suplanta os riscos decorrentes desta^{58;66;68}. Meta-análise de 28 ensaios clínicos randomizados com dados de mais de 500.000 pacientes (286.915 nos grupos vacinados e 233.236 nos grupos placebo) demonstrou eficácia combinada de 44,5% para prevenção de infecções assintomáticas, 76,5% para prevenção de infecções sintomáticas, 90,8% de eficácia na prevenção de COVID-19 grave, 95,4% para prevenção de internação hospitalar e 85,8% para prevenção de óbito por SARS-CoV-2⁶⁸.

A vacinação contra a COVID-19 teve impacto tão grande no enfrentamento a pandemia, que motivou o Cômite Nobel na Karolinska Institutet a laurear Katalin Karikó e Drew Weissman com o prêmio Nobel em Medicina pelas descobertas que permitiram o desenvolvimento de vacinas mRNA contra COVID-19⁶⁹.

Em relação às condições pós-COVID, a vacinação também demonstra eficácia na prevenção desta conforme evidência em literatura médica^{49;50}, com redução progressiva da incidência com o maior número de reforços, com dados demonstrando redução de 11,8% com uma dose, 24,4% com duas doses e de 25,8% com 3 doses em coorte italiana⁷⁰, além de propiciar redução nas manifestações e em mortalidade⁴⁹.

1.8 Determinantes Sociais em Saúde

Ainda que a busca pela compreensão das diferentes variáveis e a influência do processo saúde-doença destas nos seres humanos estejam presentes desde o surgimento da Medicina por Hipócrates, o enfoque e, conseqüente, valorização dessas no âmbito da saúde modificou-se ao longo dos séculos⁷¹. Desde o período de industrialização observado nos séculos XVIII e XIX em que se buscou identificar o impacto do surgimento deste fenômeno

nas populações, com grande participação de Rudolph Virchow e de Engels com publicações à época, passando para a corrente biologicista linear fortalecida pelos estudos e descobertas de Pasteur e Koch na área da microbiologia⁷¹⁻⁷². Este enfoque serviu de alicerce à fundação Rockefeller na criação da primeira escola de saúde pública estadunidense na universidade de Johns Hopkins, a qual obteve renome internacional pelo estudo ao controle de doenças, afastando questões sociais mais amplas do foco da saúde pública. Tal vertente foi responsável pelo embasamento da fundação da Faculdade de Higiene e Saúde Pública de São Paulo no século XX⁷².

No cerne desta dualidade, a OMS é fundada em 1948 com a definição de saúde como “estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doença ou enfermidade” presente na Constituição da organização⁷².

Diante da crise do modelo capitalista no final dos anos 60 e início dos 70 e da implementação do neoliberalismo, que se opunha ao Estado de Bem-Estar Social, as iniquidades sociais aumentaram, assim como os impactos dessas desigualdades na saúde⁷³. Esse cenário fomentou lutas sociais que questionavam a exploração da força de trabalho em relação ao processo saúde-doença. Um estudo de Rose et al. na década de 80 revelou que funcionários públicos ingleses de níveis hierárquicos inferiores tinham uma mortalidade por doença coronariana quatro vezes maior que os de níveis mais elevados, com a maioria dessa diferença explicada por determinantes sociais, reforçando essa concepção⁷². Com base nesse entendimento, o conceito de determinação social ganhou maior solidez, desafiando o paradigma positivista linear que tratava a doença como um fenômeno meramente biológico e individual⁷³. Esse conceito foi central no movimento de reforma sanitária brasileira e contribuiu para a formação da medicina social latino-americana, ampliando a discussão das necessidades de saúde da população, permitindo ao Estado criar e implementar políticas de saúde pública mais abrangentes e equitativas^{71;73}.

Com a aproximação dos anos 2000 e a discussão sobre os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, a OMS fundou no ano de 2005 a Comissão sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CDSS), como parte de um movimento visando demonstrar a relevância dos fatores sociais, econômicos, culturais, étnico/raciais, psicológicos e comportamentais na situação de saúde das populações⁷¹⁻⁷³. Tomando um papel de destaque mundial sobre a temática, o Brasil, sendo o primeiro país membro da OMS a tomar tal iniciativa, criou em 2006 a Comissão Nacional de Determinantes Sociais de Saúde (CNDSS) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)⁷¹⁻⁷³. Denotando, portanto, uma frente de valorização do contexto de vida dos indivíduos no processo de geração de problemas de saúde destes, entretanto, tal concepção permanece frequentemente subvalorizada na prática médica clínica diária.

No intuito de ampliar a discussão acerca dos determinantes sociais em saúde (DSS), muitos modelos conceituais foram desenvolvidos para ilustrar a interação entre tais fatores e o impacto que têm sobre a saúde humana em diferentes níveis. Entre os modelos frequentemente mencionados na literatura, destaca-se o de Dahlgren e Whitehead (figura 1). Esse modelo apresenta cinco camadas de determinantes de saúde, cada uma contendo variáveis específicas de acordo com o nível de abrangência. Cada camada exerce uma influência crescente sobre as demais, sendo essa influência mais significativa quanto mais distante do indivíduo⁷¹⁻⁷³.

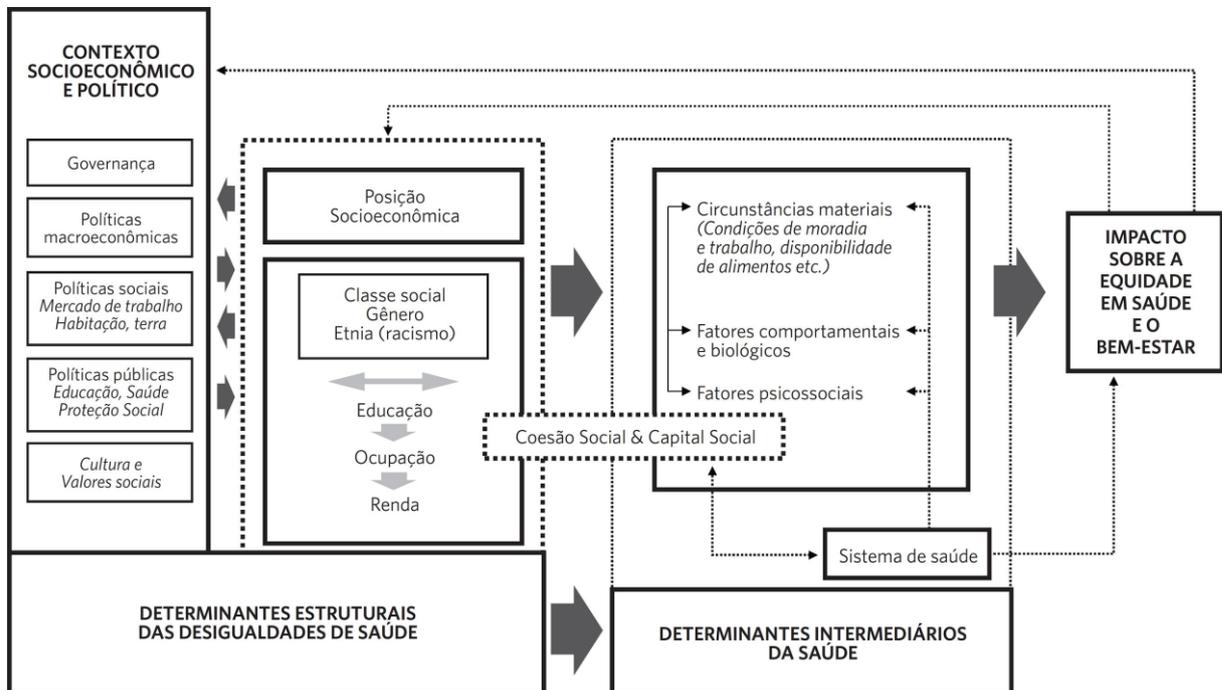
Figura 1 - Modelo de determinação social da saúde proposto por Dahlgreen e Whitehead em 1991



Fonte: Freitas, Carlos Machado de et al. (2010)

Este modelo foi base para a criação de inúmeros outros: Diderichsen e Hallqvist em 1998; Diderichsen, Evans e Whitehead em 2001; evoluindo para o modelo desenvolvido por Solar e Irwin em 2010 (figura 2) que sintetiza o marco conceitual em DSS estabelecido pela OMS e legitimado na Conferência Mundial sobre os Determinantes Sociais da Saúde no ano de 2011⁷¹⁻⁷⁴.

Figura 2 - Modelo dos Determinantes Sociais em Saúde proposto por Solar e Irwin em 2010



Fonte: Garbois, Julia Arêas et al. (2017)

Este modelo, simboliza as diferentes interrelações existentes entre determinantes denominados estruturais e os determinantes ditos intermediários que moldam os efeitos em saúde. Os determinantes estruturais incluem fatores sociais, políticos e econômicos que definem as posições socioeconômicas das populações, como renda, nível educacional, ocupação, gênero e raça/etnia. Esses determinantes estruturais são moldados por políticas macroeconômicas, sociais e públicas, bem como por sistemas de governança e valores culturais, contribuindo para a estratificação social e criando um cenário de desigualdade. Os determinantes intermediários, por sua vez, são influenciados diretamente pelas posições socioeconômicas e incluem circunstâncias materiais (condições de moradia, trabalho, qualidade do ar, acesso a alimentos e água), fatores comportamentais (hábitos de consumo de tabaco, álcool e atividade física), fatores biológicos (genéticos) e fatores psicossociais (estresse psicológico, suporte social). O sistema de saúde é considerado um

determinante intermediário, enfatizando as barreiras de acesso. O modelo destaca a importância da coesão social e do capital social, que atravessam tanto as dimensões estruturais quanto intermediárias, evidenciando a interconexão entre os diferentes níveis de determinantes na geração de desigualdades em saúde⁷³⁻⁷⁴.

Como todo modelo, tais modelos são dotados de imprecisões, uma vez que objetivam descrever as interrelações de sistemas, habitualmente, complexos, dotados de características dinâmicas e adaptativas, frequentemente expostos a fenômenos emergentes que modificam o sistema como um todo. De tal forma, os modelos optam por fragmentar os integrantes deste sistema em “condições”, “fatores” e “circunstâncias”, desconsiderando a multiplicidade de conexões entre todos estes componentes.

Esses modelos de DSS, ao integrarem fatores sociais, econômicos e ambientais, fornecem uma base teórica que complementa de maneira significativa as dimensões avaliadas pelo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). O IDH, com sua metodologia simplificada, oferece uma ferramenta eficaz para a comparação do desenvolvimento humano entre diferentes regiões e países⁷⁵. Essa abordagem acessível do IDH facilita a compreensão do impacto cumulativo dos determinantes sociais na saúde e no desenvolvimento humano, permitindo uma análise comparativa clara e concisa das disparidades socioeconômicas e de saúde.

O IDH, desenvolvido pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), é largamente utilizado para classificar os países de acordo com seu grau de desenvolvimento humano, sendo composto por três variáveis, são elas: a expectativa de vida ao nascer; o acesso ao conhecimento medido por anos médios de estudo e pelos anos esperados de escolaridade; e o produto interno bruto (PIB) per capita⁷⁵. O método de cálculo do IDH consiste, portanto, na média geométrica destes três índices normalizados, podendo

apresentar resultados contínuos entre 0 e 1. A interpretação do resultado, baseia-se na definição de quanto maior o valor, maior o grau de desenvolvimento humano de acordo com os critérios utilizados⁷⁵.

O IDH apesar de amplamente usado para avaliar o desenvolvimento socioeconômico dos países possui diversas limitações, sendo uma das principais a influência que a desigualdade social pode impor⁷⁵. Pode-se considerar para fins de exemplificação, dois países fictícios com valores iguais de IDH; em um deles o IDH pode ser homogêneo por todo o território, enquanto no outro país os avanços obtidos nas dimensões socioeconômicas podem estar restritos a pequenas regiões, levando a variações inter-regionais de IDH. Neste contexto, existe o índice de desenvolvimento humano ajustado à desigualdade (IDHAD). Este índice criado em 2010 pela PNUD leva em consideração a desigualdade nos três aspectos valorizados para o cálculo do IDH⁷⁵.

Estudos realizados previamente demonstraram uma correlação inversa entre o IDH e a mortalidade por doenças crônicas não-transmissíveis como a doença isquêmica do coração (DIC)^{76;77}, as doenças cerebrovasculares (DCBV)^{78;79} e as neoplasias^{80;81;82}, além de doenças infecciosas como a Tuberculose (TB) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)^{83;84}.

Inúmeros aspectos influenciaram as diferenças entre as taxas de letalidade por COVID-19 observadas em cada país ao redor do mundo. Dentre eles, ressalta-se indisponibilidade de testes (fator determinante à subnotificação detectada em inúmeras regiões principalmente no início da pandemia); a baixa disponibilidade de serviços de saúde (neste aspecto, subentende-se como a falta de acesso à saúde, discriminada pelo número de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e de profissionais de saúde pelo número de habitantes); assim como, medidas públicas de contenção da transmissão do vírus, como fechamento de instituições de ensino e de atividades não-essenciais⁸⁵.

Neste sentido, mais de 90% dos países considerados de IDH elevado ou muito elevado realizaram no início da pandemia o fechamento das escolas, enquanto menos que 70% dos países de IDH médio ou baixo tomaram esta medida⁸⁶. Tais medidas estão em consonância com a instituição de medidas fiscais para controle da pandemia, onde, em meados de abril de 2020, 96% dos países com IDH muito elevado já haviam anunciado políticas públicas para o enfrentamento da pandemia, em comparação apenas 73% dos países cujo IDH é baixo haviam tomado tais atitudes⁸⁶. Ademais, no primeiro trimestre do ano de 2020, o gasto médio com tais políticas fiscais atingiu cerca de 5% do PIB nos países de IDH muito elevado, enquanto nos países de desenvolvimento humano médio e baixo, o investimento esteve em torno de 1% do PIB⁸⁶.

Baseando-se em dados macrorregionais a nível mundial das taxas de letalidade por COVID-19 durante o primeiro ano da pandemia, pode-se observar resultados extremamente variáveis em países com diferentes condições socioeconômicas³⁵. Exemplificando, nos primeiros 150 dias da pandemia pela COVID-19 no ano de 2020, no Brasil (IDH 0,754) ultrapassava-se a marca de três milhões de casos confirmados da doença, com taxa de letalidade de aproximadamente 3,2%, ao passo em que na Alemanha (IDH 0,942) com cerca de 220.000 casos notificados, a letalidade pela COVID-19 atingiu 4,1%^{87;88}.

No entanto, a comparação da letalidade por COVID-19 entre países no início da pandemia está sujeita a conclusões imprecisas, visto a diferença na disponibilidade de testes diagnósticos e recursos médicos. No Brasil, a disponibilidade de leitos hospitalares, testes diagnósticos e profissionais médicos é significativamente menor do que na Alemanha – respectivamente, quatro vezes menos para leitos hospitalares e duas vezes menos para profissionais médicos^{87;89}. Essas discrepâncias podem levar a conclusões imprecisas, desse modo, visando reduzir o impacto do subdiagnóstico, frequente na COVID-19, utiliza-se a métrica de letalidade por 100.000 habitantes. Com essa abordagem, observa-se que a

letalidade no Brasil é 4,7 vezes maior em comparação à Alemanha, evidenciando as disparidades no impacto da doença entre os dois países⁸⁷.

Dados da pandemia pela COVID-19 na cidade do Rio de Janeiro sugerem associação similar. A taxa de letalidade global por COVID-19 do início da pandemia no município do Rio de Janeiro até final do mês de julho do ano de dois mil e vinte nos moradores da favela da Rocinha (IDH 0,732) atingia 20% dentre os 308 casos confirmados, área na qual apenas 3,3% dos moradores possuem idade superior a 65 anos, ao passo em que no bairro da Gávea (IDH 0,970) a letalidade dos 347 casos notificados era de 6,34%, local cujo percentual de moradores com mais de 65 anos de idade atinge 15,4%^{90;91;92;93}. Percebe-se, portanto, que apesar da média de idade ser sabidamente fator envolvido na evolução da COVID-19, o contexto socioeconômico destes pacientes parece ter forte influência nos desfechos.

Dentro da análise dos parâmetros utilizados no cálculo do IDH, o grau de escolaridade apresenta vínculo intrínseco com a saúde desde a promoção, perpassando a prevenção até a recuperação, no entanto, apesar do progressivo conhecimento acerca desta relação^{94;95;96;97;98;99}, as medidas de saúde pública que detém como cerne a educação não têm sido adequadamente implementadas. Como exemplo, no Brasil, no ano de 2020, primeiro ano de enfrentamento à pandemia, houve redução superior a 10% no investimento governamental em educação em relação ao ano de 2019¹⁰⁰.

Outro indicador largamente utilizado para descrever as populações e suas características sociodemográficas é o coeficiente de Gini¹⁰¹. Criado pelo italiano Corrado Gini, este é um instrumento de medida de desigualdade, representado por um número entre 0 e 1, onde 0 significa a igualdade completa e o 1 corresponde à total desigualdade¹⁰⁰. Historicamente

utilizado para análise de concentração de renda, atualmente, tem sido empregado em inúmeras áreas de estudo, em especial, em estudos relacionados à educação¹⁰¹⁻¹⁰².

Por meio de dados obtidos pela Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), demonstrou-se que o aumento progressivo do percentual gasto em renda no Brasil com gastos educacionais entre os anos de 2001 e 2015 apresentou como paralelo a redução da desigualdade em educação observada pelo coeficiente de Gini¹⁰³.

O impacto dos determinantes sociais em saúde na pandemia pela COVID-19, além dos aspectos supracitados, foi observado em estudo brasileiro publicado em setembro de 2020¹⁰⁴. Neste estudo ecológico, demonstrou-se correlação entre as taxas de incidência e de mortalidade com coeficiente de Gini de renda domiciliar e com o percentual de pessoas que vivem com adensamento excessivo (definido como moradias com três ou mais residentes por dormitório). Ademais, tal pesquisa sugeriu que aproximadamente 60% da variação da incidência da COVID-19 observada nos estados brasileiros devem-se ao coeficiente de Gini, adensamento domiciliar excessivo e a taxa de letalidade, assim como, cerca de 58% da variação da mortalidade observada poderia ser explicada pelos tais variáveis¹⁰⁴.

2 Justificativa

A imprevisibilidade de fenômenos emergentes dentro do escopo das doenças infecciosas e as consequências advindas de tais surtos epidêmicos ressalta a importância da pesquisa neste campo, buscando evitar futuras ameaças à saúde pública desta magnitude; para isto o conhecimento acerca de todos os fatores contribuintes para a propagação, assim como, na determinação da evolução clínica individual se torna imperativo. Isto posto, o avanço na compreensão das inter-relações lineares e não-lineares entre variáveis genéticas, fisiológicas e socioeconômico-culturais na tentativa de identificar padrões de variáveis e “clusters” de pacientes com características semelhantes e que possivelmente apresentem evoluções clínicas similares pode ser facilitado por meio da análise de bancos de dados empregando-se modelos estatísticos.

Durante a pandemia, observou-se que os desfechos hospitalares, notadamente a taxa de mortalidade intra-hospitalar, bem com as taxas de mortalidade extra-hospitalar, apresentaram variações significativas entre as diferentes macrorregiões demográficas de um país de vastas proporções, como o Brasil, estando claramente associadas a fatores socioeconômicos^{98;99;100}. Essa tendência observada na análise macrorregional foi identificada em escalas menores, como a microrregional/municipal, onde a avaliação de pacientes a nível individual ou em conjuntos de hospitais revelou correlações semelhantes com variáveis socioeconômicas. Destaca-se, por exemplo, a forma de financiamento dos hospitais, seja pública ou privada, e, no âmbito individual, a renda e o nível de escolaridade dos pacientes, como determinantes importantes nos resultados observados^{101;102;103}.

A análise das condições socioeconômicas torna-se fundamental ao considerar intervenções de saúde pública que visam mitigar disparidades, particularmente em países de dimensões continentais como o Brasil, que apresenta uma vasta heterogeneidade socioeconômica e cultural tanto inter quanto intrarregional. Este

aspecto é crucial no contexto da vacinação contra a COVID-19, na qual, apesar do potencial de redução das desigualdades, a implementação de campanhas vacinais pode inversamente exacerbá-las. Estudo brasileiro publicado em 2023 evidenciou tal cenário ao demonstrar por meio de análise realizada entre 2021 e 2022, considerável variação na cobertura vacinal contra COVID-19, assim como, no tempo necessário para alcançar alta cobertura vacinal em municípios brasileiros¹⁰⁴. Neste estudo, evidenciou-se melhores taxas de cobertura vacinal e menor tempo para alcançar alta taxa de cobertura nos municípios com maior PIB per capita, assim como, naqueles com maiores níveis de escolaridade¹⁰⁴.

A relevância da educação para a saúde das populações é um tema amplamente reconhecido e tem sido foco da Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2008¹⁰⁵. Contudo, até um passado recente, a extensão exata do impacto do nível de escolaridade sobre a mortalidade por todas as causas permanecia pouco explorada na literatura médica. Uma mudança significativa ocorreu com a publicação, em janeiro de 2024, de uma abrangente revisão sistemática acompanhada de meta-análise. Este estudo, que englobou 603 pesquisas globais, revelou uma correlação positiva entre um aumento no nível de escolaridade e a redução da mortalidade geral¹⁰⁶. Os dados indicam uma diminuição na mortalidade de 13,1%, 24,5% e 34,3% para indivíduos com, respectivamente, 6, 12 e 18 anos de escolaridade, em comparação com aqueles sem qualquer educação formal. Esses resultados sugerem uma redução no risco de morte de aproximadamente 1,9% a cada ano adicional de educação ao longo de um período de 18 anos¹⁰⁶. Tal redução é comparável a observada com a obtida pela prática regular de atividade física conforme preconizado pelas diretrizes internacionais^{106;107}.

Paulo Freire descreve a educação como o processo constante de criação do conhecimento e de busca da transformação-reinvenção da realidade pela ação-reflexão humana. Assim, uma vez em que o processo de educação consiste em ato complexo e multidimensional, capaz de que o educando se torne sujeito do próprio desenvolvimento, denota-se o papel

transformador que a educação obtém em todas as esferas, das quais a saúde é inextricavelmente ligada^{108;109;110}.

Pelos motivos supracitados, a análise da relação entre o perfil socioeconômico, mais especificamente neste projeto o grau de escolaridade e a morbimortalidade de pacientes internados em unidades hospitalares públicas e privadas da rede assistencial do município do Rio de Janeiro configura objeto de estudo de grande importância frente à pandemia. Tal análise é fundamental para a formulação de políticas públicas, em particular aquelas de cunho social mais amplo, que possam ser integradas às estratégias de saúde para combater a COVID-19 e potenciais futuras crises sanitárias. Isso se deve ao fato de que, conforme indicado pelos estudos referenciados, as análises locais podem refletir de maneira significativa o panorama da saúde no Brasil em uma escala mais ampla. Como proferido pelo Dr. Rudolph Virchow, renomado patologista do século XIX: “Medicine is a social science and politics is nothing but medicine on a grand scale”¹¹¹, que pode ser traduzido para o português como: Medicina é uma ciência social e política não é nada além de Medicina em larga escala.

3 Objetivos

3.1 Primário:

- Verificar a associação da escolaridade com a morbimortalidade intra-hospitalar em pacientes internados por COVID-19 em uma unidade de saúde pública e outra privada, ambas de alta complexidade, na cidade do Rio de Janeiro.

3.2 Secundários:

- Descrever o perfil clínico dos pacientes internados em ambos os hospitais;
- Determinar os preditores à internação em UTI, sobrevida hospitalar e pós-alta hospitalar dos pacientes internados nas unidades de saúde analisadas.

4 Métodos

O presente estudo consiste em uma coorte retrospectiva de bancos de dados de prontuários. A população do estudo inclui pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ) e no Hospital Samaritano (HS) entre março e julho de 2020. A seleção dos pacientes foi realizada através do rastreamento de exames RT-PCR SARS-CoV-2 confirmatórios notificados pelo Serviço de Epidemiologia e Avaliação (SEAV) do HUCFF e pelos resultados das amostras obtidas pela unidade de laboratório de análises clínicas do HS no período mencionado.

A coleta de dados foi realizada através do prontuário eletrônico do HUCFF, denominado “ProntHU”, que fornece informações clínicas, dados de escolaridade e laudos de exames complementares, e do prontuário eletrônico do HS, denominado “Medview”, que contém informações clínicas, dados de escolaridade, resultados laboratoriais e laudos de exames de imagem. Adicionalmente, foi utilizado o banco de dados de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro disponível no website <https://www4.tjrj.jus.br/Portal-Extrajudicial/CNO/> para obtenção de dados referentes à mortalidade após a alta hospitalar.

Os critérios de inclusão no estudo foram: RT-PCR SARS-CoV-2 detectável em swab nasofaríngeo e/ou orofaríngeo; idade igual ou superior a 18 anos; e admissão no período entre 1º de março e 31 de julho de 2020. Ao passo em que, os critérios de exclusão foram: alta hospitalar em menos de 24 horas da internação; ausência de evolução registrada em prontuário; e ausência de informação acerca da escolaridade.

Os dois hospitais apresentam características específicas as quais merecem menção, consistindo em um hospital público geral de nível terciário e uma instituição privada altamente equipada de nível terciário, em diferentes regiões administrativas da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A amostra de pacientes do hospital público (HUCFF) foi denominada hospital 1, enquanto o conjunto de pacientes da instituição privada (HS) foi classificado como hospital 2. O HUCFF é parte integrante do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), localizado na Ilha do Fundão, sendo um hospital escola de

nível terciário, o qual durante a pandemia pela COVID-19 foi referência no enfrentamento desta pelo MS, de modo em que foi destino de inúmeros pacientes por busca ativa e/ou referenciados de outras unidades hospitalares, em sua maioria de baixa renda familiar. O HS, localizado no bairro de Botafogo, sendo considerado referência para internações hospitalares de alta complexidade em regime de terapia intensiva, dotado de avançado parque tecnológico, cujo perfil de pacientes geralmente compreende indivíduos de poder aquisitivo elevado. Ambos os hospitais são referências dentro do município do Rio de Janeiro devido à assistência de qualidade e à disponibilidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos de alta complexidade, além de serem instituições dedicadas ao ensino e à pesquisa em saúde. Neste cenário, o hospital 1 consiste no centro de ensino-pesquisa-extensão universitários da maior universidade pública federal do país, e o hospital 2 em instituição em franca expansão acadêmica com a criação e manutenção de programas de pós-graduação e de estágio para alunos de graduação na última década.

Uma ficha pré-especificada com instruções detalhadas (Anexo I) foi elaborada para a extração de dados dos prontuários eletrônicos e as informações foram obtidas por quatro pesquisadores treinados, sendo um mestrando e três alunos de medicina em projeto de iniciação científica. Apenas os pacientes cujos prontuários médicos dispunham de informações sobre o grau de escolaridade foram incluídos na análise, sendo estratificados em ausência de escolaridade e/ou analfabetismo, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio e ensino superior.

Dados clínicos, incluindo idade, sexo, comorbidades, duração dos sintomas, sinais vitais, fenótipo clínico conforme classificação de Rello J et al⁴⁸ (vide tabela 1 acima), resultados laboratoriais e informações referentes à tomografia computadorizada (TC) de tórax foram coletados (maiores informações no anexo I). Os desfechos considerados clinicamente relevantes (anexo I) foram: admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica, ocorrência de tromboembolismo venoso (TEV), insuficiência renal

aguda com necessidade de terapia renal substitutiva por hemodiálise (HD) e mortalidade global intra-hospitalar e a longo prazo. Os critérios adotados para os diagnósticos e classificações das variáveis coletadas, assim como, dos desfechos obtidos encontram-se na ficha de coleta de dados (Anexo I), com exceção da mortalidade pós-alta, que foi obtida através do banco de dados de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro (fluxograma descrito no anexo III), realizada 1045 dias após o término do período intra-hospitalar do estudo. Além disso, os valores laboratoriais foram considerados alterados quando encontravam-se fora dos valores de referência.

A avaliação e processamento dos dados foram realizados por meio do programa Stata v.18. Variáveis categóricas foram apresentadas na forma de frequências relativas e analisadas com o teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram descritas pela mediana e pelo intervalo interquartil 25-75 (IQR) e analisadas pelos testes de Wilcoxon-Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Foi desenvolvido um modelo de regressão logística multivariado para determinar os preditores independentes de mortalidade. As variáveis cuja informação estivesse presente em menos de 80% dos pacientes da amostra foram removidas do modelo. Foi realizada uma análise comparativa da troponina cardíaca ultrasensível (Tn-US) entre o grupo com Tn-US disponível, o grupo sem Tn-US disponível e o grupo total de pacientes. Utilizando este modelo, foi calculada a predição de probabilidades para analisar a relação entre grau de escolaridade e mortalidade intra-hospitalar, cujo resultado foi representado visualmente em um gráfico. Variáveis com relevância estatística na análise univariada e variáveis de relevância clínica foram incluídas no modelo multivariado. As curvas de sobrevida pós-alta foram avaliadas pelo estimador de Kaplan-Meier, com um valor de p unilateral de significância inferior a 0,05 (5%) para permitir a rejeição da hipótese nula.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Pró-Cardíaco, CEP responsável pelas pesquisas conduzidas pelo Hospital Samaritano Botafogo, em 13 de setembro de 2023, sob o parecer 6.299.077. Considerando que este é um estudo com análise retrospectiva de banco de dados de caráter observacional de

prontuários, respeitando o sigilo destes, houve autorização para a coleta dos dados sem a obrigatoriedade de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelos pacientes integrantes da pesquisa.

5 Resultados

Durante o período do estudo, todos pacientes consecutivos com RT-PCR SARS-CoV-2 detectável foram avaliados, resultando em 481 pacientes triados para a amostra, dos quais 419 foram incluídos no banco de dados. Foram incluídos na análise com base nos critérios de seleção utilizados (Figura 3), 361 pacientes. Do total de pacientes excluídos do estudo (n=120), 58 (48% do total) foram retirados pela ausência de informação acerca da escolaridade, sendo 44 oriundos do hospital 1 e 14 provenientes do hospital 2. As características clínicas encontradas à admissão estão detalhadas conforme local de internação, nível de escolaridade, desfecho óbito intra-hospitalar, assim como, a amostra global na Tabela 2.

Figura 3 - Fluxograma Geral do Estudo

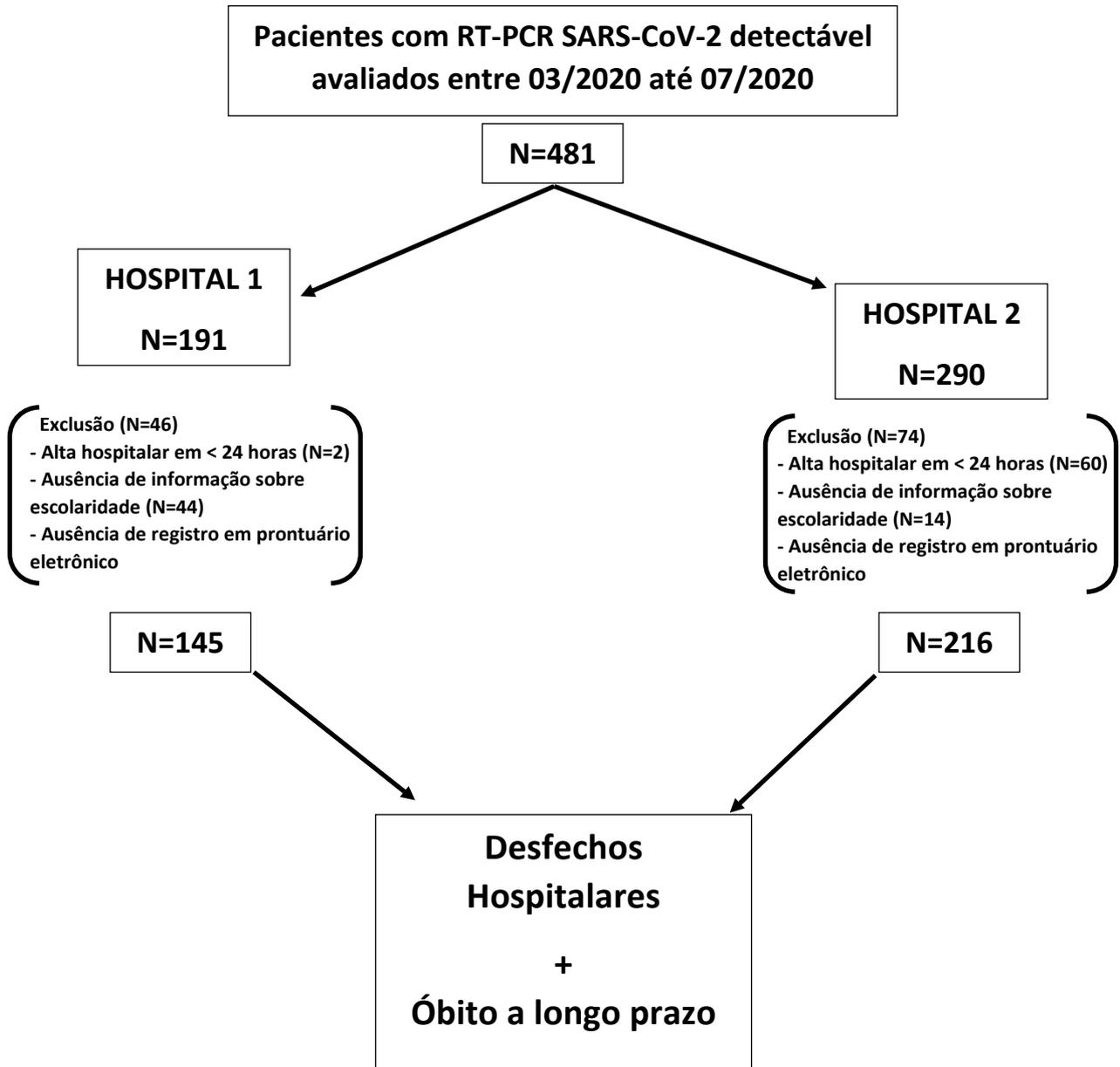


Tabela 2 - Características Clínicas por Local de Internação, Escolaridade e Óbito Intra-Hospitalar

Características	Hosp 1 (n=145)	Hosp 2 (n=216)	Total (n=361)	Sem Escolaridade (n=41)	Ensino Fund. Incompl (n=50)	Ensino Fund. Compl (n=49)	Ensino Médio (n=60)	Ensino Superior (n=161)	Óbito não n=282	Óbito sim n=79
Idade mediana em anos *	64 (55-74)	68 (54-82)	66 (54-78)	70 (60-81)	66,5 (60-78)	66 (56-76)	65 (52-80)	65 (51-77)	64 (53-75)	76 (62-86)
Sexo Masculino - n (%)	73 (50,2)	124 (57,3)	197 (55,0)	25 (61,0)	14 (28,0)	28 (57,1)	30 (50,0)	100 (62,1)	150 (53,2)	47 (59,5)
Obesidade (%)	33,8	28,7	32,4	26,8	32,0	34,7	25,0	32,3	32,6	31,7
HAS (%)	70,3	51,9	59,3	63,4	74,0	67,4	66,7	48,5	57,8	64,6
DM (%)	44,1	29,6	35,5	53,7	40,0	40,8	45,0	24,2	34,4	39,2
DCV (%) *	16,6	11,1	13,3	14,6	20,0	18,4	15,0	8,7	18,8	36,7
Doença Pulmonar (%)	10,4	11,6	11,1	7,3	8,0	8,2	16,7	11,8	11,4	10,1
História de Tabagismo (%)	15,2	11,1	12,8	19,5	16,0	8,2	15,0	10,6	12,8	12,7
Neoplasia (%)	11,7	13,9	13,0	14,6	12,0	16,3	8,3	13,7	11,4	19,0
Cortico-esteróides	8,3	6,5	7,2	12,2	10,0	10,2	5,0	5,0	6,7	8,9
Antimaláricos	2,8	4,6	3,9	7,3	4,0	2,0	0	5,0	3,9	3,8
Sintomas até admissão (dias) *	7 (IQR 4-10)	7 (IQR 4-10)	7 (IQR 4-9)	5 (IQR 4-8)	5,5 (IQR 3-9,5)	7 (IQR 5-8)	7 (IQR 5-10)	7 (IQR 3-9)	7 (IQR 4-9)	5 (IQR 3-7)
Oximetria (%)	92 (IQR 88-96)	94 (IQR 91-96)	93 (IQR 90-96)	93,5 (IQR 91-96)	91 (IQR 86-94)	93 (IQR 90-96)	92,5 (IQR 89-95)	94 (IQR 90-96)	93 (IQR 90-96)	93 (IQR 88-96)
PAS (mmHg) *	120 (IQR 110-140)	130 (IQR 119-144)	130 (IQR 116-142)	130 (IQR 113-140)	120 (IQR 114-140)	120 (IQR 107-140)	129 (IQR 118-145)	131 (IQR 120-145)	130 (IQR 120-145)	120 (IQR 108-130)
Leucócitos *	6700 (IQR 3800-9500)	5400 (IQR 3215-7595)	5800 (IQR 3410-8290)	6125 (IQR 3740-8735)	6900 (IQR 2600-10600)	5200 (IQR 3300-9000)	6250 (IQR 4050-8350)	5420 (IQR 3330-7800)	5625 (IQR 3300-7930)	6700 (IQR 3900-9800)
Linfócitos *	923 (IQR 630-1358)	810 (IQR 519-1161)	863 (IQR 562-1221)	714 (IQR 480-1191)	918 (IQR 568-1264)	925 (IQR 585-1221)	859 (IQR 680-1381)	851 (IQR 522-1162)	910 (IQR 598-1265)	695 (IQR 510-1041)

Hemoglobina*	12,8 (IQR 11,7-14)	13,3 (IQR 11,9-14,6)	13,1 (IQR 11,7-14,3)	12,9 (IQR 11,9-14)	12,2 (IQR 10,8-13,1)	13 (IQR 11,7-14,2)	13 (IQR 11,6-14,2)	13,5 (IQR 12,3-14,7)	13,2 (IQR 12-14,4)	12,1 (IQR 10,8-14,1)
PCR-t*	11,4 (IQR 4,6-18,2)	6,5 (IQR 3,3-14,4)	8,1 (IQR 4,1-16)	7,4 (IQR 4,7-15,9)	12,5 (IQR 6,1-18,6)	8,1 (IQR 3,9-15,9)	8,1 (IQR 4,1-16,9)	6,8 (IQR 3,3-15,2)	7,2 (IQR 3,5-14,4)	14,4 (IQR 5,7-19,1)
Creatinina*	1,1 (IQR 0,8-1,6)	0,9 (IQR 0,7-1,1)	0,9 (IQR 0,8-1,3)	1,0 (IQR 0,8-1,2)	1,0 (IQR 0,8-1,5)	1,1 (IQR 0,9-1,9)	1,0 (IQR 0,8-1,4)	0,9 (IQR 0,7-1,1)	0,9 (IQR 0,7-1,1)	1,4 (IQR 0,9-2,2)
Elevação de Tn-US (%)*	22,8	16,7	19,1	19,5	26,0	34,7	16,7	13,0	13,8	38,0
Infiltrado em vidro fosco (%)	50 (IQR 25-50)	16 (IQR 7-30)	25 (IQR 11-50)	20 (IQR 9-30)	50 (IQR 25-50)	50 (IQR 25-50)	30 (IQR 25-50)	16 (IQR 5,6-33,4)	25 (IQR 10-50)	30 (IQR 13-50)

Legenda: n = número; IQR = intervalo interquartil 25%-75%; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM = Diabetes Mellitus; DCV = Doença Cardiovascular; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PCR-t = Proteína C reativa titulada; Tn-US = Troponina ultrasensível. Valores expressos em medianas. Valores percentuais referem-se ao valor absoluto descrito nas colunas. As variáveis que alcançaram significância estatística ($p < 0,05$) na análise de mortalidade estão sinalizadas com *.

Elevação de Tn-US foi considerada quando $>$ percentil 99 do LSN.

Todas as variáveis descritas na tabela apresentaram completude de informação $>85\%$, com exceção da Tn-US.

A mediana de idade dos pacientes da amostra foi de 66 anos (IQR 54-78). Entre os pacientes que receberam alta hospitalar ($n=282$), a mediana de idade foi de 64 anos (IQR 53-75), enquanto para aqueles que faleceram durante a internação ($n=79$), foi de 76 anos (IQR 61-86). A mediana de idade foi maior no Hospital 2 e nos sem escolaridade. A maioria dos pacientes da amostra global era do sexo masculino, porém tal achado não foi observado no hospital 1. Tal predomínio foi observado nos grupos de analfabetos, com ensino fundamental completo e com ensino superior.

Na análise dos pacientes conforme o grau de escolaridade, observou-se que 87,8% dos analfabetos e 91,9% dos pacientes com ensino superior estavam internados no Hospital 2. Em contraste, no Hospital 1, 67% dos pacientes internados não possuíam ensino médio, enquanto no Hospital 2, 68% dos internados detinham ensino superior.

A maioria dos pacientes da coorte esteve internado no hospital 2. As principais comorbidades observadas foram: hipertensão (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, doença cardiovascular (DCV), todas essas mais frequentes no hospital 1 e menos prevalentes entre os pacientes com ensino superior, excetuando a obesidade. História de tabagismo foi mais comumente identificada em pacientes sem escolaridade. A mediana de tempo entre o início dos sintomas até o momento da admissão hospitalar foi de 7 dias, mesmo período observado entre os pacientes que sobreviveram à internação, ao passo em que os pacientes que evoluíram a óbito tiveram tempo inferior de 5 dias. O fenótipo clínico foi do tipo 1 em 0,3% dos casos, tipo 2 em 29,6% dos pacientes, tipo 3 em 45,7% dos internados, tipo 4 em 16,6% da amostra e tipo 5 em 7,8% do grupo total analisado. O nível educacional apresentou correlação significativa com apresentação clínica mais grave à admissão, demonstrada pelo fenótipo clínico tipo 4 e/ou 5, observado em 30,7% dos pacientes com escolaridade inferior ao ensino médio, ao mesmo tempo que foi identificado em 20,4% naqueles com escolaridade igual ou maior que o ensino médio (p-valor=0,026). Ademais, este último grupo de pacientes também apresentou menor percentual de acometimento pulmonar observado à TC de tórax em relação aos pacientes com escolaridade inferior ao ensino médio, com uma mediana de 21% x 29,5%, respectivamente (p-valor<0,001)

Os parâmetros inclusos na tabela 2 apresentaram completude superior a 85%, com exceção da troponina cardíaca ultrasensível (Tn-US). Entre os 244 pacientes (67,5% da amostra) com Tn-US medida à admissão, 47 (19,3%) apresentaram níveis acima do limite superior da normalidade (LSN), sendo esse fenômeno mais comum no Hospital 1. Desses, 26 pacientes com Tn-US elevada faleceram, resultando em uma taxa de mortalidade de 55%. Em contraste, entre os 197 pacientes (80,7% dos que tiveram Tn-US medida) que não apresentaram elevação do LSN, 67 faleceram, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 34%. Considerando todos os pacientes para os quais a Tn-US estava disponível, 93 faleceram, representando uma taxa de mortalidade de 38,1%. Elevação de Tn-US à admissão ocorreu em percentual menor de pacientes com ensino superior em comparação com os outros estratos de nível educacional. A avaliação dos pacientes excluídos da amostra devido

à incompletude dos dados de escolaridade revelou uma mediana de idade de 65 anos (IQR 52-81), com 51% dos pacientes sendo do sexo masculino. Entre as comorbidades, observou-se 31% de obesidade; 67,2% de HAS; 32,8% de DM; e 17,2% de DAC. Pneumopatia e histórico de tabagismo foram registrados em 13,8% dos pacientes cada, e a incidência de neoplasias foi de 8,6%. Adicionalmente, elevação de PCR-t foi identificada em 11,6% dos pacientes. A creatinina mediana observada foi de 1 mg/dL, e 50% dos pacientes apresentaram infiltrado em vidro fosco. A mortalidade intrahospitalar neste grupo foi de 43%.

O grau de escolaridade na população total do estudo e a mortalidade intra-hospitalar conforme local de internação estão apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 – Mortalidade intra-hospitalar por escolaridade segundo local de internação

Escolaridade	Hospital 1	Hospital 2	Total
	(n=145) (%)	(n=216) (%)	(n=361) (%)
Sem Escolaridade (n=41; 11%)	3/5 (60,0)	9/36 (25,0)	12 (29,3)
Ensino Fund. Incompleto (n=50; 14%)	10/48 (20,8)	1/2 (50,0)	11 (22,0)
Ensino Fund. Completo (n=49; 13%)	17/44 (38,6)	2/5 (40,0)	19 (38,8)
Ensino Médio (n=60; 15%)	9/35 (25,7)	4/25 (16,0)	13 (21,7)
Ensino Superior (n=161; 45%)	3/13 (23,1)	21/148 (14,2)	24 (14,9)
Total	42 (28,9)	37 (17,1)	79 (21,9)

Legenda: n = número; Fund = Fundamental; Valores percentuais referem-se ao valor absoluto descrito nas colunas. P-valor: Escolaridade = 0,007; Local = 0,006

A escolaridade perpassou do analfabetismo em 11,4% até o ensino superior em 44,6% do total de pacientes. O número de óbitos intra-hospitalares observado na amostra foi de 79 pacientes, deste total 42 ocorreram no hospital 1 e 37 no hospital 2 (p-valor=0,006). A mortalidade dentre os pacientes sem escolaridade foi aproximadamente duas vezes maior em comparação à mortalidade observada entre os pacientes com ensino superior (p-valor=0,007).

Os desfechos não-fatais estão detalhados conforme local de internação na Tabela 4.

Tabela 4 - Desfechos Não-Fatais segundo Local de Internação

Desfechos (%)	Total (n= 361)	Hospital 1 (n=145)	Hospital 2 (n=216)	p-valor
Tempo de IH em dias	8 (IQR 5-16)	8 (IQR 5-13)	9 (IQR 5-19)	0,017*
Internação em UTI	136 (37,7)	47 (32,4)	89 (41,2)	0,057#
VM	91 (25,2)	45 (31,0)	46 (21,3)	0,025#
HD	27 (7,5)	14 (9,7)	13 (6,0)	0,140#
TEV	24 (6,7)	4 (2,8)	20 (9,3)	0,011#

Legenda: n= Número; IH = Internação Hospitalar; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; VM = Ventilação Mecânica; HD = Hemodiálise; TEV =Tromboembolismo venoso.

*p-valor para o teste Wilcoxon-Mann-Whitney

#p-valor para o teste exato de Fisher

A mediana de internação 1 dia menor no hospital 1 (p-valor=0,017). Houve menor necessidade de VM no hospital 2, entretanto, identificou-se maior número de TEV neste hospital. Observou-se um maior percentual de internação em UTI no hospital 2, no entanto, o p-valor foi marginalmente superior a 0,05.

Na tabela 5 estão descritos os desfechos não-fatais conforme o nível educacional dos pacientes.

Tabela 5 – Desfechos Não-Fatais segundo Grau de Escolaridade

Desfechos (%)	Sem Escolaridade (n=41)	Ensino Fundamental Incompleto (n=50)	Ensino Fundamental Completo (n=49)	Ensino Médio (n=60)	Ensino Superior (n=161)	p-valor
Tempo de IH em dias	10 (IQR 5-23)	8 (IQR 5-12)	7 (IQR 4-15)	8 (IQR 5-16)	9 (IQR 4-19)	0,832*
Internação em UTI	19 (46,3)	13 (26,0)	18 (36,8)	18 (30,0)	68 (42,2)	0,304*
VM	11 (26,8)	14 (28,0)	18 (36,7)	13 (21,7)	35 (21,7)	0,274*
HD	5 (12,2)	3 (6,0)	4 (8,2)	5 (8,3)	10 (6,2)	0,747*

Legenda: n= Número; IH = Internação Hospitalar; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; VM = Ventilação Mecânica; HD = Hemodiálise. *p-valor para o teste de Kruskal-Wallis

Houve um maior percentual de internação em UTI nos pacientes sem escolaridade e com ensino superior em relação aos outros estratos de escolaridade (p-valor>0,05). Além disso, identificou-se menor necessidade de VM nos pacientes com escolaridade no ensino médio e/ou ensino superior em comparação ao ensino fundamental e ao analfabetismo.

Por meio de modelo preditivo gerado na análise estatística, identificou-se os preditores independentes dos desfechos internação em UTI, mortalidade intra-hospitalar e mortalidade pós-alta a longo prazo. Os preditores independentes de internação em UTI identificados à análise univariada foram idade à admissão (OR: 1,01; IC: 1,009-1,03; p-valor=0,038) e opacidades pulmonares em vidro fosco à TC de tórax (OR: 1,01; IC: 1,001-1,02; p-valor=0,025), enquanto sexo masculino apresentou-se como fator de proteção ao desfecho hospitalização em UTI (OR: 0,53; IC: 0,31-0,90; p-valor=0,02).

Na análise univariada, os preditores de mortalidade intra-hospitalar com relevância estatística identificados foram idade (p-valor<0,001), internação no hospital 1 (p-valor=0,009), grau de escolaridade (p-valor=0,007), presença de DCV (p-valor=0,006), tempo de início de sintomas até hospitalização (p-valor=0,002), PAS à admissão (p-valor<0,001), contagem de leucócitos (p-valor=0,011), número de linfócitos (p-valor=0,009), nível de Hb (p-valor=0,001), Cr sérica (p-valor<0,001), PCR-t (p-valor<0,001) e Tn-US elevada à admissão(p-valor<0,001).

Na análise multivariada, considerando o modelo com a totalidade dos pacientes (n=361), três variáveis foram identificadas como preditores de mortalidade intra-hospitalar: idade, internação em UTI e escolaridade igual ou maior ao ensino médio. Utilizando-se dados disponíveis dos pacientes com Tn-US disponível à admissão, cinco parâmetros demonstraram-se preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar: idade; internação em UTI; elevação de Tn-US; PCR-t aumentada; e escolaridade igual ou maior ao ensino médio (tabela 6).

Tabela 6- Preditores Independentes de Mortalidade Intra-hospitalar pela Análise Multivariada

Características	OR (IC 95%)	p-valor
Idade (anos)	1,04 (1,02-1,07)	<0,001
Internação em UTI	29,00 (12,69-66,23)	<0,001
Elevação de Tn-US	5,80 (2,08-16,16)	0,001
PCR-t aumentada	1,05 (1,00-1,10)	0,035
Escolaridade igual ou maior EM	0,27 (0,13-0,54)	<0,001

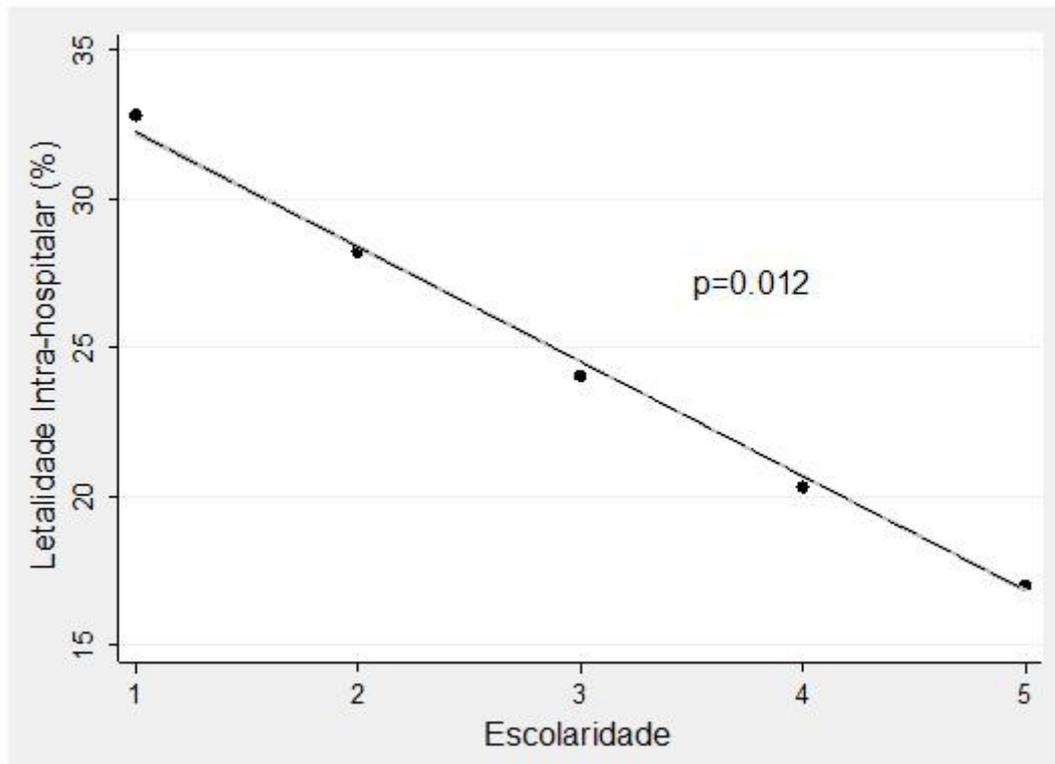
Legenda: OR = Odds-ratio; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; Tn-US = Troponina Ultrassensível; PCR-t = Proteína C Reativa titulada; EM = Ensino Médio.

Elevação de Tn-US foi considerada quando > percentil 99 do LSN.

PCR-t aumentada foi considerada quando > 1mg/dL.

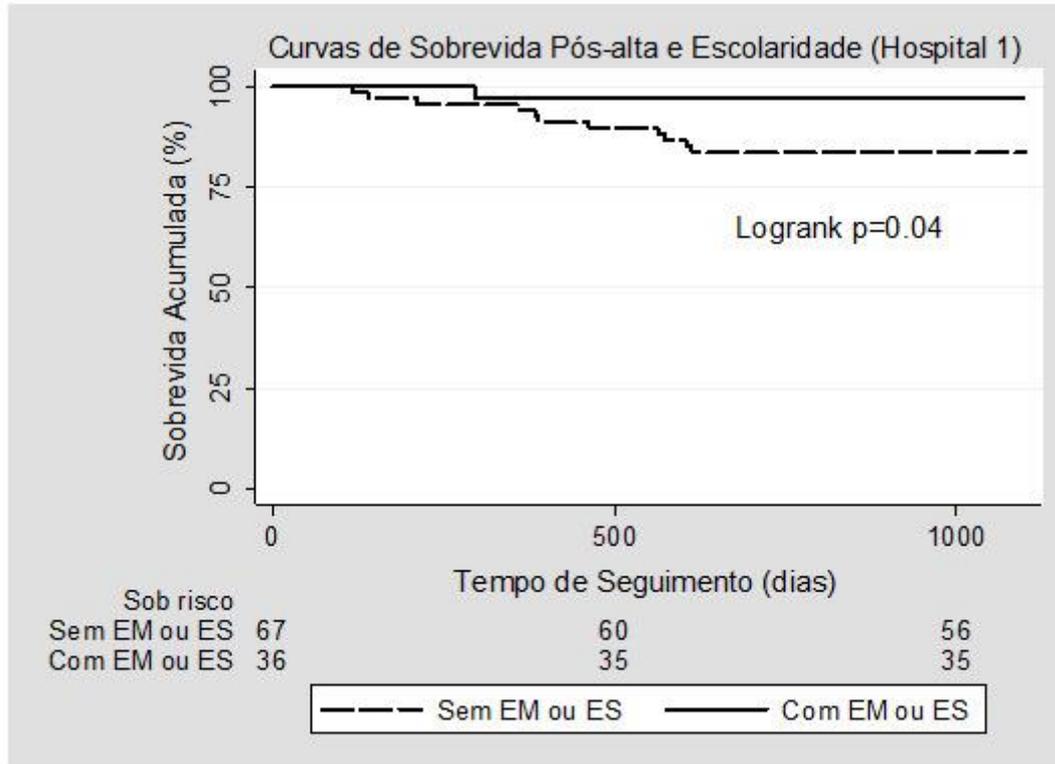
A análise por regressão logística, mostrou que a mortalidade intra-hospitalar teve associação inversa com o grau de escolaridade (p -valor=0,012), (Figura 4).

Figura 4 - Análise por regressão logística da relação entre mortalidade intra-hospitalar e grau de escolaridade



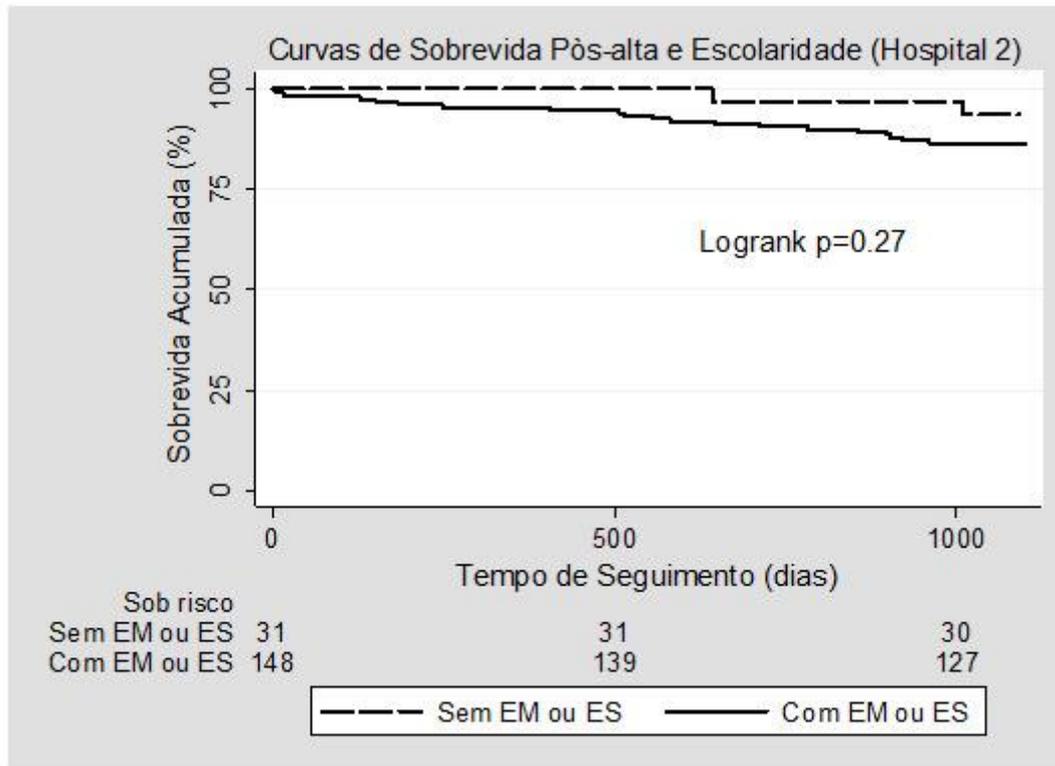
No grupo de 282 pacientes que receberam alta hospitalar no período analisado, 34 (12,1%) morreram ao longo do período estudado, dos quais 15 (44% do total de mortes pós-alta) ocorreram no período até 1 ano. As curvas de sobrevivência a longo prazo pós-alta conforme presença ou não de escolaridade maior ou igual ao ensino médio separada por hospital, assim como, apenas dos pacientes com idade inferior a 80 anos da amostra global estão dispostas nas figuras 5 a 7.

Figura 5 – Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no Hospital 1



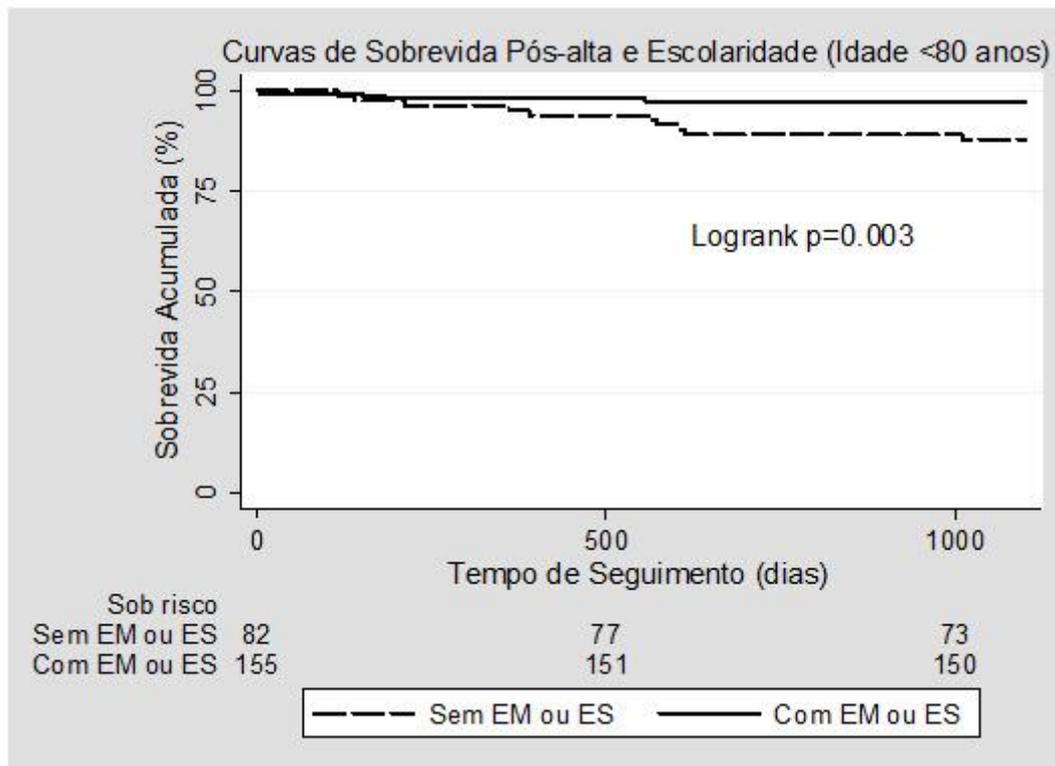
Legenda: EM = Ensino Médio; ES = Ensino Superior.

Figura 6 – Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no Hospital 2



Legenda: EM = Ensino Médio; ES = Ensino Superior.

Figura 7 – Associação da Sobrevida a Longo Prazo com Escolaridade no grupo com Idade <80 anos



Legenda: EM = Ensino Médio; ES = Ensino Superior.

Como preditores de mortalidade a longo prazo pela análise univariada, idade (p-valor<0,001), história prévia de DCV (p-valor=0,013), HAS (p-valor<0,001) e Tn-US elevada à admissão (p-valor<0,001) tiveram relevância estatística.

Utilizando-se as mesmas variáveis aplicadas no modelo multivariado para análise da mortalidade intra-hospitalar, realizou-se análise multivariada, cujos preditores independentes de mortalidade a longo prazo identificados foram: idade, internação em UTI, elevação de Tn-US e escolaridade igual ou maior ao ensino médio (tabela 7).

Tabela 7 - Preditores Independentes de Mortalidade Pós-Alta a Longo Prazo na Análise Multivariada

Características	OR (IC 95%)	p-valor
Idade (anos)	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Internação em UTI	14,00 (6,10-32,50)	<0,001
Elevação de Tn-US	2,94 (1,35-6,39)	0,007
Escolaridade igual ou maior EM	0,28 (0,12-0,62)	0,002

Legenda: OR = Odds-ratio; IC95% = Intervalo de Confiança 95%; UTI = Unidade de Terapia Intensiva; Tn-US = Troponina Ultrassensível; PCR-t = Proteína C Reativa titulada; EM = Ensino Médio.

Elevação de Tn-US foi considerada quando > percentil 99 do LSN.

6 Discussão

Nossa coorte retrospectiva expõe os resultados de série de casos de pacientes internados por COVID-19 em dois hospitais de referência da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A presença de pacientes de unidades hospitalares com financiamento público e privado torna a população mais heterogênea, reduzindo a possibilidade de viés de seleção da amostra. Apesar de ambos os hospitais analisados terem seus pacientes admitidos via departamento de emergência, o hospital 1 tinha pacientes provenientes por “demanda espontânea” e pacientes referenciados de outras unidades públicas, ao passo em que os pacientes admitidos no hospital 2 eram apenas pacientes que adentraram o setor por “demanda espontânea”. Entretanto, tal diferença não se correlacionou com discrepância do tempo entre o início dos sintomas e a internação nos hospitais.

Por meio do fluxograma de seleção de pacientes no período analisado, apesar da dificuldade de obtenção de dados de prontuários, comum de estudos retrospectivos, e das dificuldades impostas pelas restrições devido ao isolamento durante a pandemia, o percentual de pacientes sem informação do grau de escolaridade foi relativamente pequeno. Alcançamos completude de 86%, superior aos 64-68% geralmente observados na literatura brasileira para este tipo de dado sociodemográfico no contexto analisado^{7;119}. Entretanto, tal cenário demonstra potencial desvalorização e/ou desconhecimento por parte dos profissionais de saúde quanto à importância de documentar e de utilizar esta informação social para as tomadas de decisão clínica.

A mediana de idade encontrada da amostra global e dos subgrupos por local de internação e grau de escolaridade foi semelhante, com exceção dos pacientes que não sobreviveram à internação e dos pacientes sem escolaridade, sendo que a mediana de idade foi maior nos pacientes do Hospital 2 e nos pacientes sem escolaridade.

A população geral do estudo apresentou leve predomínio masculino. No entanto, essa preponderância foi ainda mais evidente nos subgrupos de pacientes sem escolaridade e

com ensino superior. Esse último dado contrasta com a realidade brasileira, onde, nos últimos 20 anos, a proporção de mulheres ingressantes e concluintes no ensino superior é maior do que a de homens. Especificamente, para cada homem ingressante, há aproximadamente 1,5 mulheres, e para cada homem concluinte, há aproximadamente 1,4 mulheres.¹²⁰.

O percentual de pacientes com ensino superior da amostra foi superior ao percentual médio da população entre 55-64 anos dos países integrantes à OCDE que alcançaram este grau de escolaridade em 30%, segundo relatório de 2021, estando similar a países como Estados Unidos da América (45%) e Japão (48%), além de consideravelmente superior em relação à realidade nacional, na qual 23% da população entre 25-34 anos e 15% da população entre 55-64 anos concluiu o nível superior de educação¹²⁰. Vale ressaltar que mais de 90% dos pacientes com ensino superior estiveram internados no hospital 2 em nosso estudo, além disso, o percentual de portadores de nível universitário no hospital 2 suplantou o percentual de pacientes que alcançaram o ensino médio no hospital 1, demonstrando a clara desigualdade a nível de escolaridade observada entre a instituição hospitalar pública e privada. Esta grande associação entre nível superior e internação no hospital 2, pode ter contribuído como viés na análise entre mortalidade e local de internação, uma vez em que na análise multivariada a escolaridade persiste como preditor independente de morte e o hospital de admissão perde associação observada na análise univariada.

Uma descoberta adicional que merece destaque é a diferença na prevalência de ausência de educação formal entre os pacientes do Hospital 1 (3,5%) e do Hospital 2 (16,7%). Apenas o resultado do hospital 2 é corroborado por dados nacionais da PNAD de 2019, que evidenciaram uma taxa de analfabetismo de 18,1% entre pessoas com mais de 60 anos no país, e 9,7% para este grupo etário na região sudeste¹²¹. Além disso, dados do DATASUS de 2010 para o estado do Rio de Janeiro mostram uma taxa de analfabetismo de 11,6% para pessoas acima de 60 anos, com um aumento progressivo conforme a idade: 13,2% entre aqueles de 70 a 79 anos e 16,5% entre aqueles de 80 a

89 anos¹²². Dados de 2015 do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA)¹²³ também revelam uma correlação significativa entre condições de pobreza e níveis de escolaridade na população com mais de 15 anos de idade. Esses dados indicam uma disparidade marcante: indivíduos em situação de pobreza possuem, em média, 5,8 anos de estudo, comparados aos 9,7 anos entre aqueles classificados como não-pobres. Dessa forma, a maior incidência de registros incompletos de escolaridade no Hospital 1 (23%) em comparação ao Hospital 2 (7%) pode ter contribuído para a notável diferença nas taxas de mortalidade observadas. Contudo, é provável que a baixa escolaridade destaque um cenário ainda mais alarmante, em que pacientes sem escolaridade do Hospital 1, cujo principal público são pessoas de baixa renda, enfrentem uma vulnerabilidade social exacerbada, inclusive exemplificado pelo possível cenário destes não deterem suporte social sob a forma de acompanhante capaz de fornecer informações sociais. Esta condição de maior vulnerabilidade agrava as dificuldades de acesso ao sistema de saúde e, por conseguinte, à internação hospitalar em centros de referência. Tal contexto, no entanto, não diminui a validade dos resultados observados pelo estudo. Pelo contrário, se o número de pacientes sem qualquer educação formal fosse maior no Hospital 1, e considerando a influência direta do nível educacional sobre a mortalidade já identificada, seria esperada uma discrepância ainda maior nas taxas de mortalidade entre os hospitais estudados, ademais a mortalidade dos pacientes excluídos por falta da informação escolaridade foi mais elevada que a amostra global, e tais pacientes excluídos foram majoritariamente oriundos do hospital 1.

Outro aspecto interessante a pontuar na amostra é a elevada prevalência de comorbidades dos pacientes, com preponderância nos pacientes oriundos do hospital 1, havendo menor percentual de comorbidades nos pacientes com ensino superior com exceção de doenças pulmonares, história de tabagismo e neoplasias.

Diferença estatisticamente significativa e clinicamente relevante foi observada entre o tempo de início de sintomas até internação dos pacientes que sobreviveram à hospitalização e aqueles que evoluíram a óbito, entretanto, distinto do que poderia se

pressupor, os pacientes que faleceram no hospital, adentraram a emergência com mediana de 2 dias a menos que os pacientes que receberam alta. Possivelmente, os pacientes que faleceram no hospital decorrentes de quadros mais graves procuraram mais rapidamente atendimento por terem sintomas mais evidentes. No entanto, tal cenário não se refletiu em diferenças clinicamente relevantes em oximetria e PAS entre os pacientes conforme desfecho, ainda que tenha se identificado diferença estatisticamente significativa entre o valor mediano de PAS. Ademais observou-se diferença estatisticamente relevante em todos os exames laboratoriais, com exceção da contagem de leucócitos, sendo de forte relevância clínica os achados de linfopenia no grupo de pacientes que faleceram, níveis de PCR-t mediana duas vezes maiores neste grupo, valor mediano de Cr 55,6% maior, enquanto a presença de Tn-US elevada à admissão foi 175% maior dentre os pacientes que tiveram óbito hospitalar como desfecho. O grau de acometimento pulmonar definido pela mediana do percentual de parênquima com infiltrado em vidro fosco à TC de tórax não apresentou diferença clinicamente considerável, uma vez em que os grupos que sobreviveram e que faleceram durante internação encontravam-se na mesma faixa de acometimento, ou seja, entre 25-50% do parênquima, além do fato de não ter apresentado significância estatística.

No conjunto de desfechos observados, houve diferença com significância estatística entre os hospitais com relação à morte, elevação de Tn-US durante internação, necessidade de VM e ocorrência de TEV; sendo que em todos esses desfechos, a incidência foi menor no hospital 2 em comparação ao hospital 1, com exceção de TEV. Tal discrepância levanta a hipótese se um viés de detecção ocorreu, uma vez em que havia menor disponibilidade de realização de ultrassonografia com doppler venoso de membros inferiores no hospital 1, podendo configurar uma situação de subdiagnóstico. Além disso, a maior necessidade de VM no Hospital 2 pode ter facilitado a ocorrência maior de TEV.

Utilizando como base os parâmetros empregados para o cálculo do IDH; expectativa de vida ao nascer; renda; e escolaridade; uma vez em que tais fatores guardam importante correlação entre si¹²⁴⁻¹²⁵, e considerando o fato que a renda dos pacientes não foi diretamente avaliada neste estudo, pode-se pressupor que nos pacientes com menor renda, a escolaridade apresentou maior influência na sobrevida a longo prazo pós-alta, visto que foi observada maior sobrevida nos pacientes oriundos do hospital 2. Tal pressuposto pode ser inferido visto que estudos nacionais prévios demonstram correlação entre grau de escolaridade e renda, assim como, acesso à serviços de saúde obtidos por meio de cobertura de seguro de saúde privado e anos de educação formal¹²⁶⁻¹²⁷.

Interessante notar que a influência da escolaridade igual ou acima do ensino médio sobre a curva de sobrevida a longo prazo pós-alta se mantém estatisticamente significativa até o valor de corte de idade em 80 anos. Possivelmente, esta associação se depara com a influência da expectativa de vida ao nascer da população sobre a amostra, uma vez que de acordo com dados do IBGE do ano de 2021 a expectativa média de vida ao nascer do brasileiro era de 77 anos¹²⁸.

A análise dos dados coletados nesta pesquisa reitera que a baixa escolaridade não é apenas um indicador de condições socioeconômicas desfavoráveis desde o nascimento, mas também um fator crucial que predispõe a uma maior vulnerabilidade frente a doenças graves, como a infecção por COVID-19. Evidenciou-se que, mesmo antes da internação, indivíduos com menor nível de escolaridade já apresentavam uma maior prevalência de comorbidades, como HAS, DM e DCV, configurando um cenário de maior risco. Destaca-se que, apesar de mais jovens, pacientes de baixa escolaridade já carregavam um ônus significativo de fatores de risco ao serem internados pela COVID-19, o que, somado à infecção, culminou em uma taxa de mortalidade elevada durante a internação. Além disso, mesmo aqueles que sobreviveram à fase aguda da doença continuaram a enfrentar um risco aumentado de mortalidade pós-alta, evidenciando a

importância de abordagens integradas que considerem os determinantes sociais da saúde na luta contra a COVID-19 e suas consequências a longo prazo.

7 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações as quais serão explicitadas. A natureza retrospectiva dos resultados motiva, idealmente, confirmação em estudos maiores, principalmente pelo fato de o tratamento não ser padronizado à época em questão, uma vez que as diretrizes terapêuticas ainda eram escassas. O d-dímero, biomarcador amplamente utilizado e estudado na COVID-19, não esteve disponível na primeira metade do período em estudo no hospital 1, por este motivo, este foi excluído da análise. Ademais, a Tn-US esteve disponível em apenas 67,5% dos pacientes à admissão, no entanto, devido às similaridades de perfil clínico e prognóstico encontradas no grupo com troponina à admissão e no grupo sem o biomarcador dosado na chegada do paciente sugere que os pacientes analisados foram representativos de toda a população, não caracterizando, portanto, viés de seleção.

Outra importante limitação é que os resultados apresentados foram obtidos por pacientes do período pré-vacinação, com apenas três possíveis variantes VOC existentes até então, assim sendo, estes, possivelmente, não refletem o cenário atual das infecções pelo SARS-CoV-2.

Além disso, informações acerca de renda familiar não estiveram diretamente disponíveis nos prontuários dos pacientes. Esse dado pode apresentar influência, uma vez que é um importante determinante social em saúde, marcador de desigualdade social e componente do cálculo do IDH. No contexto da pandemia, os pacientes que adentravam com quadro mais grave enfrentavam maior dificuldade para obtenção de dados sociodemográficos devido às restrições impostas pelo isolamento necessário. Especificamente, essas dificuldades eram exacerbadas pela impossibilidade de ter acompanhantes presentes para prestar informações adicionais, o que tornava a coleta de dados ainda mais desafiadora. Ademais, especialmente no início do período em

estudo, devido à indisponibilidade de testes diagnósticos, um número de pacientes pode não ter sido contemplado, uma vez que podem não ter sido testados.

Vale mencionar ainda que pelo fato de ambos os hospitais serem referência na assistência de alta complexidade, a validade externa dos resultados pode ser questionada a nível geral dentro do SUS, podendo ser considerada como uma amostra das populações em atendimento nas unidades com melhores condições de funcionamento tanto no âmbito público quanto privado da rede hospitalar nacional.

Outra limitação encontrada, inerente aos estudos com base em análise retrospectiva de prontuários, foi a falta de informações registradas em prontuário, cujo principal exemplo observado na coleta de dados foi a falta de descrição dos achados eletrocardiográficos no grupo de pacientes do hospital 1. Apesar disso, obteve-se informações suficientes em percentual superior a 80% da amostra para realização de modelos de predição uni e multivariada dos desfechos.

Em relação à mortalidade intra-hospitalar e pós longo prazo, não foi possível obter dados referentes aos diferentes motivos de óbito, por meio do método utilizado, o que compromete a formulação de correlações entre causa mortis e dados do período intra-hospitalar, limitando-se a análise apenas à mortalidade por qualquer causa.

8 Conclusões

Com base nos achados apresentados neste estudo, pode-se concluir que:

- Escolaridade tem implicação prognóstica na COVID-19, assim como, já foi identificado previamente em condições não-transmissíveis.
- Por meio de análise por regressão logística, identificou-se correlação inversa entre o nível de escolaridade e mortalidade intra-hospitalar
- O perfil clínico geral dos pacientes internados teve mediana de idade de 66 anos, com predomínio masculino (55%), elevada prevalência de comorbidades como HAS (59%), DM (35%), DCV (23%) e obesidade (32%), com mediana de 7 dias entre início dos sintomas e internação, com extensão acometimento pulmonar mediano em 25% do parênquima pulmonar e 19% de dano miocárdico identificado por elevação de Tn-US.
- Comparativamente em relação ao hospital 2, o hospital 1 foi composto por pacientes mais jovens, com menor prevalência do sexo masculino, porém com maior prevalência de HAS, DM, DCV e obesidade, assim como, níveis mais elevados de marcador inflamatório (PCR-t), maior extensão de acometimento pulmonar e prevalência de dano miocárdico.
- A forma de financiamento hospitalar (público x privado) no estudo demonstrou clara desigualdade no nível educacional apresentado pelos pacientes, indiretamente evidenciando a possível relação entre escolaridade e gasto em saúde, assim como, anos de educação e renda familiar, correlações apontadas em estudos prévios¹²⁴⁻¹²⁵.
- Os fatores associados à sobrevida pós-alta com significância estatística identificados foram idade (OR: 1,07), internação em UTI (OR: 14), elevação de Tn-US (OR: 2,94) e escolaridade igual ou maior EM (OR: 0,28).

9 Considerações Finais

No século V a.C, Hipócrates de Cós descreveu em seus textos a influência de fatores externos no processo saúde-doença dos seres humanos, tentando desfazer a crença até então que o adoecimento viria da ação dos deuses¹²⁹. À época os fatores ditos externos que foram postulados incluíam dentre outros o ar e a água¹²⁹.

Com o avançar da Medicina, os métodos diagnósticos passaram do uso da tecnologia humana, a saber; enxergar, escutar, tocar, e por vezes, sentir o paciente, para o uso de técnicas mais avançadas como o uso de análises bioquímicas, aparelhos de raio-x, ultrassom, tomografia computadorizada, medicina nuclear e ressonância magnética, os quais permitiram à Medicina alcançar informações sobre o paciente com este ainda em vida. No entanto, a disponibilidade crescente desta tecnologia vem transformando a prática clínica contemporânea, distanciando o médico do paciente. Recentemente, tecnologias de inteligência artificial (IA) têm sido testadas para realização do ato médico; sendo comparados resultados de avaliações clínico-diagnósticas realizadas por IA com aqueles executados por seres humanos.

A pandemia pela COVID-19 acarretou inúmeras mudanças globais nos mais diversos aspectos, com efeito em todas as esferas, entre elas, notadamente impactou a prática médica. A despeito dessa nova realidade, os médicos precisam entender que as tecnologias mais modernas podem, indubitavelmente, ser empregadas, no entanto, não devem esquecer o ensinamento proferido por Rudolph Virchow, internacionalmente renomado patologista do século 19, no qual este afirma que: “Disease is not something personal and special, but only a manifestation of life under modified conditions. If medicine is to fulfil her great task, then she must enter the political and social life”¹³⁰, cuja tradução para o português pode ser feita como: A doença não é algo pessoal e especial, mas apenas uma manifestação da vida sob condições modificadas. Se a medicina quiser cumprir sua grande tarefa, então ela deve entrar na vida política e social.

Dessa forma, o estudo e o ensino da Medicina carecem de maior enfoque em aspectos socioeconômicos a nível individual e populacional de modo a permitir o fomento de políticas governamentais públicas de cunho social que impactem positivamente a saúde das pessoas e populações.

10 Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>>. Acesso em: 28 de julho de 2020.
2. Shivalkar, S. et al. (2021). Outbreak of COVID-19: A Detailed Overview and Its Consequences. In: Asea, A.A.A., Kaur, P. (eds) Coronavirus Therapeutics – Volume II. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1353. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85113-2_2
3. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, Jia X, Wu M, Shi B, Xu S, Chen J, Wang W, Chen B, Jiang L, Yu S, Lu J, Wang J, Xu M, Yuan Z, Zhang Q, Zhang X, Zhao G, Wang S, Chen S, Lu H. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. **Nature**. 2020 Jul;583(7816):437-440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0. Epub 2020 May 20. PMID: 32434211.
4. Upshaw TL, Brown C, Smith R, Perri M, Ziegler C, Pinto AD (2021) Social determinants of COVID-19 incidence and outcomes: A rapid review. **PLoS ONE** 16(3): e0248336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248336>
5. Zaccardi F, Tan PS, Shah BR, Everett K, Clift AK, Patone M, Saatci D, Coupland C, Griffin SJ, Khunti K, Dambha-Miller H, Hippisley-Cox J. Ethnic disparities in COVID-19 outcomes: a multinational cohort study of 20 million individuals from England and Canada. **BMC Public Health**. 2023 Feb 27;23(1):399. doi: 10.1186/s12889-023-15223-8. PMID: 36849983; PMCID: PMC9969387.
6. COVID-19 and the social determinants of health and health equity: evidence brief. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Mascarello KC, Vieira ACBC, Souza ASS, Marcarini WD, Barauna VG, Maciel ELN. COVID-19 hospitalization and death and relationship with social determinants of health and morbidities in Espírito Santo State, Brazil: a cross-sectional study. **Epidemiol Serv Saude**. 2021 Jul 9;30(3):e2020919. English, Portuguese. doi: 10.1590/S1679-49742021000300004. PMID: 34287551.
8. Covid-19 pandemic and the social determinants of health. **BMJ** 2021;372:n129. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n129>
9. Li SL, Pereira RHM, Prete Jr CA, et al. Higher risk of death from COVID-19 in low-income and non-White populations of São Paulo, Brazil. **BMJ Global Health** 2021;6:e004959. doi:10.1136/bmjgh-2021-004959
10. Sharma AK, Gupta R, Baig VN, et al. Educational status and COVID-19 related outcomes in India: hospital-based cross-sectional study. **BMJ Open** 2022;12:e055403. doi:10.1136/bmjopen-2021-055403

11. Figueiredo AM, Figueiredo DCM, Gomes LB, Massuda A, Gil-Garc.a E, Vianna RPT, et al. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. **Rev Bras Enferm.** 2020;73(Suppl 2):e20200673. doi:http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0673
12. Liao TF, De Maio F. Association of Social and Economic Inequality With Coronavirus Disease 2019 Incidence and Mortality Across US Counties. **JAMA Netw Open.** 2021 Jan 4;4(1):e2034578. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.34578. Erratum in: JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2114136. PMID: 33471120; PMCID: PMC7818127.
13. Magesh S, John D, Li WT, Li Y, Mattingly-App A, Jain S, Chang EY, Ongkeko WM. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. **JAMA Netw Open.** 2021 Nov 1;4(11):e2134147. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34147. Erratum in: JAMA Netw Open. 2021 Dec 1;4(12):e2144237. Erratum in: JAMA Netw Open. 2022 Feb 1;5(2):e222170. PMID: 34762110; PMCID: PMC8586903.
14. Clouston SAP, Natale G, Link BG. Socioeconomic inequalities in the spread of coronavirus-19 in the United States: A examination of the emergence of social inequalities. **Soc Sci Med.** 2021 Jan;268:113554. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113554. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33308911; PMCID: PMC7703549.
15. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. G. E. Mena et al., **Science** 372, eabg5298 (2021). DOI: 10.1126/science.abg5298
16. HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 02 2020. ISSN 1474-547X. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>>.
17. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nat Med** 26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
18. Ning, Q., Wu, D., Wang, X. et al. The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication. **Sig Transduct Target Ther** 7, 57 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00907-1>
19. WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, Feb 2020. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>>.
20. V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021/03/01 2021. ISSN 1740-1534. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>>.
21. SCHALK, A. F. An apparently new respiratory disease of baby chicks. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 78, p. 413-423, 1931 1931. Disponível em: <<https://ci.nii.ac.jp/naid/10026369646/en/>>.
22. HAMRE, D.; PROCKNOW, J. J. A new virus isolated from the human respiratory tract. **Proceedings of the society for experimental biology and medicine**, v. 121, n. 1, p. 190-193, 1966. ISSN 0037-9727.

23. MCINTOSH, K. et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 57, n. 4, p. 933, 1967.
24. VAN DER HOEK, L. et al. Identification of a new human coronavirus. **Nature medicine**, v. 10, n. 4, p. 368-373, 2004. ISSN 1546-170X.
25. WOO, P. C. Y. et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. **Journal of virology**, v. 79, n. 2, p. 884-895, 2005. ISSN 0022-538X.
26. GARBINO, J. et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (non-SARS)-related human coronavirus infection. **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. 8, p. 1009-1015, 2006. ISSN 1537-6591.
27. KSIAZEK, T. G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. **New England journal of medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953-1966, 2003. ISSN 0028-4793.
28. ZHONG, N. S. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. **The Lancet**, v. 362, n. 9393, p. 1353-1358, 2003. ISSN 0140-6736.
29. ZAKI, A. M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012. ISSN 0028-4793.
30. WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020/03/01 2020. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3> >.
31. HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021/03/01 2021. ISSN 1740-1534. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7> >.
32. WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> >. Acesso em: 2/16/2022.
33. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)), 30 January 2020. Acesso em: 18/02/2022
34. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 28 February 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--28-february-2020>, 2020. Acesso em: 18/02/2022

35. HANNAH RITCHIE, E. M., LUCAS RODÉS-GUIRAO, CAMERON APPEL, CHARLIE GIATTINO, ESTEBAN ORTIZ-OSPINA, JOE HASELL, BOBBIE MACDONALD, DIANA BELTEKIAN AND MAX ROSER. "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". <https://ourworldindata.org/coronavirus> [Online Resource], 2022. Acesso em: 18/02/22
36. Melo CML, Silva GAS, Melo ARS, Freitas AC. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. **An Acad Bras Cienc.** 2020;92(4):e20200709. doi: 10.1590/0001-3765202020200709. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32844985.
37. Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource]. Acesso em: 26 de janeiro de 2024.
38. Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. Painel Rio COVID-19 [Internet]. Rio de Janeiro: Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro; 2023. Disponível em: <https://experience.arcgis.com/experience/38efc69787a346959c931568bd9e2cc4> . Acesso em 26 de janeiro de 2024.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Retrospectiva 2021: as milhões de vacinas Covid-19 que trouxeram esperança para o Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/retrospectiva-2021-as-milhoes-de-vacinas-covid-19-que-trouxeram-esperanca-para-o-brasil>. Acesso em 26/02/2024.
40. JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022/01/01 2022. ISSN 1471-0080. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x> >.
41. LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 215-220, 2020. ISSN 1476-4687.
42. SHANG, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v. 581, n. 7807, p. 221-224, 2020. ISSN 1476-4687.
43. **COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.** Disponível em: < <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> >. Acesso em 18/03/2022.
44. Suryamohan, K., Diwanji, D., Stawiski, E.W. et al. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Commun Biol* 4, 475 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02030-3>
45. Oliveira AAS, Silva AMP, da Silva Queiroz JA, de Souza PRF, Salcedo JMV, et al. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms and the development of COVID-19: a review of the literature. *Int J Clin Virol.* 2022; 6: 017-023.
46. Li, J., Wang, Y., Liu, Y. et al. Polymorphisms and mutations of ACE2 and TMPRSS2 genes are associated with COVID-19: a systematic review. *Eur J Med Res* 27, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00647-6>

47. BHIMRAJ A, M. R., SHUMAKER AH, LAVERGNE V, BADEN L, CHENG VC, EDWARDS KM, GANDHI R, GALLAGHER J, MULLER WJ, O'HORO JC, SHOHAM S, MURAD MH, MUSTAFA RA, SULTAN S, FALCK-YTTER Y. **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Infectious Diseases Society of America 2022 ; Version 7.0.1.** Disponível em: < <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> >. Acesso em 18/03/2022.
48. Rello J, Storti E, Belliato M, Serrano R. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2001028. Published 2020 May 21. doi:10.1183/13993003.01028-2020
49. Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 21, 133–146 (2023). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2> . Acesso em 23 de janeiro de 2024.
50. Li, J., Zhou, Y., Ma, J. et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Sig Transduct Target Ther* 8, 416 (2023). Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01640-z> >. Acesso em 23 de janeiro de 2024.
51. BRASIL. Nota Técnica nº 57/2023 – DGIP/SE/MS. Atualizações acerca das “condições pós-COVID” no âmbito do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: < https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/nota_tecnica_n57_atualizacoes_condicoes_pos_covid.pdf >. Acesso em 23 de janeiro de 2024.
52. Williamson AE, Tydeman F, Miners A, et al. Short-term and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK) *BMJ Open* 2022;12:e065083. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065083
53. HARVEY, W. T. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 409-424, 2021/07/01 2021. ISSN 1740-1534. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0> >.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tracking SARS-CoV-2 variants.** <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>, 2022. Acesso em: 19 de março de 2023.
55. NOH, J. Y.; JEONG, H. W.; SHIN, E.-C. SARS-CoV-2 mutations, vaccines, and immunity: implication of variants of concern. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 203, 2021/05/22 2021. ISSN 2059-3635. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00623-2> >.
56. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary->

- [actions-for--sars-cov-2-variants](#) : World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Acesso em 10 de outubro de 2023.
57. Ferreira RM, Beranger RW, Sampaio PPN, Mansur Filho J, Lima RAC. Outcomes associated with Hydroxychloroquine and Ivermectin in hospitalized patients with COVID-19: a single-center experience. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(10):1466-1471. doi:10.1590/1806-9282.20210661
 58. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Feb;28(2):202-221. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34715347; PMCID: PMC8548286.
 59. Rahman MM, Masum MHU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virusdisease*. 2022 Mar;33(1):1-22. doi: 10.1007/s13337-022-00755-1. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35127995; PMCID: PMC8806010.
 60. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021 Aug;71:111-116. doi: 10.1016/j.coi.2021.07.003. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34330017; PMCID: PMC8272971.
 61. SAÚDE., B. M. D. Vacinação contra a COVID-19 no Brasil., <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas> , 2023. Acesso em: 15 de outubro de 2023.
 62. Zhang Z, Shen Q and Chang H (2022) Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front. Immunol*. 13:843928. doi: 10.3389/fimmu.2022.843928
 63. TREGONING, J. S. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p. 626-636, 2021/10/01 2021. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00592-1> >
 64. FRANCIS, A. I. et al. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. **Postgraduate Medical Journal**, p. postgradmedj-2021-140654, 2021. Disponível em: < <http://pmj.bmj.com/content/early/2021/08/05/postgradmedj-2021-140654.abstract> >.
 65. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, McGhee N, Tomassini JE, Chen X, Chang Y, Sutherland A, Montefiori DC, Girard B, Edwards DK, Feng J, Zhou H, Baden LR, Miller JM, Das R. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Oct 6;387(14):1279-1291. doi: 10.1056/NEJMoa2208343. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36112399; PMCID: PMC9511634.
 66. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, Buckley BS, Probyn K, Villanueva G, Henschke N, Bonnet H, Assi R, Menon S, Marti M, Devane D, Mallon P, Lelievre J-D, Askie LM, Kredt T, Ferrand G, Davidson M, Riveros C, Tovey D, Meerpohl JJ, Grasselli G,

- Rada G, Hróbjartsson A, Ravaud P, Chaimani A, Boutron I. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD015477. DOI: 10.1002/14651858.CD015477.
67. Yang ZR, Jiang YW, Li FX, et al. Efficacy of SARS-CoV-2 vaccines and the dose-response relationship with three major antibodies: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Microbe*. 2023;4(4):e236-e246. doi:10.1016/S2666-5247(22)00390-1
68. ZHENG, C. et al. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 114, p. 252-260, 2022/01/01/2022. ISSN 1201-9712. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221008572>
69. Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Disponível em <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/> Acesso em 15 outubro de 2023
70. Azzolini, E. et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. **JAMA**. 328, 676–678 (2022).
71. SOBRAL, André; FREITAS, Carlos Machado de. Modelo de organização de indicadores para operacionalização dos determinantes socioambientais da saúde. **Saude e Sociedade**, v.19, n.1, p.35-47, 2010.
72. BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, p. 77-93, 2007. ISSN 0103-7331. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010373312007000100006&nrm=iso>
73. SILVA, Letícia Batista; BICUDO, Valéria. Determinantes sociais e determinação social do processo saúde-doença: discutindo conceitos e perspectivas. In: SANTOS, Tatiane Valeria Cardoso dos; SILVA, Letícia Batista; MACHADO, Thiago de Oliveira (Orgs.). Trabalho e saúde: diálogos críticos sobre crises. Rio de Janeiro: Mórula, 2022. P. 115-131. ISBN 978-65-86464-90-0
74. Garbois, Júlia Arêas, Sodré, Francis e Dalbello-Araujo, Maristela. Da noção de determinação social à de determinantes sociais da saúde. **Saúde em Debate**. 2017, v. 41, n. 112, pp. 63-76. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104201711206>>. ISSN 2358-2898.
75. PNUD - PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO. O que é o IDH. **Conceitos**. Disponível em: <https://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/conceitos/o-que-e-o-idh.html>, Acesso em: 18 de agosto de 2020.
76. SOARES, G. P. et al. Progression of Mortality due to Diseases of the Circulatory System and Human Development Index in Rio de Janeiro Municipalities. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 314-322, 2016. ISSN 0066-782X. Disponível em: <

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2016004300314&nrm=iso>.

77. FONSECA, R. H. A. **Análise espacial da mortalidade por doença cerebrovascular no município do Rio de Janeiro- 2002 a 2007. Correlação com dados demográficos e socioeconômicos.** 2012. 123 (PhD). UFRJ, Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Edson Saad, Pós-graduação em Cardiologia
78. WU, S. H.; WOO, J.; ZHANG, X. H. Worldwide socioeconomic status and stroke mortality: an ecological study. **Int J Equity Health**, v. 12, p. 42, Jun 2013. ISSN 1475-9276. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767844> >.
79. AVAN, A. et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. **BMC Med**, v. 17, n. 1, p. 191, 10 2019. ISSN 1741-7015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31647003> >.
80. HU, Q. D. et al. Human development index is associated with mortality-to incidence ratios of gastrointestinal cancers. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 32, p. 5261-70, Aug 2013. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23983428> >.
81. AZIZ, Z. et al. Effect of social class disparities on disease stage, quality of treatment and survival outcomes in breast cancer patients from developing countries. **Breast J**, v. 14, n. 4, p. 372-5, 2008 Jul-Aug 2008. ISSN 1524-4741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540953> >.
82. GHONCHEH, M.; MOHAMMADIAN-HAFSHEJANI, A.; SALEHINIYA, H. Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship to Development in Asia. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 14, p. 6081-7, 2015. ISSN 2476-762X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320499> >.
83. LOU, L. X. et al. National HIV/AIDS mortality, prevalence, and incidence rates are associated with the Human Development Index. **Am J Infect Control**, v. 42, n. 10, p. 1044-8, Oct 2014. ISSN 1527-3296. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278391> >
84. State of inequality: HIV, tuberculosis and malaria. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
85. COVID-19 and the social determinants of health and health equity: evidence brief. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
86. UNDP - UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAM. **COVID-19 and Human Development: Assessing the Crisis, Envisioning the Recovery.** Disponível em: < https://hdr.undp.org/system/files/documents/covid-19andhumandevlopmentpdf_1.pdf > Acesso em 17 de outubro de 2023.
87. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY - CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. Mortality Analysis. **Maps & Trends**, <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>, 2020. Acesso em: 18 de agosto de 2020.

88. UNDP (United Nations Development Programme). 2022. Human Development Report 2021-22: Uncertain Times, Unsettled Lives: Shaping our Future in a Transforming World. New York.
89. How Does Testing The in U.S. Compare To Other Countries ? **Testing Hub**, <https://coronavirus.jhu.edu/testing/international-comparison>, 2020. Acesso em: 18 de agosto de 2020.
90. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2012.
91. Painel Unificador Covid-19 nas Favelas, Comunidades Catalisadoras, et. al, 2020. Disponível em: www.favela.info. Acesso em 20 de outubro de 2023.
92. SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. Painel Rio COVID-19. Disponível em <https://experience.arcgis.com/experience/38efc69787a346959c931568bd9e2cc4> Acesso em 20 de outubro de 2023.
93. CABALLERO, B. IDH-M: Uma análise do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal para a Cidade do Rio de Janeiro. Disponível em http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/6165511/4162028/analise_idhm_rio_v4_compur.pdf Acesso em 20 de outubro de 2023.
94. The Lancet Public Health. Education: a neglected social determinant of health. Lancet Public Health. 2020 Jul;5(7):e361. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30144-4. PMID: 32619534; PMCID: PMC7326385.
95. Raghupathi, V., Raghupathi, W. The influence of education on health: an empirical assessment of OECD countries for the period 1995–2015. Arch Public Health 78, 20 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00402-5>
96. Zajacova A, Lawrence EM. The Relationship Between Education and Health: Reducing Disparities Through a Contextual Approach. Annu Rev Public Health. 2018;39:273-289. doi:10.1146/annurev-publhealth-031816-044628
97. LIMA-COSTA, Maria Fernanda. A escolaridade afeta, igualmente, comportamentos prejudiciais à saúde de idosos e adultos mais jovens?: Inquérito de Saúde da Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 13, n. 4, p. 201-208, dez. 2004. Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742004000400002&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 20 out. 2023. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742004000400002>.
98. Comissão nacional sobre determinantes sociais da saúde (CNDSS). As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil/Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008
99. Ribeiro, Kelen & Andrade, Luiz & Aguiar, Jaina & Moreira, Ana & Frota, Amanda. (2018). Educação e saúde em uma região em situação de vulnerabilidade social: avanços e desafios

- para as políticas públicas. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*. 22. 10.1590/1807-57622017.0419.
100. OECD (2023), *Education at a Glance 2023: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/e13bef63-en>. Acesso em 20 de outubro de 2023.
 101. MEDEIROS, Marcelo. *Medidas de Desigualdade e Pobreza*. Brasília: Editora UnB, 2012. Cap. 5, p. 125-132. Disponível em < https://econpolrg.com/wp-content/uploads/2013/05/medeiros_2012_medidas_de_desigualdade_e_pobreza.pdf > Acesso em 10 de maio de 2024.
 102. Thomas, Vinod and Wang, Yan and Fan, Xibo, *Measuring Education Inequality: Gini Coefficients of Education (January 2001)*. Disponível em < <https://ssrn.com/abstract=258182> > Acesso em 11 de maio de 2024.
 103. CAMPANHA NACIONAL PELO DIREITO À EDUCAÇÃO. ESTUDO EDUCAÇÃO E DESIGUALDADES Capítulo Brasil .São Paulo: Campanha Nacional pelo Direito à Educação, 2020. Disponível em < <https://campanha.org.br/acervo/estudo-educacao-e-desigualdades-capitulo-brasil/> > Acesso em 12 de maio de 2024.
 104. Figueiredo AM, Figueiredo DCM, Gomes LB, et al. Social determinants of health and COVID-19 infection in Brazil: an analysis of the pandemic. **Rev Bras Enferm**. 2020;73(Suppl2):e20200673. Disponível em < <https://doi:10.1590/0034-7167-2020-0673> > Acesso em 13 de maio de 2024.
 105. Rodrigues, W., da Costa Frizzera, H., Trevisan, D. M. Q., Prata, D., Reis, G. R., & Resende, R. A. (2022). Social, Economic, and Regional Determinants of Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Brazil. *Frontiers in public health*, 10, 856137. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.856137>
 106. Liu, Y., Wang, K., Yang, L., & He, D. (2022). Regional heterogeneity of in-hospital mortality of COVID-19 in Brazil. *Infectious Disease Modelling*, 7(3), 364–373. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2022.06.005>
 107. Baqui, P., Bica, I., Marra, V., Ercole, A., & van der Schaar, M. (2020). Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *The Lancet. Global health*, 8(8), e1018–e1026. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30285-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30285-0)
 108. Portela, M.C., Martins, M., Lima, S.M.L. et al. COVID-19 inpatient mortality in Brazil from 2020 to 2022: a cross-sectional overview study based on secondary data. *Int J Equity Health* 22, 238 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12939-023-02037-8>
 109. Chiaravalloti Neto, F. ., Bermudi, P. M. M., Aguiar, B. S. de, Failla, M. A., Barrozo, L. V., & Toporcov, T. N. (2023). Covid-19 hospital mortality using spatial hierarchical models: cohort

- design with 74,994 registers. *Revista De Saúde Pública*, 57(Supl.1), 2.
<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2023057004652>
110. Souza-Silva MVR, Ziegelmann PK, Nobre V, et al. Hospital characteristics associated with COVID-19 mortality: data from the multicenter cohort Brazilian Registry. *Intern Emerg Med*. 2022;17(8):2299-2313. doi:10.1007/s11739-022-03092-9
 111. Boing, A. F., Boing, A. C., Barberia, L., Borges, M. E., & Subramanian, S. V. (2023). Uncovering inequities in Covid-19 vaccine coverage for adults and elderly in Brazil: A multilevel study of 2021-2022 data. *Vaccine*, 41(26), 3937–3945. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.030>
 112. WHO Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2008.
 113. IHME-CHAIN Collaborators. Effects of education on adult mortality: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2024; disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00306-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00306-7) . Acesso em 25 de janeiro de 2024.
 114. Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2031. Published 2020 Jul 1. doi:10.1136/bmj.m2031
 115. Freire P. *Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa*. São Paulo: Paz e Terra; 2011.
 116. Freire P. *Pedagogia do oprimido*. 50a ed. São Paulo: Paz e Terra; 2011.
 117. Freire P. *Pedagogia da esperança: um reencontro com a pedagogia do oprimido*. 17a ed. São Paulo: Paz e Terra; 2011.
 118. Leon Eisenberg. Rudolf Ludwig Karl Virchow, where are you now that we need you? *The American Journal of Medicine*, Volume 77, Issue 3, 1984, Pages 524-532, ISSN 0002-9343, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90114-1). Acesso em 25 de janeiro de 2024.
 119. Costenaro R, Kroth A, Marmitt L, Xavier P. Caracterização dos Pacientes Internados em UTI-COVID com Evolução a Óbito. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, Umuarama*, v.27, n.6, p. 2942-2959, 2023. DOI: 10.25110/arqsaude.v27i6.2023-051
 120. BRASIL. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep). *Censo da Educação Superior 2022: Divulgação dos Resultados*. Brasília, 2023. Disponível em https://download.inep.gov.br/educacao_superior/censo_superior/documentos/2022/apresentacao_censo_da_educacao_superior_2022.pdf Acesso em 09 de novembro de 2023.
 121. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua: Características gerais dos domicílios e dos moradores 2019*. ISBN 978-85-240-4530-1. IBGE, 2020. Disponível em < https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102002_informativo.pdf > Acesso em 13 de maio de 2024.

122. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do Sus. DATASUS. TABNET. Brasil: 2024. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/censo/cnv/alfRJ.def> >. Acesso em 14 de maio de 2024.
123. IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Retrato das Desigualdades de Gênero e Raça - 1995 a 2015 IPEA: Brasília/DF, 2017. Disponível em http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/170306_retrato_das_desigualdades_de_genero_raca.pdf Acesso em 20/02/2024.
124. Cahill, Miles B.. “Is the Human Development Index Redundant.” *Eastern Economic Journal* 31 (2002): 1-5., Disponível em <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eej:eeconj:v:31:y:2005:i:1:p:1-5>. Acesso em 10 de novembro de 2023.
125. McGillivray, Mark. “The Human Development Index: Yet Another Redundant Composite Development Indicator?” *World Development* 19 (1991): 1461-1468.
126. Paulo Roberto Borges de Souza Júnior, Célia Landmann Szwarcwald and Giseli Nogueira Damacena et al. Cobertura de plano de saúde no Brasil: análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021. Vol. 26(suppl 1):2529-2541. DOI: 10.1590/1413-81232021266.1.43532020
127. Salvato, Marcio Antonio & Ferreira, Pedro & Duarte, Angelo. (2010). O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estudos Econômicos (São Paulo)*. 40. 753-791. 10.1590/S0101-41612010000400001.
128. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Tábuas Completas de Mortalidade 2021. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados> Acesso em 10 de novembro de 2023.
129. Cairus, HF. Ares, águas e lugares. In: Cairus, HF., and Ribeiro JR., WA. *Textos Hipocráticos: o doente, o médico e a doença* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005. História e Saúde collection, pp. 91-129. ISBN 978-85-7541-375-3. Disponível em SciELO Books <http://books.scielo.org> . Acesso em 10 de novembro de 2023.
130. Buchman, S., Woollard, R., Meili, R., & Goel, R. (2016). Practising social accountability: From theory to action. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 62(1), 15–18.

11 Anexos

11.1 ANEXO. I - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome do pesquisador:

.....

Data da coleta dos dados:

IDENTIFICAÇÃO

FENÓTIPO 1. () 2. () 3. () 4. () 5. ()

1. Local 1.HUCFF 2.HOSPITAL SAMARITANO

2. Nome do paciente

3.Endereço/Telefone

4.Nome da mãe do paciente:

5.Prontuário

6. Número do CNS/CPF

7.Data de Nascimento

8.Data da Internação HOSPITALAR e na unidade COVID

.....

9. Gênero 1.Masculino 2.Feminino

10.Escolaridade 1.Analfabeto 2.1º incompleto 3.1º completo 4.2º grau 5.3º grau completo 99.NI

11. PCR POSITIVO COVID-19 1.S 0.N DATA:

12. PCR POSITIVO INFLUENZA H1N1 1.S 0.N DATA:

13. PAINEL VIRAL 1 1.S 0.N DATA:

14. SE ITEM 13 POSITIVO, ESPECIFICAR:

.....

.....

DADOS CLÍNICOS

15.Diagnóstico Síndrômico da Internação 1. SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA 2. SÍNDROME CORONARIANA AGUDA 3. SÍNDROME GASTROINTESTINAL AGUDA 4. SÍNDROME DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 5. SÍNDROME DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA 6.SÍNDROME NEUROLÓGICA AGUDA

7.OUTROS:.....

99.NI CID:.....

14. Sintomas iniciais 1.DISPNEIA 2.TOSSE 3.FEBRE AFERIDA 4.DOR

**TORÁCICA 5. LIPOTÍMIA/SÍNCOPE 6.CEFALÉIA 7.DIARRÉIA
8.ANOSMIA E/OU AGEUSIA 9.MIALGIA
10.OUTROS:..... 99.NI CID:.....**

- 15. Peso: 99.NI
16. Altura (cm): 99.NI
17. Tempo de início dos sintomas até a internação: 99.NI
18. HAS? 1.S 0.N 99.NI
19. Obesidade? 1.S 0.N 99.NI
20. IMC? 99.NI
21. Dislipidemia? 1.S 0.N 99.NI
22. DM? 1.S 0.N 99.NI
23. Doença Renal Crônica? 1.S 0.N 99.NI
24. Tabagismo? 1.ATUAL 2.EX-TABAGISTA 0.N 99.NI
25. DAC prévia? 1.S 0.N 99.NI
26. Disfunção Ventricular ou IC? 1.S 0.N 99.NI
27. Fibrilação Atrial/Flutter Atrial? 1.S 0.N 99.NI
28. Dispositivos Intracardíacos? 1.S 0.N 99.NI
29. Angioplastia Coronariana prévia? 1.S 0.N 99.NI
30. Cirurgia de Revascularização prévia? 1.S 0.N 99.NI
31. Doença Cerebrovascular prévia? 1.S 0.N 99.NI
32. Asma ou DPOC? 1.S 0.N 99.NI
33. Doença Maligna prévia ou atual (exceto CA de pele não melanoma)?
1.S 0.N 99.NI
34. Hepatopatia Crônica 1. Cirrose Álcool 2. Cirrose Vírus (B ou C)
3. Cirrose NASH 4. Hepatite Autoimune 5. Colangite Esclerosante
6. Cirrose Biliar Primária 7. Hemocromatose? 8. Outras:.....
.....
0.N 99.NI
35. Doença da Autoimunidade 1. LES 2. Esclerodermia 3. AR 4. Artrites
Soronegativas 5. Miopatias Inflamatórias 6. Vasculites Sistêmicas 7.
Doenças Inflamatórias Intestinais? 8. Outras:
.....
. 0.N 99.NI
36. HIV? 1.S 0.N 99.NI
37. Outras comorbidades não mencionadas?
.....
.....**

MEDICAMENTOS EM USO ANTES DA INTERNAÇÃO:

- 38. Corticóide 1.S 0.N 99.NI
- 39. Hidroxicloroquina/Cloroquina 1.S 0.N 99.NI
- 40. Imunossupressores 1.Micofenolato 2.Tacrolimus 3.Ciclosporina
- 4.Imunobiológicos 0.N 99.NI
- 41. AAS 1.S 0.N 99.NI
- 42. Outros antiplaquetários 1.S 0.N 99.NI
- 43. Varfarina 1.S 0.N 99.NI
- 44. Outros antitrombóticos 1.S 0.N 99.NI
- 45. Estatinas 1.S 0.N 99.NI
- 46. Betabloqueadores 1.S 0.N 99.NI
- 47. iECA 1.S 0.N 99.NI
- 48. BRA 1.S 0.N 99.NI
- 49. BCC 1.S 0.N 99.NI
- 50. Diuréticos 1.S 0.N 99.NI
- 51. Vasodilatadores 1.S 0.N 99.NI
- 52. Digoxina 1.S 0.N 99.NI
- 53. Hipoglicemiantes orais 1.S 0.N 99.NI
- 54. Insulina 1.S 0.N 99.NI
- 55. Antiarrítmicos? 1. Amiodarona 2.Sotalol 3.Propafenona 0.N 99.NI
- 56. Outros medicamentos não mencionados

.....

DADOS ADICIONAIS ANTES DA INTERNAÇÃO

- 57. ECG
- 58. nos últimos 6 meses ? 1.S 0.N 99.NI
- Data do exame:.....
- 59. Alteração do ECG (caso item 59 negativo): 1.FA 2.Flutter Atrial 3.BRE
- 4.HBAE 5.BRD 6.BAV 1º 7.BAV 2º MI 8.BAV 2º MII 9. BAVT 10.InfraST
- 11.SupraST 12.Inversão onda T 99.NI
- 59.QTc 99.NI
- 60. ECOCARDIOGRAMA nos últimos 6 meses? 1.S 0.N 99.NI
- 61.Data do exame:.....

62. Função ventricular sistólica: 1.Normal 2. Disfunção Leve 3. Disfunção moderada 4. Disfunção Grave

63. Função ventricular diastólica: 1.Normal 2.Disfunção grau 1 3.Disfunção grau 2 4.Disfunção grau 3

64. Insuficiência Valvar? 1.S 0.N 99.NI

a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar

65. Estenose Valvar? 1.S 0.N 99.NI

a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar

66. VD disfuncionante? 1.S 0.N 99.NI

67. Derrame pericárdico? 1.S 0.N 99.NI

68. Disfunção segmentar? 1.S 0.N 99.NI Localização:

.....
.....

69. Medidas:

VEs: VEd: Volume AE: Diâmetro AE:

70. TC Tórax nos últimos 6 meses? 1.S 0.N 99.NI

Data do exame:.....

71. Alteração da TC (caso item 71 positivo): 1.Nódulo pulmonar 2. Massa Pulmonar 3.Doença intersticial 4. Derrame Pleural 5.Doença estrutural 99.NI

Localização das alterações:

.....
.....

DADOS DE EXAME FÍSICO NA APRESENTAÇÃO (INTERNAÇÃO)

72.T. axilar (Celsius)? 99.NI

73.Oximetria (%)?..... 99.NI

74.PA (mmhg)? 99.NI

75.FC (bpm)? 99.NI

76.FR(irpm)? 99.NI

77.Nível de consciência alterado? 1. Redução do sensório 2. Agitação psicomotora/Confusão Mental 0.N 99.NI

DADOS LABORATORIAIS NA APRESENTAÇÃO (INTERNAÇÃO) E O PIOR RESULTADO NA INTERNAÇÃO

78.Leucócitos totais? 99.NI Valor

79. Neutrófilos? 99.NI Valor
80. Linfócitos? 99.NI Valor
81. Hemoglobina (g/dL)? 99.NI Valor
82. Plaquetas? 99.NI Valor
83. Creatinina (mg/dL)? 99.NI Valor
84. TGO (U/L)? 99.NI Valor
85. TGP (U/L)? 99.NI Valor
86. PCR-t (mg/L)? 99.NI Valor
87. Prócalcitonina (ng/mL)? 99.NI Valor
88. D-Dímero (ng/mL)? 99.NI Valor
89. BNP? 99.NI Valor
90. Ferritina (ng/mL)? 99.NI Valor
91. Interleucina-6? 99.NI Valor
92. Troponina (ng/mL)? 99.NI Valor
93. LDH (U/L)? 99.NI Valor
94. CK total (U/L)? 99.NI Valor
95. Relação TAP? 99.NI Valor
96. Relação PTT? 99.NI Valor
97. Gasometria: 1.pH..... 2.pO₂..... 3.pCO₂..... 4.HCO₃..... 5.SatO₂....
6.Lactato..... 99.NI

CONDUTA DURANTE A INTERNAÇÃO

98. Hidroxicloroquina? 1.S 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Por quanto tempo?
99. Azitromicina? 1.S 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas? b. Por quanto tempo?
100. Outros ATBs nos primeiros 10d de admissão? 1.S 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Qual ATB?
- c. Por quanto tempo?
101. Tocilizumabe? 1.S 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas?
102. Ivermectina? 1.S 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas?
103. Corticóide? 1.Prednisona 2.Metilprednisolona 0.N 99.NI
a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Dose?
104. Antitrombóticos? 1.Enoxaparina 2.HNF 0.N 99.NI

- a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Dose?
105. TC de Tórax? (padrões)
 1.Típico até 25% 2.Típico 25-50% 3.Típico 50-75% 4.Típico >75%
 5.Indeterminado 6.Atípico 7.Não-COVID 0.N 99.NI
106. Doppler Venoso MMII? 1.Normal 2.TVP 0.N 99.NI
107. Doppler Venoso MMSS? 1.Normal 2.TVP 0.N 99.NI
108. AngioTC de Tórax? 1.Normal 2.TEP 0.N 99.NI
109. ECG de admissão normal? 1.S 0.N 99.NI Data:
110. Alteração do ECG: 1.FA 2.Flutter Atrial 3.BRE 4.HBAE 5.BRD 6.BAV 1^o
 7.BAV 2^oMI 8.BAV 2^oMII 9. BAVT 10.InfraST 11.SupraST 12.Inversão
 onda T
111. QTc
112. ECOCARDIOGRAMA de admissão? 1.S 0.N 99.NI Data?
113. Função ventricular sistólica: 1.Normal 2. Disfunção Leve 3.
 Disfunção moderada 4. Disfunção Grave
114. Função ventricular diastólica: 1.Normal 2.Disfunção grau 1
 3.Disfunção grau 2 4.Disfunção grau 3
115. Insuficiência Valvar? 1.S 0.N 99.NI
 a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar
116. Estenose Valvar? 1.S 0.N 99.NI
 a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar
117. VD disfuncionante? 1.S 0.N 99.NI
118. Derrame pericárdico? 1.S 0.N 99.NI
119. Disfunção segmentar? 1.S 0.N 99.NI Localização:

120. Medidas: VEs: VEd: Volume AE: Diâmetro AE: .

EVOLUÇÃO DO PACIENTE DURANTE A INTERNAÇÃO

121. Internação: 1.UTI 2.USI 3.Quarto/Enfermaria 99.NI
122. Ventilação Mecânica? 1.S 0.N 99.NI
 a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Quantos dias após internação hospitalar?
123. Pronado? 1.S 0.N 99.NI
 a. Quantos dias após início dos sintomas?
- b. Quantos dias após internação hospitalar?
124. ECMO? 1.S 0.N 99.NI
 a. Quantos dias após início dos sintomas?

- b. Quantos dias após internação hospitalar?
125. Ventilação Não Invasiva? 1.S 0.N 99.NI
126. Maior valor de Troponina durante evolução? 99.NI
- a. Quantos dias após início dos sintomas?
127. ECG do dia de maior valor da Troponina? 1. S 2.N 99.NI
128. Alteração do ECG: 1.FA 2.Flutter Atrial 3.BRE 4.HBAE 5.BRD 6.BAV
1^o7.BAV 2^oMI 8.BAV 2^oMII 9. BAVT 10.InfraST 11.SupraST 12.Inversão
onda T
129. QTc
130. Complicações CV relatadas? 1.SCACSST 2.SCASST 3.FA/Flutter
4.TV 5.IC 6.Miocardite 7.Pericardite 8.Derrame Pericárdico
9.Tamponamento Cardíaco 9.PCR revertida 10.Cor Pulmonale agudo
11.Cardioversão Elétrica 12. Outras 0.N 99.NI
131. Outras complicações relatadas? 1.TVP 2.TEP 3.Síndrome Ativação
Macrofágica 4.Insuficiência Renal Aguda não dialítica 5. Insuficiência Renal
Aguda dialítica 6.Insuficiência Hepática 7. Evento Cerebrovascular
isquêmico 8.Evento Cerebrovascular hemorrágico 9.Delirium 10.Vasculite
cutânea 11.PAV 12.Outras 0.N 99.NI
132. Procedimentos CV relatados? 1.ICP 2.CRM
3.Pericardiocentese 4.MP provisório 5. MP definitivo 0.N 99.NI
133. ECG pré alta normal? 1.S 0.N 99.NI Data:
134. Alteração do ECG? 1.FA 2.Flutter Atrial 3.BRE 4.HBAE 5.BRD 6.BAV
1^o7.BAV 2^oMobitz I 8.BAV 2^oMobitz II 9. BAVT 10.InfraST 11.SupraST
12.Inversão onda T
135. QTc
136. Último ECOCARDIOGRAMA pré alta? 1.S 0.N 99.NI Data:
137. Função ventricular sistólica: 1.Normal 2. Disfunção Leve 3.
Disfunção moderada 4. Disfunção Grave
138. Função ventricular diastólica: 1.Normal 2.Disfunção grau 1
3.Disfunção grau 2 4.Disfunção grau 3
139. Insuficiência Valvar? 1.S 0.N 99.NI
- a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar
140. Estenose Valvar? 1.S 0.N 99.NI
- a. Qual válvula? 1.Mitral 2.Aórtica 3.Tricúspide 4.Pulmonar
141. VD disfuncionante? 1.S 0.N 99.NI
142. Derrame pericárdico? 1.S 0.N 99.NI
143. Disfunção segmentar? 1.S 0.N 99.NI Localização:
.....
.....
144. Medidas: VEs: VEd: Volume AE: Diâmetro AE: .

145. Tempo total de internação até alta/óbito (dias)

146. Alta residencial? 1.S 0.N 99.NI

a. Data da Alta:

147. Morte Intra-hospitalar? 1.S 0.N 99.NI

a. Data do Óbito:

148. Morte Extra-hospitalar? 1.S 0.N 99.NI

a. Data do Óbito:

11.2 ANEXO II. INSTRUÇÕES GERAIS:

1. O preenchimento das fichas deverá ser feito a lápis e com letra de imprensa.
2. O pesquisador deverá ser identificado por seu primeiro nome.
3. Se a informação não estiver relatada, não assumir que ela tenha sido negada.

Neste caso, marcar NI (99), exceto quando for relatada uma lista de medicamentos em uso. Nesta situação, a informação deve ser assumida como negada.

4. Os dados serão retirados do prontuário eletrônico e prontuário impresso.
5. A data da coleta será referente ao preenchimento do formulário (dia/mês/ano).

IDENTIFICAÇÃO

NOME: nome completo do paciente sem abreviações.

FENÓTIPO: classificar o paciente conforme o fenótipo adequado.

- a) **Tipo 1:** pacientes com sintomas leves, não hospitalizados. Como nossa coorte engloba apenas os internados, não teremos indivíduos classificados neste nível.
- b) **Tipo 2:** pacientes internados com sintomas moderados, hipoxemia leve (SatO₂ 90 – 94%) e acometimento pulmonar até 25%.
- c) **Tipo 3:** pacientes internados com sintomas graves, hipoxemia (SatO₂ < 90%) que houve necessidade de VNI (ventilação não invasiva) ou cateter de alto fluxo; taquipneia (FR > ou = 30irpm, se idade > ou = 55 anos; FR > ou = 25irpm, se idade < 55 anos);

IL-6 aumentada; marcadores inflamatórios aumentados (PCR-t; Ferritina).

- d) **Tipo 4:** pacientes internados e que necessitaram de suporte de ventilação mecânica invasiva. Complacência pulmonar normal (PEEP < 10cmH20).
- e) **Tipo 5:** pacientes internados e que necessitaram de suporte de ventilação mecânica invasiva; pró-calcitonina aumentada.
Complacência pulmonar alterada (reduzida).

LOCAL: hospital onde o paciente foi internado.

TELEFONE: anotar o telefone, além do nome da mãe do paciente. **NÚMERO**

DO PRONTUÁRIO: número do prontuário do paciente. **DATA DE**

NASCIMENTO: data disponível no prontuário eletrônico ou físico. **DATA DE**

INTERNAÇÃO: data de internação no HUCFF ou HS. **GÊNERO:** masculino ou feminino, conforme informado na folha de identificação do prontuário.

ESCOLARIDADE: marcar sempre o maior grau completo.

INTERNAÇÃO HOSPITALAR: anotar a data correspondente ao dia da internação hospitalar.

PCR COVID +: quando positivo, anotar a data referente à coleta.

PCR H1N1 +: quando positivo, anotar a data referente à coleta. **PAINEL VIRAL**

+ OUTROS VÍRUS: alguns pacientes terão realizado, também, pesquisa ampla de infecções por outros vírus por meio do painel viral. Quando for positivo, anotar a data referente à coleta e especificar o vírus identificado.

DADOS CLÍNICOS

Diagnóstico Sindrômico da Internação: síndrome é o conjunto de sinais e sintomas. Quando presente mais de uma síndrome, assinalar os números referentes

a cada uma delas. Serão considerados os dados contidos na primeira anamnese realizada.

Sintomas Iniciais: Quando presente mais de um sintoma inicial, assinalar os números referentes a cada um destes sintomas. Serão considerados os dados contidos na primeira anamnese realizada.

Tempo de início dos sintomas até a internação: considerar o tempo entre o início do primeiro sintoma relatado na primeira anamnese realizada e o dia de internação. Caso o paciente tenha iniciado os sintomas já internado (por outro motivo), considerar o período de tempo entre o início da clínica e sua anotação em prontuário.

Peso: anotar o peso (unidade Kg).

Altura: anotar a altura (unidade cm).

Comorbidades: não utilizar critérios diagnósticos. Considerar apenas o que estiver relatado.

- considerar obesidade se houver relato ou $IMC > 30$.
- considerar HAS se houver relato ou se estiver em uso de anti-hipertensivos.
- considerar Dislipidemia se houver relato ou se estiver em uso de estatinas ou fibratos.
- considerar DM se houver relato ou se estiver em uso de insulina e/ou hipoglicemiantes orais.
- considerar Doença Renal Crônica se houver relato ou se estiver em terapia dialítica.
- considerar os diagnósticos de ASMA/DPOC se houver relato ou se estiver em uso de broncodilatadores e/ou corticóides inalatórios.
- atentar para este item tabagismo, pois existem 3 possibilidades:
tabagista, não tabagista e ex-tabagista.

- considerar DAC prévia se houver relato de angina estável, IAM, angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica. - a disfunção ventricular deverá ser considerada presente se houver relato de insuficiência cardíaca ou alteração da função sistólica do VE e/ou VD em qualquer exame diagnóstico (leve, moderado ou grave). - Considerar Fibrilação Atrial/Flutter Atrial se houver relato ou laudo de ECG prévio com estes diagnósticos.
- dispositivos Intracardíacos fazem referência ao marca-passo definitivo, cardiodesfibrilador implantável (CDI) e o ressincronizador. - ICP faz referência às intervenções coronarianas percutâneas. Ex. angioplastia coronariana (balão ou implante de STENTs). - CRM faz referência à cirurgia de revascularização miocárdica, independentemente do número de vasos abordados.
- considerar doença cerebrovascular prévia se houver relato de AVE isquêmico ou AIT (acidente isquêmico transitório) ou AVE hemorrágico.
- considerar o relato de qualquer neoplasia prévia ou atual, EXCETO câncer de pele não melanoma.
- considerar hepatopatia crônica se houver relato ou exame compatível com este diagnóstico (FibroScan – Elastografia Hepática ou Biópsia Hepática). Atentar para este item, pois existe mais de uma possibilidade de preenchimento.
- considerar doença da autoimunidade se houver relato. Atentar para este item, pois existe mais de uma possibilidade de preenchimento. considerar o diagnóstico de HIV se houver relato ou se estiver em uso de TARV (terapia antirretroviral).
- quando houver outra comorbidade relatada não contida nos itens prévios, anotar separadamente no item correspondente ("outros"), especificando-a.

MEDICAMENTOS EM USO ANTES DA INTERNAÇÃO

Considerar o que estiver relatado na anamnese de admissão. Atentar para os itens de **imunossupressores e antiarrítmicos**, pois possuem mais de uma possibilidade de preenchimento.

Quando houver relato de outra medicação não contida nos itens prévios, anotar separadamente no item correspondente (“outros”), especificando-o.

- exemplos de corticóides orais (prednisona, dexametasona). - Outros plaquetários se referem ao clopidogrel, ticagrelor e prasugrel. - Outros antitrombóticos se referem à rivaroxabana, dabigatana, apixabana e edoxabana.
- vasodilatadores se referem à hidralazina ou nitratos.

DADOS ADICIONAIS ANTES DA INTERNAÇÃO

Considerar apenas o período de 6 meses que precede à data de internação. Não serão aplicados critérios diagnósticos pelo pesquisador responsável pela coleta.

- qualquer descrição de ECG que não seja “normal” ou “sem alterações”, será considerada como alterada, inclusive o bloqueio AV 1º. Utilizar o espaço reservado para anotar as alterações. Atentar para o número correspondente a cada alteração. Anotar, em item separado, o valor do QT corrigido.
- qualquer descrição de Ecocardiograma que não seja “normal” ou “sem alterações”, será considerada como alterada. Utilizar o espaço reservado para anotar as alterações, bem como as medidas das cavidades atriais e ventriculares. Atentar para o número correspondente a cada alteração.
- considerar o padrão tomográfico predominante compreendido no laudo oficial conferido por radiologista. Caso exista um laudo provisório escrito no prontuário e não haja um laudo oficial disponível, este também deverá ser considerado.

EXAME FÍSICO NA APRESENTAÇÃO

Considerar o primeiro exame físico realizado na admissão do paciente. Caso o paciente já se encontre internado (por outro motivo) no hospital, considerar o exame físico no momento em que o mesmo foi admitido em leito de isolamento respiratório.

- no item Oximetria, atentar para anotar o valor aferido em AR AMBIENTE.
- atentar para o item nível de consciência, pois há mais de uma opção de preenchimento.

LABORATÓRIO NA APRESENTAÇÃO E O PIOR RESULTADO DURANTE A INTERNAÇÃO

Considerar o primeiro laboratório realizado na admissão do paciente e aquele de pior valor durante a internação.

Considerar o primeiro resultado obtido, quando não tiver sido coletado na admissão. Os valores da Gasometria Arterial da admissão devem ser considerados em AR AMBIENTE.

CONDUTA DURANTE A INTERNAÇÃO

Atentar para a data do início dos sintomas, pois em diversos itens, será necessário calcular o número de dias entre o início da terapia específica e o início do primeiro sintoma.

- considerar o uso de outros antibióticos não presentes no questionário apenas se tiver sido prescrito nos primeiros 10 dias de internação. - Atentar para a especificação do corticóide oferecido como tratamento: prednisona ou metilprednisolona.

- os antitrombóticos contemplados durante a internação serão a enoxaparina e a heparina não fracionada (HNF). Quando prescritos, anotar a dose diária realizada.

- no item referente à TC de Tórax, atentar para os padrões possíveis relatados pelo radiologista. Quando típico ou indeterminado, anotar a extensão do acometimento, conforme descrito no laudo. Quando presente mais de um exame durante a internação, anotar o de pior extensão.

- atentar para os itens referentes ao doppler de membros superiores, inferiores e Angio-TC de Tórax, pois permitem mais de uma opção de preenchimento (ver legendas).

- quando a resposta para o item referente ao ECG for “não (exame anormal)”, especificar a alteração conforme a legenda, além do cálculo do QT corrigido. Será considerado o primeiro ECG realizado durante a internação, quando não tiver sido realizado durante a admissão. Quando a resposta for “sim”, preencher apenas o campo referente ao QT corrigido.

- quando a resposta para o item referente ao ECOTT for “não” (exame anormal), especificar a alteração conforme a legenda. Será considerado o primeiro ECOTT realizado durante a internação, quando não tiver sido realizado durante a admissão. Quando a resposta for “sim”, preencher apenas os campos referentes às variáveis contínuas (FE, VE sistólico, VE diastólico, volume AE, diâmetro AE).

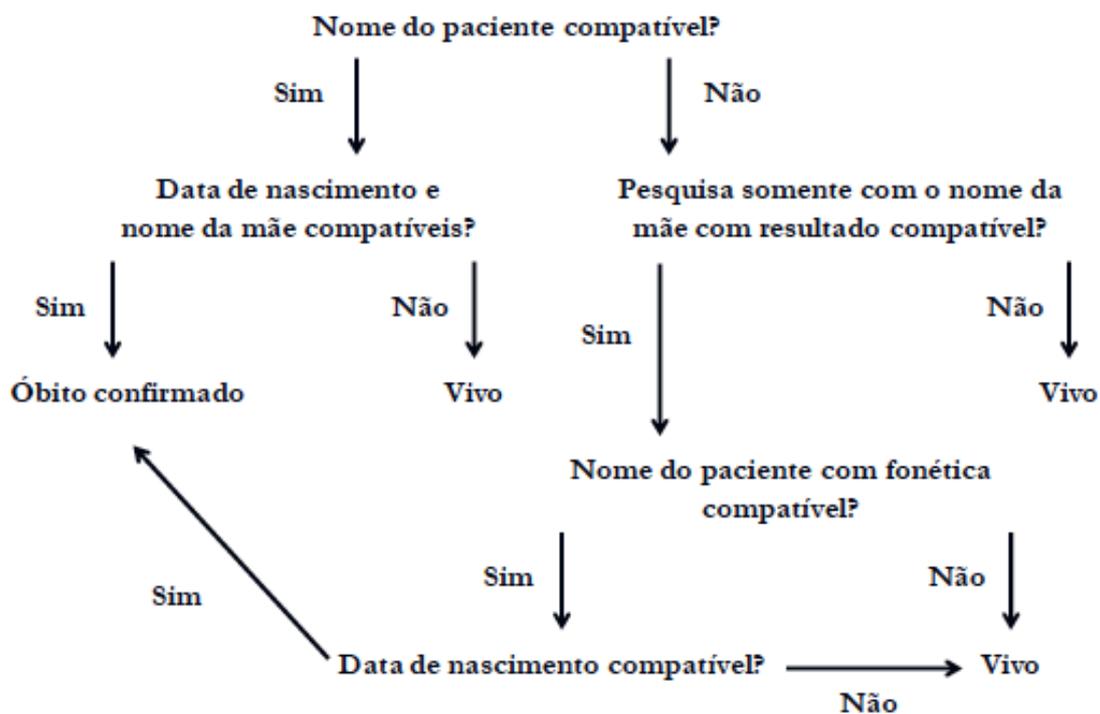
EVOLUÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO

Atentar para a data do início dos sintomas, pois em diversos itens, será necessário calcular o número de dias entre o início da terapia específica e o início do primeiro sintoma.

- considerar como local de internação o primeiro destino do paciente: Unidade Intermediária, Unidade de Terapia Intensiva, Quarto/Enfermaria.
- considerar o maior valor de Troponina durante a internação. Havendo apenas uma coleta, considerar este resultado como o de maior valor. considerar o ECG realizado no dia da coleta do maior valor de troponina e especificar, quando presente, as alterações conforme a legenda, bem como o valor do QT corrigido.
- atentar para os itens referentes às complicações cardiovasculares e outras complicações relatadas, pois permitem mais de uma opção de preenchimento (ver legendas).
- atentar para o item referente aos procedimentos cardiovasculares realizados, pois permitem mais de uma opção de preenchimento (ver legendas).
- considerar como ECG de alta o último realizado pelo paciente antes da alta hospitalar. Quando a resposta para o item referente ao ECG for “não (exame anormal)”, especificar a alteração conforme a legenda, além do cálculo do QT corrigido. Quando a resposta for “sim”, preencher apenas o campo referente ao QT corrigido.
- considerar como ECOTT de alta o último realizado pelo paciente antes da alta hospitalar. Quando a resposta para o item referente ao ECOTT for “não” (exame anormal), especificar a alteração conforme a legenda. Quando a resposta for “sim”, preencher apenas os campos referentes às variáveis contínuas (FE, VE sistólico, VE diastólico, volume AE, diâmetro AE).
- o tempo total de internação até a alta/óbito será o tempo compreendido entre o dia que o paciente foi internado até o momento da alta. No caso de o paciente já estar internado (por outro motivo), o tempo inicial será a data da internação em unidade de isolamento respiratório.

11.3 ANEXO. III – Fluxograma de Pesquisa de Óbitos Pós-Alta

Banco de Nascimento e Óbitos do Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro



11.4 ANEXO. IV – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



HOSPITAL PRÓ-CARDÍACO -
ESHO EMPRESA DE
SERVIÇOS HOSPITALARES -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre morbimortalidade e fatores sócioeconômicos em pacientes internados por COVID-19 na cidade do Rio de Janeiro

Pesquisador: ROBERTO MUNIZ FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73644223.3.0000.5533

Instituição Proponente: ESHO EMPRESA DE SERVICOS HOSPITALARES S.A.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.299.077

Apresentação do Projeto:

Retirado do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2194053"

INTRODUÇÃO:

de 2020. A COVID-19 possui inúmeras manifestações clínicas, apresentando amplo espectro de gravidade desde a forma leve caracterizada pelo quadro de síndrome gripal alcançando a forma crítica, como nos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), habitualmente, com grave acometimento pulmonar caracterizado por pneumonia e, consequente, insuficiência respiratória aguda (IRpA) com necessidade de suporte ventilatório²; 3. Nesse interim, o acometimento cardíaco, em suas variadas formas (desde a elevação assintomática de marcadores de necrose miocárdica, notadamente a troponina, frequentemente descrita como injúria miocárdica, mas também quadros como miocardite aguda, arritmias, cardiomiopatia adrenérgica, síndrome coronariana aguda [SCA] e infarto agudo do miocárdio) detém grande importância prognóstica⁴; 5; 6. Da mesma forma, o envolvimento orgânico sistêmico manifesto como injúria renal aguda, disfunção hepatocelular ou fenômenos tromboembólicos faz parte da miríade de apresentações clínicas da COVID-19⁷; 8; 9. Dentro do espectro de manifestações hematológicas, ressalta-se o estado prótrombótico presente no quadro da COVID-19, com incidências elevadas de tromboembolismo venoso, tanto na forma de trombose venosa profunda, como de tromboembolismo pulmonar; assim como uma frequência aumentada de fenômenos trombóticos

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

em territórios arteriais cujas apresentações principais são o acidente vascular encefálico (AVE) e a trombose coronariana manifesta como SCA. 10Outrossim, a despeito de correspondências com outros quadros de hipercoagulabilidade como a coagulopatia induzida pela sepse (SIC, do inglês sepsis-induced coagulopathy), a coagulação intravascular disseminada (CIVD), a síndrome antifosfolípide (SAF) e as microangiopatias trombóticas; a coagulopatia associada à COVID-19 (CAC) possui características específicas que a qualificam como entidade única¹⁰. De forma análoga, existem similaridades entre as síndromes hiperinflamatórias, como a linfocitose hemofagocítica, e o desenvolvimento do quadro de “tempestade citocinérgica” por vezes observado em pacientes com COVID-19¹⁰. Ambas condições clínicas apresentam relação com grandes quantidades de citocinas próinflamatórias liberadas por macrófagos ativados, entretanto, no contexto da COVID-19, ressalta-se a extensa endotelite alveolar com consequente deposição de fibrina e hiperfibrinólise superposta¹⁰. Estudos de autópsia feitos até o momento evidenciaram a presença do novo coronavírus, internacionalmente denominado SARS-CoV-2, em inúmeros órgãos, entre eles o pulmão, o rim, o fígado, o cérebro, o coração e a faringe¹¹. Além disso, frequentemente são identificados trombos ricos em plaquetas na microvasculatura pulmonar, hepática, renal e cardíaca, independente de anticoagulação pré-morte¹². No parênquima pulmonar, habitualmente, encontra-se dano alveolar difuso (DAD), descamação de pneumócitos tipo II, formação de membrana de fibrina, espessamento da parede alveolar, infiltrado intersticial linfocítico, podendo ser detectada a presença de vírus em grande quantidade neste tecido^{12; 13; 14}. Na topografia renal, observa-se necrose tubular aguda, cilindros celulares e hemáticos, com microhemorragias intersticiais e, menos frequentemente, microangiopatias trombóticas intraglomerular, sendo detectado vírus em túbulos proximais^{12; 15}. No tecido miocárdico, apesar do reconhecimento de SARS-CoV-2, inclusive com documentação de replicação viral, a identificação histopatológica de miocardite sob a forma de infiltrado inflamatório é infrequente^{12; 13; 15; 16; 17}; este achado reforça a hipótese da necessidade da resposta imunopatológica ao vírus como parte do mecanismo envolvido com a evolução da doença¹⁸. Um dos aspectos de maior destaque dentro do contexto da COVID-19 é o reconhecimento dos fatores de risco para as formas graves e/ou críticas. Até o presente momento, a literatura trouxe com grande enfoque a correlação entre a presença de comorbidades, dentre as quais vale ressaltar a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, as cardiopatias, as pneumopatias e as diferentes formas de imunossupressão, assim como, a idade superior a 60 anos como fatores de risco para formas graves e, conseqüentemente, para um pior prognóstico^{8; 19}. No

âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi criada em 2006 a Comissão Nacional de

Bairro: Botafogo CEP: 22.280-003
Determinantes Sociais de Saúde (CNDSS) como parte de
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

um movimento global desencadeado pela OMS visando demonstrar a relevância dos fatores sociais, econômicos, culturais, étnico/raciais, psicológicos e comportamentais na situação de saúde das populações²⁰. Denota-se, portanto, uma frente internacional de valorização do contexto de vida dos indivíduos no processo de geração de problemas de saúde destes, entretanto, tal concepção é frequentemente subvalorizada na prática médica clínica diária. O índice de desenvolvimento humano (IDH) desenvolvido pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) é largamente utilizado para classificar os países de acordo com seu grau de desenvolvimento humano, sendo composto por três variáveis, são elas: a expectativa de vida ao nascer; o acesso ao conhecimento medido por anos médios de estudo e pelos anos esperados de escolaridade; e o produto interno bruto (PIB) per capita²¹. O método de cálculo do IDH consiste, portanto, na média geométrica destes três índices normalizados, podendo apresentar resultados contínuos entre 0 e 1. A interpretação do resultado, baseia-se na definição de quanto maior o valor, maior o grau de desenvolvimento humano de acordo com os critérios utilizados. O IDH apesar de amplamente usado para avaliar o desenvolvimento socioeconômico dos países possui diversas limitações, sendo uma das principais a influência que a desigualdade social pode impor²¹. Pode-se considerar para fins de exemplificação, dois países fictícios com valores iguais de IDH; em um deles o IDH pode ser homogêneo por todo o território, enquanto no outro país os avanços obtidos nas dimensões socioeconômicas podem estar restritos a pequenas regiões, levando à variações inter-regionais de IDH. Neste contexto, existe o índice de desenvolvimento humano ajustado à desigualdade (IDHAD). Este índice criado em 2010 pela PNUD leva em consideração a desigualdade nos três aspectos valorizados para o cálculo do IDH²¹. Estudos realizados previamente demonstraram uma correlação inversa entre o IDH e a mortalidade por doenças crônicas não-transmissíveis como a doença isquêmica do coração (DIC)^{22; 23}, as doenças cerebrovasculares (DCBV)^{24; 25} e as neoplasias^{26; 27; 28}, além de doenças infecciosas como a Tuberculose (TB) e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)²⁹. Inúmeros aspectos influenciam as diferenças entre as taxas de mortalidade por COVID-19 observadas em cada país ao redor do mundo. Dentre eles, ressalta-se a indisponibilidade de testes (fator determinante à subnotificação detectada em inúmeras regiões); a baixa disponibilidade de serviços de saúde (neste aspecto, subentende-se como a falta de acesso à saúde, discriminada pelo número de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e de profissionais de saúde pelo número de habitantes); assim como, medidas públicas de contenção da transmissão do

Endereço: Rua General Polidoro, 502 - Botafogo, CEP: 22.280-903
Bairro: Botafogo, mais de 90% dos países considerados de IDH elevado ou muito elevado
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Realização e fechamento das escolas, 19/04/2020 E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Continuação do Parecer: 6.299.077

menos que 70% dos países de IDH médio ou baixo tomaram esta medida³⁰. Tais medidas estão em consonância com a instituição de medidas fiscais para controle da pandemia, onde, em meados de abril, 96% dos países com IDH muito elevado já haviam anunciado políticas públicas para o enfrentamento da pandemia, em comparação apenas 73% dos países cujo IDH é baixo haviam tomado tais atitudes³⁰. Ademais, o gasto médio com tais políticas fiscais atingiu cerca de 5% do produto interno bruto (PIB) nos países de IDH muito elevado, enquanto nos países de desenvolvimento humano médio e baixo, o investimento esteve em torno de 1% do PIB³⁰. Baseando-se em dados macrorregionais a nível mundial das taxas de mortalidade por COVID-19 durante a pandemia, pode-se observar resultados extremamente variáveis em países com diferentes condições socioeconômicas. A fins comparativos, elegendo, de forma arbitrária, como exemplo, a situação vivenciada durante a pandemia no Brasil e confrontando-a com o cenário observado na Alemanha, nota-se uma enorme discrepância. No Brasil, 2º país com maior número de casos confirmados de COVID-19 (superando a marca de três milhões de casos até a data de 18 de agosto de 2020), encontra-se uma taxa de mortalidade de cerca de 3,2% , ao passo em que na Alemanha (país com cerca de 220 mil casos considerando-se a mesma data) a mortalidade por COVID-19 observada atinge 4,1%³¹. Considerando o fato da menor disponibilidade de testes diagnósticos no Brasil³², uma proporção de leitos hospitalares e de profissionais médicos por 10.000 habitantes da ordem de quatro vezes e de duas vezes menor, respectivamente, no Brasil em comparação à Alemanha, percebe-se que a análise simples dos dados pode gerar conclusões imprecisas. Por este motivo, ao se utilizar a mortalidade por COVID-19 por 100.000 habitantes, pode-se reduzir a influência do subdiagnóstico frequente na doença em contexto, evidenciando, no caso dos países mencionados anteriormente, uma mortalidade 4,7 vezes maior no Brasil em comparação à Alemanha³¹. Dados recentes da pandemia pela COVID-19 na cidade do Rio de Janeiro obtidos por meio do DATASUS sugerem associação similar. A taxa de mortalidade global por COVID-19 do início da pandemia no município do Rio de Janeiro até a data de oito de julho do ano de dois mil e vinte (momento desta análise de dados) nos moradores do bairro do Jardim Botânico, o qual na última publicação de IDH de 2010 figurava entre os 5 bairros com maior IDH no município do Rio de Janeiro, se aproxima de 6%, enquanto, a taxa de mortalidade geral nos residentes no Complexo da Maré neste exato período, região com um dos IDH mais baixos do município, se encontra superior a 20%³³; 34. Por esses motivos, a análise da relação entre o perfil socioeconômico e a morbimortalidade de pacientes internados em unidades hospitalares públicas e privadas

Entidade: Prefeitura do Município do Rio de Janeiro configura objeto de estudo de grande importância frente à pandemia, permitindo formulação de políticas públicas para o

Bairro: Botafogo CEP: 22.280-003
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802 Fax: (21)3289-3802 E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

enfrentamento da COVID-19.

Hipótese:

Identificar uma correlação inversa entre o grau de escolaridade dos pacientes e a morbimortalidade por COVID-19 nas instituições participantes.

Identificar correlação entre morbimortalidade observada por COVID-19 e a forma de financiamento hospitalar do local de internação do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a letalidade intra-hospitalar de pacientes com COVID-19 internados em unidades públicas e privadas de saúde na cidade do Rio de Janeiro.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil clínico e o grau de escolaridade dos pacientes. Comparar a incidência de complicações cardiovasculares; a sobrevida pós-alta; e as estratégias terapêuticas adotadas no manejo de pacientes com COVID-19 internados nas unidades de saúde analisadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos deste estudo são considerados mínimos por se tratar de um estudo observacional, A confidencialidade e privacidade dos dados será assegurado pelo investigador. Além disso todas as informações pessoais coletadas serão anonimizadas.

Benefícios:

Em relação aos benefícios, não há benefício direto aos participantes envolvidos, porém o estudo em questão apresenta potencial de esclarecimento quanto ao impacto que condições sócio-econômicas apresentam em relação à COVID-19.

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional com análise de prontuário de paciente. Análise de bancos de dados de prontuários de pacientes internados por COVID-19 documentada em hospitais públicos e privados de diferentes regiões administrativas da cidade do Rio de Janeiro a partir da data 01/03/2020 até 31/07/2020. Serão analisadas variáveis clínicas, sociais, laboratoriais, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e radiológicas. A análise estatística será realizada por meio do programa Stata com auxílio de estatístico, sendo as variáveis contínuas descritas em médias e desvios-padrão, enquanto as variáveis categóricas serão apresentadas na forma de frequências relativas. tem menu de contexto

Critério de Inclusão:

- Pacientes com idade > 18 anos - Pacientes com COVID-19 com RT-PCR SARS-CoV-2 positivo - Internados no período de 01/03/2020 a 30/07/2020

Critério de Exclusão:

- Pacientes cuja internação for inferior a 24 horas.
- Tamanho da amostra: 400 participantes;
- Cronograma da Pesquisa:
 - Coleta de Dados: setembro 2023 a dezembro 2023.
 - Análise e Interpretação dos Dados: setembro 2023 a janeiro 2024.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Termos devidamente anexados na Plataforma Brasil (PB);
- Solicita dispensa do TCLE justificando que "...visto que se trata de um estudo retrospectivo de caráter observacional, utilizando apenas dados de prontuários, respeitando o sigilo dos mesmos."

O CEP do Hospital Pró-Cardíaco concorda com a dispensa do TCLE para a presente pesquisa.

Recomendações:

Cabe ao Pesquisador responsável elaborar e postar na Plataforma Brasil, para submissão ao CEP, os relatórios parciais (semestrais) e final (Resol CNS 466, artigo XI.2.b).

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise, o CEP do Hospital Pró-Cardíaco Aprovou a presente pesquisa e documentos anexados na PB

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2194053.pdf	23/08/2023 14:03:15		Aceito
Outros	Instrucoes_preenchimentodasfichas.docx	23/08/2023 14:02:59	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Instrucoes_preenchimentodasfichas.pdf	23/08/2023 14:02:18	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Instrumento_coletadedados.pdf	23/08/2023 14:01:42	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Instrumento_coletadedados.docx	23/08/2023 14:01:22	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Anuencia_UFRJ.pdf 	23/08/2023 14:00:51	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Confidencialidade.docx	23/08/2023 14:00:08	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_confidencialidade.pdf	23/08/2023 13:59:54	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Tornar_publico_resultados.pdf	23/08/2023 13:59:16	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Declaracao_Tornar_Publico_Resultados.docx	23/08/2023 13:58:59	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Declaracao_Vinculo.docx	23/08/2023 13:58:34	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Outros	Vinculo.pdf	23/08/2023 13:58:01	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceito
Declaração de Instituição e	Infraestrutura.pdf	23/08/2023 13:57:34	ROBERTA DOS SANTOS VALLE	Aceito

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

Continuação do Parecer: 6.299.077

Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	23/08/2023 13:57:34	SAID	Aceitc
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_Estrutura.docx	23/08/2023 13:57:18	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Cronograma	Cronograma.docx	23/08/2023 13:57:00	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Cronograma	Cronograma.pdf	23/08/2023 13:56:50	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Orçamento	Orcamento.pdf	23/08/2023 13:56:25	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Orçamento	Orcamento.doc	23/08/2023 13:56:08	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao_TCLE.docx	23/08/2023 13:55:48	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao_TCLE.pdf	23/08/2023 13:55:38	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_VersaoFinal.pdf	23/08/2023 13:55:20	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_VersaoFinal.docx	23/08/2023 13:51:01	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Outros	Carta_Submissao.docx	23/08/2023 13:50:15	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Outros	Carta_Sumissao.pdf	23/08/2023 13:49:59	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	23/08/2023 13:49:03	ROBERTA DOS SANTOS VALLE SAID	Aceitc

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

RIO DE JANEIRO, 13 de Setembro de 2023 

Assinado por:
ALFREDO ANTONIO POTSCHE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua General Polidoro, 192

Bairro: Botafogo

CEP: 22.280-003

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3289-3802

Fax: (21)3289-3802

E-mail: comite.etica@procardiaco.com.br

11.5 ANEXO. V – Classificação de Recomendação

Grau de Recomendação	Nível de Evidência
A: Forte B: Moderada C: Fraca	I: <i>Alta Qualidade:</i> 1 ou mais ensaios clínicos randomizados (ECR) sem maiores limitações; análise de subgrupos robusta destes ECR; meta-análises sem maiores limitações.
	IIa: <i>Moderada Qualidade:</i> Ensaios Clínicos Randomizados e análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados que não preenchem critério para classificação nível I
	IIb: <i>Moderada Qualidade:</i> Estudos observacionais sem maiores limitações
	III: Opinião de Especialistas