

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

BRUNA RAPHAELA OLIVEIRA SILVA

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 NA MACRORREGIÃO DE
UBERABA/MG

UBERABA

2022

BRUNA RAPHAELA OLIVEIRA SILVA

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 NA MACRORREGIÃO DE
UBERABA/MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlo José Freire de Oliveira

Co-Orientador : Dr. Wellington Francisco Rodrigues

UBERABA

2022

BRUNA RAPHAELA OLIVEIRA SILVA

CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19 NA MACRORREGIÃO DE
UBERABA/MG

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberaba, 30 de Junho de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlo Oliveira – Orientador
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dra. Fernanda Bernadelli De Vito
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof. Dra. Ruchele Dias Nogueira Geraldo Martins
Universidade de Uberaba

Catálogo na fonte:**Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

S578c Silva, Bruna Raphaela Oliveira
Caracterização epidemiológica da COVID-19 na macrorregião de Uberaba/MG / Bruna Raphaela Oliveira Silva. – 2022.

55f. : graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2022
Orientador: Prof. Dr. Carlo José Freire de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Wellington Francisco Rodrigues

1. COVID-19. 2. Epidemiologia. 3. SARS-CoV-2. 4. Triângulo Mineiro / Alto Paranaíba (MG: Mesorregião). 5. Brasil. I. Oliveira, Carlo José Freire de. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 578.834

DEDICATÓRIA

Dedico a você minha querida mãe Aparecida dos Reis Oliveira (*in memoriam* 03-02-2021), e ao meu pai amado Amilton Silva, minhas fontes de equilíbrio e força, pelo amor, apoio, generosidade e paciência em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à **Deus** por ser tão maravilhoso e iluminar meu caminho, especialmente nas vezes em que pensei em desistir, o Senhor esteve ali me guiando.

Aos meus pais, **Amilton e Cida**, pelo apoio, exemplo de dignidade e amor incondicional. Agradeço por toda paciência que tiveram todos esses anos e a confiança que sempre depositaram em mim. Obrigada por tudo que me ensinaram, por todas palavras de sabedoria e todas coerções aplicadas, pois tudo determinou o que sou, onde e como cheguei.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Carlo José Freire de Oliveira** pelo exemplo de disciplina e dedicação. Obrigada por sempre auxiliar e me proporcionar força para prosseguir e por todo conhecimento compartilhado.

Ao professor **Wellington Francisco Rodrigues** pela coorientação. Uma pessoa maravilhosa, sempre perseverante e compreensiva, por quem tenho grande admiração e respeito.

Aos que participam de minha vida, de forma direta, quero agradecer muito meus irmãos **Amilton Júnior e Anne Caroline** pelo nosso dia-a-dia.

Ao **Michel Miranda**, meu esposo que sempre me incentivou e apoiou no seguimento desta jornada, suas palavras, seu carinho, amor e cumplicidade fora muito importante. E quando tudo parecia dar errado, você estava buscando as melhores formas de tudo dar certo, enfim obrigada por estar presente e emprestar seus ouvidos às minhas lamentações, tendo sempre uma palavra de consolo e incentivo para comigo.

Aos meus amigos que torceram por mim em toda a minha caminhada me dando apoio.

Aos professores pela contribuição intelectual e experiência de vida.

À minha colega **Daniela** pela amizade, troca de conhecimentos e paciência nessa jornada.

A Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) pela oportunidade da realização do Curso.

APOIO FINANCEIRO

- Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ (bolsista).
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -CAPES
- Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM.

RESUMO

A COVID-19 (COronaVirus Disease-19), é uma doença infecciosa viral de caráter pandêmico causada pelo betacoronavírus chamado de SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CORonaVirus-2), o novo coronavírus. Desde o surgimento da doença em 2019, em Wuhan na China, vários estudos tem sido realizados para compreender a doença e sua epidemiologia, no entanto, para algumas regiões, não está completamente claro como ela progride, qual a sua incidência e as suas repercussões. Essa limitação ganha contornos mais significantes em países como o Brasil visto que as medidas de controle, prevenção e tratamentos não são uniformes e são delineadas de maneira particular em cada região ou município. Este trabalho visa descrever o perfil epidemiológico de pacientes com COVID-19 na Macrorregião de Triângulo Sul, Estado de Minas Gerais, a fim de contribuir para o entendimento da epidemiologia da doença e fornecer ferramentas para planejar e manejar a detecção, prevenção e tratamento da infecção. Entre 25 de março a 21 de outubro de 2020, no município de Uberaba/MG, foram coletados dados de 395 pacientes internados e que supostamente apresentavam as formas moderadas e graves da doença. Foram analisados descritiva e estatisticamente os dados desses 395 pacientes internados nos hospitais do município que estavam habilitados para internação e tratamento dos enfermos. Dos 395 casos suspeitos, 82% foram confirmados como positivos para COVID-19. A média de idade dos pacientes positivos foi de 58,4 anos, sendo 60,76% do sexo masculino. Acompanhando esses pacientes ao longo de sua internação, observou-se uma taxa de mortalidade de 31,3%. Na população positiva para COVID-19, o risco de morte aumentou 4% para cada ano de idade do paciente. Da mesma forma, quanto mais velho o paciente, maior o tempo de internação e maior o risco de desenvolver insuficiência respiratória aguda. Entre os tratamentos testados em pacientes, a heparina foi associada à proteção contra mortalidade, e a ausência de uso de anticoagulante foi associada a um risco de morte mais de seis vezes maior. Por fim, as comorbidades em pacientes com COVID-19 foram positivamente correlacionadas com o aumento do tempo de internação. Em resumo, este estudo revelou que idade, presença de comorbidades, tempo de internação e tratamento medicamentoso alteraram consideravelmente a letalidade do COVID-19. Para entender as taxas de infecção e os fatores envolvidos na letalidade da COVID-19, é necessário o conhecimento da epidemiologia local

Palavras-chave: COVID-19; epidemiologia; SARS-CoV-2; Triângulo Mineiro, Brasil.

ABSTRACT

COVID-19, CORonaVirus Disease-19, is a pandemic infectious viral disease caused by the new coronavirus, a beta-coronavirus called SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CORonaVirus-2). Since the appearance of the disease in 2019, in Wuhan, China, several studies have tried to understand the disease and its epidemiology, however, it is still not completely clear how the disease behaves, its incidence and its impacts. This limitation has more significant features in countries like Brazil, as the control and prevention measures are not uniform and many of the initiatives to fight the disease are implemented independently in each region or municipality. This work aims to describe the epidemiological profile of SARS-CoV-2 patients in the Triângulo Sul Macroregion, state of Minas Gerais, in order to contribute to the understanding of the epidemiology of the disease in Brazil and provide tools to plan and manage its detection, prevention and treatment of individuals affected by the disease. Between March 25 and October 21, 2020, in the city of Uberaba/MG, data were collected from 395 hospitalized patients with suspected moderate or severe forms of the disease. Data from these patients admitted to the three hospitals in the municipality of Uberaba who were qualified for admission and monitoring of the pandemic were descriptively and statistically analyzed. Of the 395 suspected cases, 82% were confirmed to be positive for COVID-19. The mean age of positive patients was 58.4 years, and 60.76% were male. Following these patients throughout their hospitalization, a mortality rate of 31.3% was observed. In the population positive for COVID-19, the risk of death increased by 4% for each year of the patient's age. Likewise, the older the patient, the longer their hospitalization and the higher the risk of developing acute respiratory failure. Among the treatments tested in patients, heparin was associated with protection against mortality, and the absence of anticoagulant use was linked to a more than six times greater risk of death. Finally, comorbidities in patients with COVID-19 were positively correlated with increased hospitalization time. In summary, this study revealed that age, presence of comorbidities, length of hospitalization, and drug treatment considerably altered COVID-19's lethality. To understand infection rates and the factors involved in COVID-19's lethality, knowledge of the local epidemiology is necessary.

Key-words: COVID-19; epidemiology; SARS-CoV-2; Triângulo Mineiro, Brazil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Influência da idade no tempo de internação e período de sintomas de pacientes com hipótese diagnóstica para COVID-19. Pacientes hospitalizados sob hipótese diagnóstica para COVID-19 em Macrorregião do Triângulo Sul, Sudeste do Brasil foram correlacionados a suas idades em anos com o tempo de internação e período de sintomas em dias. Em A e B, correlação entre idade e tempo de internação de pacientes positivos e negativos para COVID-19, respectivamente. Em C e D, correlação entre idade e período de sintomas de pacientes positivos e negativos para COVID-19, respectivamente. O teste de Spearman foi utilizado para verificação das correlações. O nível de significância utilizado foi de 5%.32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Relação de medicamentos utilizados em pacientes deste estudo.....	27
Tabela 2 - Distribuição de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica para COVID-19 em macrorregião do Triângulo Mineiro, Sudeste do Brasil por sexo, faixa etária, confirmação diagnóstica, desordens pulmonares, renal ou intestinal, utilização de fármacos e desfecho da internação de março à outubro de 2020.....	30
Tabela 3 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis idade, sexo, tempo de internação e ausência e/ou presença de comorbidade com óbitos em pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.....	33
Tabela 4 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e diarreia em óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.....	34
Tabela 5 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis uso de hidroxicloroquina, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, antiviral e heparina em óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	DOENÇAS EPIDÊMICAS	14
1.2	COVID-19, UMA AMEAÇA	15
1.3	O VÍRUS: TAXONOMIA, ORIGEM EVOLUTIVA E CARACTERÍSTICAS.....	16
1.4	TRANSMISSÃO.....	18
1.5	PATOGÊNESE E RESPOSTA IMUNE NA COVID-19	19
1.6	DIAGNÓSTICO.....	20
1.7	TRATAMENTO DA COVID-19.....	21
1.8	PREVENÇÃO	22
2	JUSTIFICATIVA	24
3	OBJETIVOS.....	25
3.1	OBJETIVOS GERAIS	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4	METODOLOGIA.....	26
4.1	PACIENTES DO ESTUDO	26
4.2	DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES COM COVID-19	26
4.3	ÉTICA DA PESQUISA	26
4.4	DESIGN DO ESTUDO	26
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO.....	36
7	CONCLUSÕES.....	46
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
	ANEXO A - Comorbidades preexistentes relatadas pelos pacientes.	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS EPIDÊMICAS

É possível remeter os primeiros registros da ligação entre uma doença própria de um lugar e seus habitantes à Hipócrates (460-480 a.C.). A essa situação, Hipócrates referencia o termo “endemia”, enquanto o termo “epidemia” usualmente se associa a “população”. Atualmente, todas as sociedades convivem diariamente com doenças que apresentam características tanto epidêmicas quanto endêmicas (CARVALHERO, 2008; GÓMEZ; ELVIRA; DELGADO, 2020).

Ainda na década de 1930, Pavlovsky associou alterações ambientais causadas pelo homem a mudanças na estrutura epidemiológica de uma região (PAVLOVSKI, 1966; REZENDE, 1998). Em meados do século XX, com o desenvolvimento de estudos teóricos em epidemiologia, há uma percepção mais moderna do espaço, menos territorial e mais virtual (REZENDE, 1998).

Uma vez que a análise da ocorrência de uma doença ao seu território é indissociável, aceita-se que epidemia seja o aumento do número de novos casos de uma doença em determinado tempo em uma região com aumento de sua taxa de prevalência (CARVALHEIRO, 2008). Quando determinada doença se espalha por diversos países ou continentes, passa a ter caráter pandêmico. A Organização Mundial da Saúde (OMS), que antes usava um sistema de fases, atualmente define pandemia através da observação dos padrões de disseminação de uma doença a partir de seu epicentro, com progressão global, tendo como indicadores principais as taxas de incidência e prevalência (WHO, 2020).

Diversas foram as pandemias registradas desde 400 a.C., causadas por vírus e bactérias, algumas delas causando a morte de até 26% da população mundial, como a “praga de Justiniano” causada pela bactéria *Yersinia pestis* (BADIAGA *et al.*, 2008). Essa pandemia, conhecida como pandemia da peste bubônica, ocasionou profundas alterações políticas, econômicas e demográficas em todo o planeta. Algumas das pandemias foram erradicadas com o desenvolvimento de vacinas, como é o caso da Varíola, causada pelo vírus *Poxvirus variolae* (BADIAGA *et al.*, 2008; CARVALHEIRO, 2008).

O estudo de como as doenças afetam populações humanas, a epidemiologia, se intensificou durante a Revolução Industrial na Europa e passou a fazer parte da formação médica a partir de 1950, ligada à prática da saúde pública (SINNECKER, 1976). Especialmente em um cenário onde novas doenças surgem, quando ainda não se tem informações acerca da

biologia de seus vetores, seu estudo epidemiológico fornece conhecimento primário e de fundamental importância para que sejam realizadas intervenções, organização do sistema de saúde e tomadas de decisões (SILVA *et al.*, 2018). Os estudos epidemiológicos com rigor formal do tipo descritivo, caso-controle e coorte demonstrados por análise estatística fornecem informações sobre fatores de risco num dado grupo de pessoas, por exemplo (CARDIM; AZEVEDO; MORGADO, 1991) que, em situações de pandemia, direcionam rapidamente ações e medidas de contenção de transmissão.

1.2 COVID-19, UMA AMEAÇA

Apesar de se saber do potencial causador de doenças dos coronavírus, sinalizado em 2002 e 2003 pelos vírus SARS-CoV, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave, e MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, estas infecções tiveram relativamente baixo impacto social, econômico e para a saúde, visto que, apesar de terem se espalhado para vários países, foram controladas com baixos índices de mortalidade (SOUZA *et al.*, 2021).

Entretanto, em 31 dezembro de 2019 autoridades de saúde chinesas relataram à Organização Mundial de Saúde (OMS) numerosos casos de infecções respiratórias de etiologia desconhecida em pacientes atendidos na Província de Hubei, cidade de Wuhan na República Popular da China (CIOTTI *et al.*, 2020). Após uma semana, foi confirmado que se tratava de uma nova cepa de coronavírus nomeado 2019-nCoV. Com o avanço dos estudos, em 11 de fevereiro de 2020, foi renomeado SARS-CoV-2, vírus causador da *COoronaVirus Disease* de 2019, COVID-19 (OLIVEIRA; MATOS; SIQUEIRA, 2020). Rapidamente, o vírus se espalhou inicialmente pelo Leste Asiático, como Coreia do Sul e Japão, posteriormente para a Nova Zelândia e, em seguida, casos foram relatados na Europa e Américas, sendo relatado no Brasil o primeiro caso em 19 de fevereiro de 2020 (WHO, 2020). A OMS anunciou, em 11 de março de 2020, que a COVID-19 foi, à época, caracterizada como uma pandemia, segundo o Regulamento Sanitário Internacional (WHO, 2020). Eram 118 mil pessoas infectadas em 114 países das quais 4,2 mil pessoas morreram. Destes casos, 90% estavam concentrados em apenas quatro países (OLIVEIRA; MATOS; SIQUEIRA, 2020).

Entretanto, o vírus continuou a se espalhar pelo mundo causando 10 vezes mais casos do que a SARS em um quarto do tempo (KHALIL; KHALIL, 2020). Em janeiro de 2022 quando este trabalho se findou, foram diagnosticados 288 milhões de pessoas infectadas e 5,45 milhões de mortes (WHO, 2021). Ressalta-se aqui que este número pode estar aquém da

realidade, visto que é evidente as subnotificações de casos assintomáticos ou que não receberam diagnóstico confirmado, especialmente durante os primeiros meses de pandemia.

O Brasil, no momento em que estamos escrevendo essa dissertação, contabiliza aproximadamente 30,8 milhões de casos correspondendo a, aproximadamente, 14% da população, e a taxa de mortalidade representa em torno de 2,1% (665 mil) dos infectados (OLIVEIRA; MATOS; SIQUEIRA, 2020). O primeiro país da América do Sul a apresentar um caso confirmado de COVID-19 foi o Brasil, em 19 de fevereiro de 2020, com maior número de casos concentrado na Região Sudeste no início da pandemia (58,4%) (BRASIL, 2020; CAVALCANTE *et al.*, 2020), e se mantém em uma fase anterior quando comparado aos demais países do mundo até o mês de maio (WHO, 2021). Por apresentar dimensões continentais, estudos epidemiológicos foram conduzidos e o comportamento da epidemia monitorado ao nível estadual e suas subdivisões macrorregionais.

1.3 O VÍRUS: TAXONOMIA, ORIGEM EVOLUTIVA E CARACTERÍSTICAS

Inúmeras infecções transmitidas entre animais vertebrados e o homem são conhecidas desde os primórdios da civilização. A associação espacial e física entre o homem e espécies silvícolas ou domesticadas propicia ambientes para que vírus altamente mutáveis, especialmente os retrovírus, consigam ultrapassar a barreira entre as espécies (HOLMES, 2021). Os vírus fazem parte da construção da espécie humana, compondo aproximadamente 8% do genoma humano incorporados ao longo da história evolutiva pelo processo de transferência horizontal de genes e estão associados à codificação de proteínas essenciais (HOLMES, 2021).

O SARS-CoV-2 é o sétimo vírus de seu grupo descrito que infectam o homem, juntamente com o SARS-CoV e o MERS-CoV. Pertencem ao gênero *Betacoronavirus*, família *Coronaviridae*, constituem um grupo monofilético (HASÖKSÜZ, KILIÇ e SARAÇ, 2020). Mavrodiev *et al.* (2020), em uma extensa análise filogenética, apontam o coronavírus do pangolim como grupo irmão do clado que inclui o SARS-CoV-2, confirmando que o coronavírus do morcego é o mais próximo. Entretanto, ressaltam que a hospedagem dos vírus geneticamente relacionados ao SARS-CoV-2 por morcegos ou pangolins não é um argumento a favor da hospedagem animal do SARS-CoV-2 e consideram improvável que a capacidade de contágio do SARS-CoV-2 tenha surgido em apenas 1,5 anos após a transmissão de animais para humanos. Propõem que uma forma de SARS-CoV-2 pode ter existido em algumas partes da população humana antes da origem reconhecida da atual pandemia (seja dentro de um grupo

geograficamente isolado ou de uma faixa etária específica, como bebês), mas foi menos patológica ou talvez mais efetivamente suprimida pelo sistema imunológico humano por algum tempo antes da aquisição do aumento da patogenicidade (MAVRODIEV *et al.*, 2021).

No surto de SARS de 2002 a 2003, Graham, Donaldson e Baric (2013) demonstraram a origem do SARS-CoV em morcegos que atuaram como hospedeiros reservatórios, infectando posteriormente um mamífero da ordem Carnívora, que atuou como hospedeiro intermediário. Assim, alterações na proteína superficial viral *spike* que atua na ligação com a célula hospedeira aumentou sua capacidade de infecção. Como hábito alimentar da população do sul da China, animais considerados de alto risco, como civetas e cães-guaxinim (XIAO *et al.*, 2020) são comercializados em mercados vivos onde são postos em contato com humanos, bem como suas carcaças e resíduos biológicos. E assim, possivelmente se inicia a transmissão de patógenos ao homem a partir desses hospedeiros. Nesse episódio, foram descritos mais de 8 mil casos de pacientes infectados com mortalidade aproximada de 10% deles.

Ainda no que se refere a origem do SARS-COV-2, Ji *et al.* (2020) e Zhang, Wu e Zhang (2020) apresentaram a hipótese de ter ocorrido uma recombinação entre SARS-CoV de morcego com um outro SARS-CoV de outro hospedeiro de origem desconhecida dando origem ao SARS-CoV-2. Contudo, autores como Zhou (2020) descartam essa possibilidade de recombinação. Na prática, muitos estudos e muitas teorias ainda estão sendo discutidas de maneira que uma posição definitiva sobre a origem do vírus ainda é uma questão de interesse mundial. O que se tem de seguro é que há fortes evidências de que a origem do SARS-CoV-2 é zoonótica (JI *et al.*, 2020; HOLMES, 2021). O curso do desenvolvimento dos casos é comparável a surtos anteriores nos quais ficaram documentadas a associação aos mercados que comercializam animais silvícolas vivos e os primeiros humanos infectados que vivam nas proximidades ou lá trabalhavam (CAPUANO; ROSSI; PAOLISSO, 2020).

Os vírus da família *Coronaviridae*, possuem um contorno esférico, envelopados, com projeções da proteína *spike* (S), diâmetro entre 60 e 140nm (ZHU *et al.*, 2020a). Esses vírus são compostos por RNA de polaridade positiva composto por aproximadamente 29,9 mil nucleotídeos (SOUZA *et al.*, 2020). O genoma viral codifica: (i) as proteínas estruturais: do nucleocapsídeo (N) que forma o capsídeo; a de membrana (M) responsável pela montagem do vírus no seu brotamento; a do envelope (E) que atua tanto na montagem viral junto com a M quanto na liberação de vírions, a glicoproteína de pico ou *spike* (S), responsável pelo reconhecimento e acoplamento a receptores celulares; e (ii) as proteínas não estruturais: a replicase, helicase e endorribonuclease, que atuam diretamente na replicação e transcrição do RNA viral (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020).

Na proteína S, há um sítio de clivagem por proteases tipo-furina, característica exclusiva no SARS-CoV-2 (ANDERSEN *et al.*, 2020) e que pode ser responsável pelo tropismo em uma variedade de tecidos. Os principais receptores celulares da proteína S do SARS-CoV-2 são moléculas da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), ambas com atividade de protease presentes em distintos órgãos e tecidos humanos expressas nos pulmões, coração, intestinos, rins, entre outros órgãos (YAN *et al.*, 2020). Desde o início da pandemia diversas mutações foram detectadas, especialmente na proteína S, aumentando significativamente sua virulência (KORBER *et al.*, 2020, VOLZ *et al.*, 2021).

É uma característica destes vírus a capacidade de transcreever RNAs mensageiros para cada proteína, o que permite o controle da taxa de síntese de acordo com os requisitos do vírus e da célula hospedeira. Seu ciclo de replicação apresenta as etapas de adesão, entrada, tradução da replicase viral, transcrição e replicação do genoma, tradução de proteínas estruturais, montagem e liberação do vírion (FUNG; LIU, 2019, ZHOU *et al.*, 2020).

1.4 TRANSMISSÃO

Uma vez estabelecida a infecção no homem, a transmissão viral ocorre com alta eficácia principalmente por via respiratória por meio de contato direto ou indireto: gotículas expelidas por um indivíduo infectado que entrem em contato com a conjuntiva de um indivíduo susceptível (LIU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021; BURKE *et al.*, 2020) ou contaminação de objetos ou superfícies por fluidos atuando como veículos de transmissão. Com base no conhecimento da fisiopatologia viral, faz-se necessário o questionamento de outras formas de transmissão (WEFFOR *et al.*, 2020). Várias outras formas de transmissão têm sido discutidas, incluindo contato com superfícies contaminadas, transmissão de mãe para filho, contato com fezes e urina etc, mas até então a relevância ou a comprovação dessas vias não estão consolidadas (WEFFOR *et al.*, 2020).

A transmissão vertical ainda é controversa pois apesar de tanto o útero quanto a placenta possuem atividade dos receptores ACE2 e TMPRSS2 (LI *et al.*, 2003, VALDES *et al.*, 2006), não foi encontrado SARS-CoV-2 em amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical e leite materno (CHEN *et al.*, 2020a, ZHU *et al.*, 2020b), porém em neonatos de mães infectadas, Zeng *et al.* (2020) encontraram IgM e IgG, o que ainda assim não confirma a transmissão congênita, entretanto, o número amostral dessas pesquisas é baixo. Por fim, RNA de SARS-CoV-2 foi detectado em esfregaços ocular (COLAVITA *et al.*, 2020).

O período médio de incubação do vírus SARS-COV-2 é de 4 a 6 dias, com desenvolvimento de sintomas dentro de um período de cerca de 6 a 11 dias. A determinação desse tempo é crucial para justificar a quarentena e monitorar e rastrear os casos de contato. Dados publicados até agora indicam que menos de 1% dos pacientes podem desenvolver sintomas após 14 dias de monitoramento (LAUER *et al.*, 2020).

1.5 PATOGÊNESE E RESPOSTA IMUNE NA COVID-19

As manifestações da COVID-19, em 80% dos casos se manifesta com sintomas de febre, tosse, mialgia, fadiga, anorexia, congestão nasal, cefaleia, anosmia, ageusia, sintomas respiratórios, dispneia e manifestações gastrointestinais (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020; WHO, 2020). Sintomas clínicos observados com menor frequência incluem encefalopatia, delírio, agitação, meningoencefalite, ansiedade e depressão, embolia pulmonar, síndrome coronariana aguda e acidente vascular cerebral (WHO, 2020). Byambasuren *et al.* (2020) relatam que a estimativa média de 16% (6 a 41%) dos infectados são assintomáticos. Entre os sintomáticos, cerca de 40% apresentam quadros leves, 40% moderados, cerca de 15% doença grave com necessidade de suporte ventilatório e 5% desenvolvem quadro crítico como sepse, choque, tromboembolismo e/ou falência de múltiplos órgãos (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020). É importante enfatizar que os índices de mortalidade variam de acordo com alguns fatores, dentre os quais, a faixa etária, condições clínicas preexistentes e virulência da cepa. Aparentemente a gravidade dos sintomas é menor em crianças com relação aos adultos. (JOGALEKAR; VEERABATHINI; GANGADARAN, 2020). Cabe ressaltar que esses dados se referem ao período anterior à vacinação.

O SARS-CoV-2 pode causar pneumonia quando se replica no trato respiratório inferior, desencadeando resposta imune adaptativa dos linfócitos T e B local. Na maior parte dos casos, o sistema imunológico é suficiente para controlar a infecção, porém, em alguns casos essa infecção pode evoluir para uma doença sistêmica grave (LU *et al.*, 2020). Assim como em infecções amplamente conhecidas, num primeiro momento a resposta imune inata do organismo infectado é ativada via interferon (IFN-I) logo após o reconhecimento do material viral (STREICHER; JOUVENET, 2019). Entretanto, a ativação maciça de IFN-I pode levar ao descontrole da resposta imunológica (CHU *et al.*, 2020; BLANCO-MELO *et al.*, 2020). Os coronavírus, por meio de mutações, são capazes de escapar à detecção pelo sistema imune do hospedeiro (CHAN *et al.*, 2020; BLANCO-MELO *et al.*, 2020; HADJADJ *et al.*, 2020), o que

se reflete nos baixos níveis séricos de IFN-I detectados em pacientes infectados (TAY *et al.*, 2020). Em casos em que a resposta imune inata é insuficiente, pode ocorrer uma inflamação pulmonar generalizada como resposta à liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, conhecida como tempestade de citocinas (TAY *et al.*, 2020).

Estudos recentes mostram que a COVID-19 está associada à infiltração de linfócitos nas vias aéreas à linfopenia (GUAN *et al.*, 2020), o que pode resultar em dano alveolar, formação de membrana hialina e edema pulmonar. Zhao *et al.* (2011) sugerem que o envelhecimento pulmonar altera a maturação de linfócitos T e essa poderia ser uma explicação de haver maior probabilidade de indivíduos idosos desenvolver resposta imunológica ineficiente e, portanto, estarem mais suscetíveis à evolução para a forma mais grave da doença.

A partir de alguns dias após a infecção as respostas séricas de linfócitos T e B contra o SARS-CoV-2 podem ser detectadas (THEVARAJAN *et al.*, 2020), porém, essas células podem perder sua capacidade citotóxica, o que foi observado em pacientes graves (ZHENG *et al.*, 2020). Na verdade, tudo ainda é muito recente e inconclusivo pois a imunidade adaptativa contra o SARS-CoV-2 ainda está sendo elucidada e estudos para avaliação da manutenção dos anticorpos produzidos ainda estão sendo conduzidos (YANG *et al.*, 2020). Tem-se verificada a possibilidade de reação cruzada do SARS-COV e do SARS-CoV-2 uma vez que possuem o mesmo receptor celular e assim, foram detectadas células T reativas pelo contato com outras espécies de coronavírus circulantes (GRIFONI *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020). Ainda foi demonstrado que há indução de células T específicas para o SARS-CoV-2 em cerca de 70 a 100% dos pacientes em fase de convalescência da COVID-19 (GRIFONI *et al.*, 2020), entretanto, Robbiani *et al.* (2020) acreditam que a resposta inata ao SARS-CoV-2 não seja devidamente ativada nesses indivíduos.

Um estudo realizado por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas UNICAMP (DAVANZO *et al.*, 2020) demonstra que o SARS-CoV-2 pode infectar e se replicar nos linfócitos T CD4+ afetando a funcionalidade e fazendo com que os linfócitos T CD8+ se multipliquem menos e, portanto, levando a menor duração dos anticorpos produzidos pelos linfócitos B. Esse mecanismo de atuação é muito semelhante ao HIV-AIDS (DAVANZO *et al.*, 2020).

1.6 DIAGNÓSTICO

Rapidamente após a identificação dos surtos causados pelos coronavírus foi desenvolvido um protocolo de rRT-PCR baseado no alinhamento de sequências genéticas

conhecidas do SARS-CoV e mais cinco sequencias do SARS-CoV-2 (CIOTTI *et al.*, 2020). Esses testes de amplificação desenvolvidos até agora contra amostras coletadas das vias áreas dos pacientes são bastante sensíveis, porém, é imprescindível prezar pela qualidade da amostra: a fase de infecção no momento da coleta, o manuseio e envio das amostras. Não se pode deixar de levar em consideração que se a carga viral estiver abaixo dos limites de detecção, o diagnóstico poderá estar comprometido (CHENG *et al.*, 2004). Na mesma linha de raciocínio utilizada para amostras nasofaríngeas, Wyllie *et al.* (2020) demonstraram que a saliva dos pacientes pode fornecer uma amostra bastante sensível para a detecção do SARS-CoV-2.

Testes sorológicos também foram desenvolvidos desde o início da pandemia, incluindo ELISA e quimioluminescência, porém, comparando-os aos resultados obtidos por PCR, foram menos sensíveis durante as primeiras semanas da doença (ZHAO *et al.*, 2020). O plasma de indivíduos que apresentaram forte resposta imune contra o SARS-CoV-2 pode ser utilizado como forma terapêutica sendo, assim, importante a identificação de anticorpos neutralizantes para caracterizar esses pacientes (ZHAO *et al.*, 2020).

Ainda foi produzido um teste baseado em CRISPR-Cas12 denominado SARS-CoV2 DNA endonuclease-alvo CRISPR Trans Reporter (DETECTR) que realiza a transcrição reversa e amplificação isotérmica de RNA mediada por loop (RT-LAMP) (NOTOMI, 2000), seguido pela detecção de sequencias de coronavírus por Cas12 que tem demonstrado alta eficiência (BROUGHTON, 2020). Em termos práticos esses e muitos outros kits ainda não estão disponíveis no mercado para uso direto da população.

1.7 TRATAMENTO DA COVID-19

No momento em que este trabalho foi redigido, ainda não havia uma droga padrão ouro para o tratamento da COVID-19 e diversas as situações foram levadas em consideração quando se falava em tratamento da COVID-19, ou seja, devia ser levada em consideração a disponibilidade de recursos médicos e a gravidade do paciente, dentre outros fatores, conforme descrito a seguir:

- (i) para casos assintomáticos, é recomendado o isolamento e monitoramento do paciente por autoridades de saúde local (LIPPI; PLEBANI, 2020);
- (ii) casos suspeitos de pacientes com mais de 65 anos, com capacidade cognitiva sem doenças primárias respiratórias e cardiovasculares devem permanecer em quarentena em estabelecimento de saúde (AHN *et al.*, 2020)

(iii) casos leves nos quais não há pneumonia manifestada na imagem do tórax, os pacientes devem permanecer acamados, isolados, em hospitais ou em domicílio com monitoramento da saturação de oxigênio no sangue (CIOTTI *et al.*, 2020)

(iv) pacientes com sintomas clínicos moderados devem permanecer em repouso em hospitais, mantendo equilíbrio hídrico e eletrolítico, monitoramento de sinais vitais e saturação de oxigênio (CIOTTI *et al.*, 2020).

(v) casos graves em pacientes enfermos devem ser encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (WHO, 2020) para que seja feita a prevenção ativa de infecções secundárias e o tratamento de complicações decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, além do suporte a funções vitais em tempo hábil (SHEN *et al.*, 2020)

Diversos indicadores devem ser testados e monitorados, incluindo hemogramas, perfil bioquímico plasmático, urinálise de rotina, fezes, função de coagulação, gasometria, ASO, RF, CPR, peptídeo citrulinado cíclico, ESR, PCT, tipo sanguíneo, enzimas cardíacas, testes de vírus respiratórios e citocinas (WHO, 2020). Um ultrassom do fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço também pode ser indicado, e um ecocardiograma e tomografia computadorizada de pulmão devem ser realizados a depender das condições do paciente (WHO, 2020). Caso a hipoxemia esteja comprometendo o paciente, se faz necessária oxigenoterapia realizada por cânula nasal de alto fluxo e/ou por máscara de ventilação não invasiva. Caso a condição do paciente piore, deve-se proceder com a intubação traqueal e ventilação invasiva com sedação e relaxantes musculares e *a posteriori*, evoluindo para piora, a oxigenação pulmonar por membrana extracorpórea é um recurso a ser utilizado (PRATTES *et al.*, 2020; PHAM *et al.*, 2020).

Caso a doença evolua para uma situação crítica, são consideradas as terapias de suporte circulatório, de substituição de função renal e diálise atentando-se para a possibilidade de choque séptico (CIOTTI *et al.*, 2020). Terapia com anticorpos monoclonais pode ser aventada desde que se atente para a condição prévia do paciente (CIOTTI *et al.*, 2020). Ainda, antivirais podem atuar na inibição da replicação de RNA viral (CIOTTI *et al.*, 2020), dentre outros mecanismos e, nesses casos, há muitos candidatos potenciais que estão sendo testados e passíveis de liberação para tratar a doença nos próximos meses/anos.

1.8 PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção e controle padronizadas pela OMS incluem a higiene das mãos, uso de equipamentos de proteção individual adequados, práticas seguras de manuseio e

gerenciamento de resíduos infectados, limpeza e esterilização de equipamentos e do ambiente onde se encontram pessoas infectadas (WHO, 2020).

Como melhor e mais promissora estratégia para contenção da pandemia, as vacinas contra o SARS-CoV-2 visam induzir uma resposta celular protetora e a produção de anticorpos neutralizantes contra as subunidades virais, concentrando esforços para a proteína mais conservada do vírus, a de ligação (S) (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021). Dessa maneira, impedem que o vírus seja reconhecido pela ACE2 (CADDY, 2020), controlando a progressão da infecção e, conseqüentemente, a doença.

Atualmente, quatro vacinas desenvolvidas estão sendo utilizadas no Brasil com tecnologias distintas: RNA mensageiro sintético, antígeno do vírus inativado, vetores de adenovírus sorotipo 26 e vetor adenovírus recombinante (BRASIL, 2022). De fato, desde o início da vacinação em massa no Brasil (17/01/2021), o panorama epidemiológico foi marcadamente alterado.

2 JUSTIFICATIVA

A COVID-19 é uma doença viral aguda e potencialmente fatal que afeta mais de 200 países em todo o mundo. O Brasil é um dos países mais afetados por essa pandemia e se caracteriza por medidas de prevenção e combate frouxas e lentas que variam a depender das localidades e regiões do seu território. No mesmo sentido, as formas de combate da doença e do agente causador vem se ajustando e se consolidando a partir do momento que mais estudos, nas mais diversas áreas que envolve a infecção/doença, trazem informações que ajudam a atender a doença e a patologia causada pelo SARS-COV-2. O Triângulo Mineiro é uma das regiões mais desenvolvidas do país e apresenta índices de desenvolvimento bem superiores à média nacional. Mesmo assim, a COVID-19 tem causado grande prejuízos à saúde da população e, no momento em que estamos escrevendo esta dissertação, milhares de pessoas da região perderam suas vidas. Apenas no município de Uberaba já são mais de 1300 mortos. Assim como em praticamente todas as regiões do país, as medidas de controle e combate à COVID-19 levam em consideração os dados epidemiológicos e, portanto, conhecer esses dados, especialmente os casos graves, para a presente região é essencial. Assim sendo, essa pesquisa epidemiológica se justifica, pois, dados dessa pesquisa podem ajudar a conhecer a epidemiologia da COVID-19 no Brasil e mostrar informações que podem ser usadas para fins de combate e políticas públicas no Triângulo Mineiro.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Com o objetivo de descrever o perfil epidemiológico de pacientes de SARS-CoV-2 na Macrorregião de Triângulo Sul, estado de Minas Gerais, Brasil, este trabalho buscou caracterizar os aspectos epidemiológicos de pacientes atendidos no município de Uberaba/MG no ano de 2020, uma cidade que desde o início da pandemia no Brasil, recebe pacientes de toda a macrorregião.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- i. Avaliar a porcentagem dos pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica de infecção por SARS-COV-2 na macrorregião do Triângulo Mineiro, Sudeste do Brasil.
- ii. Mensurar a influência da idade no tempo de internação e período de sintomas de pacientes com hipótese diagnóstica para COVID-19 no Triângulo Mineiro.
- iii. Investigar a associação da idade, sexo, tempo de internação e ausência e/ou presença de comorbidade com óbitos em pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19 no Triangulo Mineiro.
- iv. Avaliar a associação de diferentes variáveis clínicas na incidência de óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19 no Triângulo Mineiro.
- v. Investigar a associação das variáveis do uso de medicamentos nos óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19 no Triângulo Mineiro.

4 METODOLOGIA

4.1 PACIENTES DO ESTUDO

Os pacientes selecionados para o presente estudo foram internados com síndrome gripal e suspeita diagnóstica para COVID-19 em três hospitais do município de Uberaba/MG, Mário Palmério Hospital Universitário (MPHU), Hospital Regional José Alencar Gomes da Silva, Hospital Unimed São Domingos, responsáveis por atender aos pacientes com COVID-19 de toda a macrorregião do Triângulo Sul. A regional do Triângulo Sul abrange 27 municípios com população de aproximadamente 800 mil habitantes predominantemente urbana (91,67%) (IBGE, 2019). Foram incluídos no estudo pacientes internados em enfermaria ou UTI com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 entre 25 de março e 21 de outubro de 2020.

4.2 DIAGNÓSTICO DOS PACIENTES COM COVID-19

A confirmação do diagnóstico de COVID-19 se deu por exames laboratoriais realizados com laboratórios dos próprios hospitais ou conveniados, com teste rRT-PCR de swab combinado (nasal/oral). Os pacientes negativos para COVID-19, classificados como síndrome gripal foram incluídos como controle negativo para a doença.

4.3 ÉTICA DA PESQUISA

A realização do presente estudo foi aprovada pela Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), registrado sob o protocolo CAAE: 30474020.2.0000.0008. No período de 25 de março a 21 de outubro de 2020, os pacientes que aceitaram participar do estudo, assinaram termo de consentimento livre após esclarecimento, enquanto que os pacientes que não podiam assinar, foram incluídos após a assinatura do responsável legal, autorizando a busca nos prontuários dos dados médicos, laboratoriais e de imagem.

4.4 DESIGN DO ESTUDO

Este trabalho é um estudo descritivo quantitativo, no qual informações sobre idade, hospital de internação, testagem para SARS-CoV-2, tempo de sintomas até o dia de internação,

tempo de internação, sexo, mortalidade, relato de comorbidades preexistentes (Anexo A), medicamentos administrados (Tabela 1), foram extraídos dos prontuários em planilha eletrônica de dados. Foram excluídos desta análise entradas que não mostravam alguma das variáveis selecionadas para o estudo. Não foi possível estabelecer protocolos para utilização dos medicamentos individualmente sendo, portanto, adotados os parâmetros sim ou não.

Tabela 1 – Relação de medicamentos utilizados em pacientes deste estudo*.

Tipo de medicamento	Substâncias ativas
Antimalárico; antirreumático	Hidroxicloroquina (400mg/dia inicial, reduzido posteriormente para 200mg/dia)
Antibiótico	Amicacina (7,5mg/kg, 12/12h ou 5mg/dia, 8/8h), Sulfato Ampicilina + Sulbactam (1,5-12g/dia divididos em 6-8h) Azitromicina (500mg/dia por 3-5 dias) Cefepima (1-2g, 8-12h) Ceftriaxona (1-2g, 24h) Cefuroxima (750mg, 3 vezes ao dia) Claritromicina (250mg, 12/12h) Clindamicina (600-1.800mg divididos em 2, 3 ou 4 doses) Cloridrato de moxifloxacino (400mg uma vez ao dia) Gentamicina (160mg dose única diária ou 80mg, 12/12h) Imepenem (1-2g em 3-4 doses) Levofloxacino (500mg/dia por 7-10 dias) Linezolida (600mg, 12/12h por 14-28 dias) Meropenem - ATB gram neg anaer (1,5-6g diárias em três vezes) Metronidazol (400mg, três vezes/dia por 7 dias) Oxacilina(1g ou mais, 4-6h) Piperaciclina + Tazobactam (12g+1,5g, 6-8h) Polimixina B (25.000-30.000 UI/kg/dia) Sulfametoxazol + Trimetoprima (800mg+160mg duas vezes/dia) Teiplan (Teicoplanina) (3 doses 400mg, 12/12h) Vancomicina (2g divididos em 500mg, 6/6h ou 1g, 12/12h) outros
Anticoagulante	Heparina ((20.000-30.000 UI/L solução, 15 gotas/min por 24h) Enoxaparina (1,5mg/kg uma vez ao dia ou 1mg/kg duas vezes/dia) Apixaban (10mg duas vezes/dia)

	Exoparina Sódica (1,5mg/kg um vez/dia ou 1mg/kg duas vezes/dia)
Antifúngico	Cotrimazol (10mg/g duas vezes/dia por 2-4 semanas) Fluconazol (100mg uma vez/dia por 2 semanas) Micafungina (150mg/dia)
Antifúngico, antiprotozoário	Anfotericina B (não exceder 1,5mg/kg/dia)
Anti-inflamatório	Dexametaxona (0,75-15mg/dia) Hidrocortisona (100-500mg 2-6h) Metilprednisolona (30mg/kg 4-6h por 48h) Prednisolona (5-60mg/dia)
Antiparasitário	Albendazol (400mg/dia dose única) Ivermectina (150-200mcg/kg/dia)
Antiviral	Oseltamivir (75mg duas vezes/dia por 5 dias)

* Os medicamentos listados foram extraídos dos prontuários médicos. As concentrações representam as doses recomendadas. Informações desses tratamentos utilizados antes da admissão no hospital foram relatadas pelos pacientes durante a anamnese (não foi informado o esquema terapêutico para cada paciente).

Fonte: Elaborada pelos autores.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para os testes estatísticos, os dados foram tabulados no programa Microsoft® Excel e analisados usando IBM SPSS statistics 21 and Jamovi 1.6.15 (PALLANT, 2013; JAMOVI, 2021). Para análises descritivas, foram usadas frequências absolutas (N) ou relativas com níveis de confiança de 95%. O teste de qui-quadrado foi utilizado para verificar associações das proporções nas diferentes categorias das variáveis analisadas.

Modelo de regressão logística binomial para predição e estimativa dos efeitos das diferentes categorias dos coeficientes avaliados foi incorporado para geração preditora em 3 blocos, sendo o primeiro: idade, sexo, tempo de internação e presença ou ausência de comorbidade, o segundo: positivo ou negativo para insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e diarreia ansiedade, e o terceiro bloco: uso ou não de hidroxicloroquina, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, antiviral e corticoide.

Para o ajuste do modelo foi considerado o pseudo R^2 indicado pelo McFadden's R^2 , a multicolinearidade com tolerância superior a 80% e possíveis outliers, indicados após a obtenção da distância de cook. A taxa geral de acertos do modelo foi determinada pela acurácia.

O teste de Spearman foi utilizado após o teste de normalidade (Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (teste de Levene) para avaliar os efeitos das correlações apresentadas. O nível de significância utilizado para todas as análises foi de 5% (R Core Team, 2020; ARANGO, 2001).

5 RESULTADOS

Após extração, apuração e validação dos dados coletados o estudo avaliou um total de 395 pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica para COVID-19. Entre o total de pacientes a maioria foi do sexo masculino (60,76%) e possuíam idade superior ou igual a 61 anos ($p < .001$, para ambas as categorias), o grupo avaliado possuiu idade mínima de 14 anos e máxima igual a 100 anos com mediana de 58,3 anos e média igual a 58,40 anos (desvio padrão = 17,10 anos). Para um dos 395 indivíduos avaliados não foi informada a idade.

As confirmações da hipótese diagnóstica para COVID-19 ocorreram para 82,28% ($n = 325$) dos pacientes e 17,72% ($n = 70$) negataram. Todos os pacientes seguiram com as suas respectivas intervenções hospitalares. A insuficiência respiratória e renal aguda estavam presentes para 18,73% e 12,41%, respectivamente dos pacientes, além disso foram verificadas alterações intestinais marcadas por diarreias em 4,81% dos pacientes ($n = 19$) (Tabela 2).

Na avaliação das frequências nas intervenções medicamentosas foi possível observar a utilização de hidroxiquina (5,32%; $n = 31$), antibiótico (80%; $n = 317$), antifúngico (7,85%; $n = 31$), antiparasitário (2,03%; $n = 8$), antiviral (5,32%; $n = 21$), corticoide (78,23%; $n = 309$) ou heparina (82,28%; 325) entre os pacientes avaliados (Tabela 2).

Os desfechos das infecções foram levantados pela liberação do paciente (alta) ou o relato de óbito. Em 67,34% ($n = 266$) dos pacientes evoluíram para alta, já 31,39% ($n = 124$) cursaram para o óbito e cinco pacientes não foi possível identificar até o ponto de corte do estudo. A frequência de óbitos aumenta para 34,20%, quando avaliada apenas nos indivíduos positivos para COVID-19 (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica para COVID-19 em macrorregião do Triângulo Mineiro, Sudeste do Brasil por sexo, faixa etária, confirmação diagnóstica, desordens pulmonares, renal ou intestinal, utilização de fármacos e desfecho da internação de março à outubro de 2020.

Característica populacional			
Sexo	n	%	Valor p
masculino	240	60.76	<.001
Feminino	155	39.24	
Faixa-etária - anos	n	%	Valor p
10 a 20	4	1.02	<.001
21 a 30	16	4.06	
31 a 40	46	11.68	
41 a 50	72	18.27	
51 a 60	85	21.57	
≥61	171	43.40	

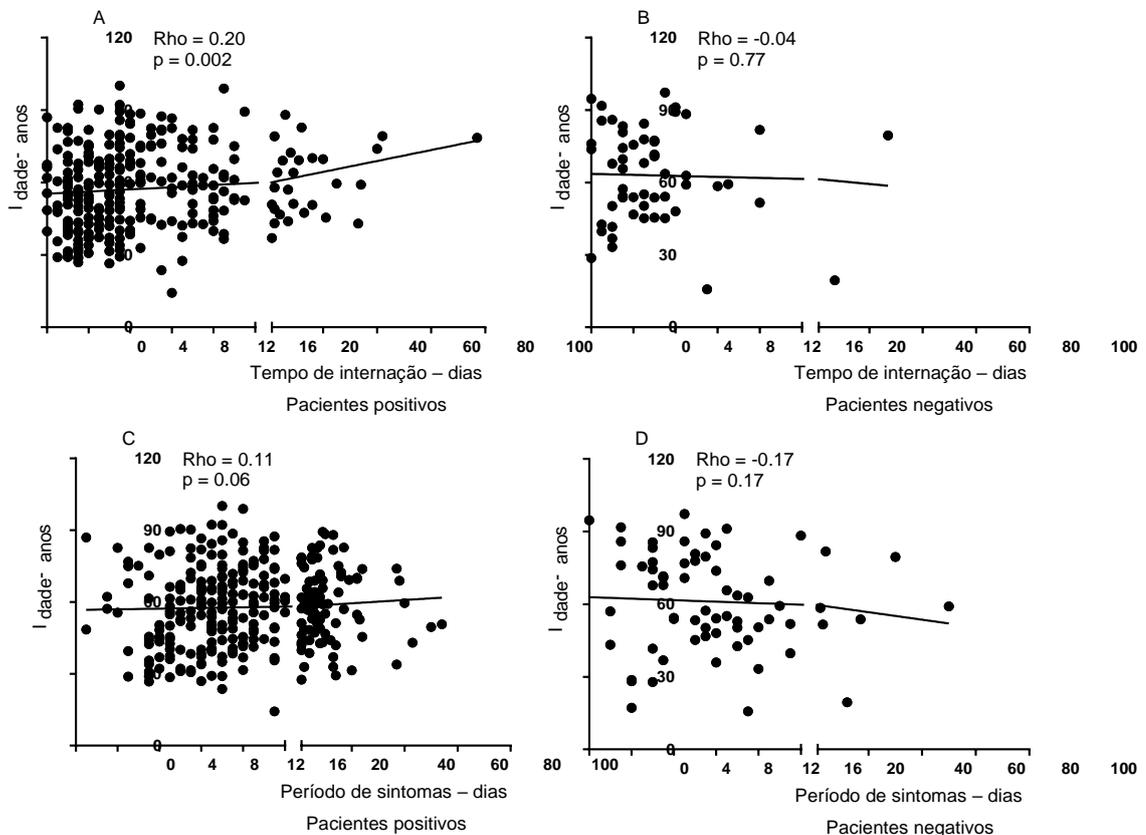
Característica populacional			
Teste para COVID-19	n	%	Valor p
negativo	70	17.72	<.001
positivo	325	82.28	
Ins. resp. aguda	n	%	Valor p
sim	74	18.73	<.001
não	321	81.27	
Ins. renal aguda	n	%	Valor p
sim	49	12.41	<.001
não	346	87.59	
Diarreia	n	%	Valor p
sim	19	4.81	<.001
não	376	95.19	
Hidroxicloroquina	n	%	Valor p
sim	21	5.32	<.001
não	374	94.68	
Antibiótico	n	%	Valor p
sim	317	80.25	<.001
não	78	19.75	
Antifúngico	n	%	Valor p
sim	31	7.85	<.001
não	364	92.15	
Antiparasitário	n	%	Valor p
sim	8	2.03	<.001
não	387	97.97	
Antiviral	n	%	Valor p
sim	21	5.32	<.001
não	374	94.68	
Corticoide	n	%	Valor p
sim	309	78.23	<.001
não	86	21.77	
Heparina	n	%	Valor p
sim	325	82.28	<.001
não	70	17.72	
Desfecho	n	%	Valor p
Alta	266	67.34	<.001
Óbito	124	31.39	
Não definido	5	1.27	

N = número (frequência absoluta). % = porcentagem (frequência relativa). Ins. resp. aguda = insuficiência respiratória aguda. Ins. renal aguda = insuficiência renal aguda. Nível de significância = 5% (Teste qui-quadrado). Fonte: Elaborado pelos autores.

Dada a sobreposição da frequência de pacientes associados à senescência foram buscadas possíveis correlações significativas entre a idade e tempo de internação de pacientes

positivos para COVID-19 ($\rho = 0,20$; Figura 1A) ou ainda negativos para a doença ($\rho = -0,04$; Figura 1B). Além disso, a idade foi avaliada quanto a correlações com o período de sintomas para pacientes com a COVID-19 ($\rho = 0,11$; Figura 1C) ou negativos ($\rho = -0,17$; Figura 1D). Embora as distribuições entre pacientes positivos e negativos para COVID-19 foram diferentes, nenhuma das correlações foram consideradas expressivas (Figura 1).

Figura 1 - Influência da idade no tempo de internação e período de sintomas de pacientes com hipótese diagnóstica para COVID-19. Pacientes hospitalizados sob hipótese diagnóstica para COVID-19 em Macrorregião do Triângulo Sul, Sudeste do Brasil foram correlacionados a suas idades em anos com o tempo de internação e período de sintomas em dias. Em A e B, correlação entre idade e tempo de internação de pacientes positivos e negativos para COVID-19, respectivamente. Em C e D, correlação entre idade e período de sintomas de pacientes positivos e negativos para COVID-19, respectivamente. O teste de Spearman foi utilizado para verificação das correlações. O nível de significância utilizado foi de 5%.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Dada a ausência de correlações significativas da idade em relação ao tempo de sintomas e/ou internação, mas ao maior número de idosos internados por associações com a COVID-19 seguimos agora com a verificação do efeito da idade ao desfecho óbito (Tabela 2).

Na população avaliada cuja idade média foi de $58,40 \pm 17,10$ anos, a cada 1 ano acima aumentou em 4% (IC = 1,03 a 1,06) a chance de óbito, de forma que a cada 10 anos de vida há

um aumento em 40% nas chances de óbitos (Tabela 3). O sexo e a presença de comorbidades (de forma geral) não foram fatores associados a influenciarem no desfecho na população avaliada, por outro lado a cada dia a mais de internação aumentou em 5% (IC = 1,02 a 1,08) as chances de óbito, o tempo médio de internação igual a $10,10 \pm 11,10$ dias, com valor mínimo de 0 e máximo 97 dias (mediana = 7 dias) (Tabela 3).

Já para os pacientes negativos para o COVID-19 com sintomatologia sugestiva à doença os óbitos não foram associados a idade, sexo, tempo de internação ou comorbidades ($p > 0,05$) (Tabela 3).

As acurácias observadas para os modelos com as variáveis anteriormente descritas foram de 71,50% (positivo para COVID-19) e 78,60% (suspeita para COVID-19, pacientes negativados).

Tabela 3 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis idade, sexo, tempo de internação e ausência e/ou presença de comorbidade com óbitos em pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.

Óbitos por COVID-19				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Idade –anos	1.04	1.03	1.06	< .001
Sexo (m vs f)	1.08	0.62	1.91	0.779
Tempo de internação - dias	1.05	1.02	1.08	0.002
Comorbidade (presente vs ausente)	1.53	0.94	2.49	0.09
Pacientes negativos com sintomas similares à COVID-19				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Idade – anos	1.04	1.00	1.08	0.07
Sexo (m vs f)	1.13	0.27	4.78	0.87
Tempo de internação - dias	0.97	0.87	1.10	0.67
Comorbidade (presente vs ausente)	0.55	0.12	2.46	0.44

M = masculino. F = feminino. Vs = versus. Fonte: Elaborado pelos autores.

Alguns dos principais agravantes associados ao quadro grave de pacientes hospitalizados com COVID-19 como insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal e quadros de diarreia foram verificados quanto a possíveis vínculos ao desfecho da internação (Tabela 4).

A presença de insuficiência respiratória aguda aumentou em mais de 19 vezes as chances e óbitos (OR = 19,21; IC = 7,09 a 52,08%) em pacientes com COVID-19, a presença de insuficiência renal aguda ou diarreia não foi um fator associado aos óbitos. Já para os

pacientes que negativos ao COVID-19 com sintomatologia sugestiva não houve nenhuma associação significativa ao desfecho das variáveis anteriormente descritas (Tabela 4). A influência ao óbito da insuficiência respiratória aguda possibilitou uma acurácia no modelo positivo para COVID-19 de 80,00%.

Tabela 4 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis insuficiência respiratória aguda, insuficiência renal aguda e diarreia em óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.

Óbitos por COVID-19				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Ins. Resp. Aguda:				
sim – não	19.21	7.09	52.08	< .001
Ins. Renal Aguda:				
sim – não	2.11	0.67	6.65	0.202
Diarreia:				
sim – não	0.45	0.12	1.75	0.25
Hipótese inicial de COVID-19 (negativos)				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Ins. Resp. Aguda:				
sim – não	2.07	0.44	9.67	0.356
Ins. Renal Aguda:				
sim – não	0.68	0.07	6.71	0.739
Diarreia:				
sim – não	0.00	0.00	Inf	0.992

Inf = infinito. Ins. Resp. Aguda = insuficiência respiratória aguda. Ins. Rena Aguda = insuficiência renal aguda.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Levando em consideração a variabilidade de protocolos de intervenção a utilização de fármacos também foi considerada para ser avaliada em possíveis associações ao desfecho das infecções (Tabela 5).

A utilização de antifúngico foi relacionada ao aumento de óbitos em mais de 5 vezes (IC = 2,32 a 12,49%) em pacientes positivos para COVID-19; em contraste, a utilização de heparina foi associada à proteção (OR = 0,37; IC = 0,18 a 0,74%), e a ausência do uso do anticoagulante foi vinculado a quase 6 vezes maior chance ao óbito (OR = 5,93; IC = 1,97 a 17,82%) (Tabela 5).

Já nos pacientes que inicialmente receberam a hipótese diagnóstica para o COVID-19 e se negativaram nenhum dos fármacos relatados anteriormente foram associados de forma

significativa ao desfecho (Tabela 5). A acurácia do modelo associado ao uso de fármacos para os pacientes positivos ao COVID-19 foi de 72,70%.

Tabela 5 - Modelo de regressão logística binomial para verificação de associação das variáveis uso de hidroxicloroquina, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, antiviral e heparina em óbitos de pacientes hospitalizados com hipótese diagnóstica por COVID-19, confirmados ou não.

Óbitos por COVID-19				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Hidroxicloroquina				
sim – não	1.85	0.70	4.92	0.215
antibiótico:				
sim – não	1.67	0.83	3.36	0.147
Antifúngico:				
sim – não	5.38	2.32	12.49	< .001
Antiparasitário:				
sim – não	0.59	0.10	3.64	0.571
Hidroxicloroquina/antiparasitários				
sim – não	1.17	0.49	2.77	0.720
Antiviral:				
sim – não	1.46	0.51	4.15	0.478
Heparina:				
sim – não	0.37	0.18	0.74	0.005
Hipótese inicial de COVID-19 (Pacientes negativos)				
	Odds ratio	Lower	Upper	Valor p
Hidroxicloroquina				
sim – não	0.00	0.00	Inf	0.995
antibiótico:				
sim – não	0.75	0.14	4.02	0.733
Antifúngico:				
sim – não	0.00	0.00	Inf	0.997
Antiparasitário:				
sim – não	0.00	0.00	Inf	0.997
Hidroxicloroquina/antiparasitários				
sim – não	2.33E-07	0.00	Inf	0.991
Antiviral:				
sim – não	2.01	0.15	27.83	0.602
Heparina:				
sim – não	1.06	0.23	4.99	0.94

Inf = infinito. Hidroxicloroquina/antiparasitários referem-se a dados agrupados

Fonte: Elaborado pelos autores.

6 DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma doença viral que causou efeitos devastadores em todo o mundo. O Brasil se apresentou como epicentro mundial da doença em alguns meses do ano de 2020 com uma taxa de letalidade alta se comparada com grande parte dos outros países afetados (WHO, 2020). O Brasil é um país com dimensões continentais e ainda não é devidamente sabido sobre a epidemiologia da doença em cada uma das regiões e estados da nação. A região do Triângulo Sul foi afetada de maneira considerável desde o início, mas apresenta condições estruturais que podem servir de exemplo para muitas regiões do Brasil.

A análise epidemiológica na Macrorregião do Triângulo Sul no ano de 2020 revelou que a idade, o tempo de internação e o tratamento medicamentoso alteraram consideravelmente a letalidade da doença. Dos 395 pacientes internados com suspeita de infecção pelo SARS-COV-2, 82% dos casos se confirmaram positivos. A idade média dos pacientes internados foi de 58,4. Dos pacientes internados 60,76% eram do sexo masculino e, ao acompanhar esses pacientes ao longo da internação, foi verificada uma mortalidade de 31,3%. Na população positiva para COVID-19 as chances de óbito aumentaram em 4% a cada ano a mais de idade nos pacientes avaliados. Da mesma forma, quanto mais idoso o paciente, maior foi o tempo de internação e maior foi a chance de desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda. Dentre os tratamentos indicados para os pacientes, a utilização de heparina foi associada à proteção, e a ausência do uso de anticoagulante foi vinculado em até 6 vezes a maior chance de óbito. Por fim, foi demonstrado que a ocorrência de comorbidades nos pacientes com COVID-19 teve correlação positiva com o aumento da hospitalização (63% dos pacientes).

Diversos artigos científicos tem sido publicados desde o início da pandemia relatando a ocorrência da doença predominantemente no sexo masculino e sua maior associação à hospitalização, morte e apresentação das diferentes variáveis clínicas que caracterizam a doença (GOMEZ *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2021), corroborando os dados encontrados neste estudo. Liu *et al.* (2020) observaram uma taxa significativamente maior de pacientes do sexo masculino e com idade superior a 70 anos em Wuhan. Dados semelhantes foram obtidos por Yang *et al.* (2020), Xie *et al.* (2019), Jin *et al.* (2020) e Scully *et al.* (2020) que demonstraram que a taxa de letalidade é significativamente maior em homens, além de apresentarem sintomas mais graves quando comparados às mulheres.

É preciso ressaltar que naturalmente as mulheres vivem mais que os homens em praticamente todos os países do mundo (BARFORD *et al.*, 2006). Em situação de doença, epidemias ou situação de dificuldade de sobrevivência, como é o caso de escravidão, mulheres

também possuem maiores chances de sobrevivência (ZARULLI *et al.*, 2018; ARAUJO *et al.* 2020). Essas informações sugerem que os fatores sociais, ambientais e biológicos parecem ser cruciais para essa diferença positiva para indivíduos do sexo feminino. A predominância de óbitos no sexo masculino pode ser explicada também pela maior eficiência das respostas imunes inatas e adaptativas em mulheres em parte explicada pelos hormônios sexuais (ARAUJO *et al.*, 2020) e fatores imunológicos ligados ao cromossomo X (SILVA *et al.*, 2020).

De fato, as respostas imunes inatas e humorais parecem ser responsáveis por pacientes do sexo feminino serem menos susceptíveis a infecções virais. A atividade do sistema imunológico inato em mulheres, mediada por receptores Toll-Like, receptores do gene I (indutáveis por ácido retinóico) e receptores semelhantes a domínios de oligomerização de nucleotídeos pode levar a um rápido reconhecimento dos componentes virais, levando à rápida produção de IFN-1 e IL-1 e TNF's (RUGGIERI; GAGLIARDI, 2018). Diversos autores tem demonstrado que o estrogênio pode ter efeitos supressores ou não supressores da função imunológica ao passo que a testosterona possui efeito supressor (TRIGUNAITE; DIMO; JØRGENSEN, 2015; KHAN; AHMED, 2016; FOO *et al.*, 2017). Baixas doses de estrogênio levam a maior produção de IL-4 e IFN- α ativando respostas imunológicas, enquanto altas doses de estrogênio levam a inibição de respostas imunes inatas e pró inflamatórias, aumentando respostas imunes humorais (SEILLET *et al.* 2012; KHAN; AHMED, 2016), o que sugere que ocorram diferentes respostas às infecções virais durante os distintos ciclos hormonais das mulheres (CAPUANO; ROSSI; PAOLISSO, 2020).

Os efeitos dos hormônios sexuais, aliados à atitude social imputam uma diferença do perfil de risco clínico de doenças cardiovasculares entre homens e mulheres (TIAN *et al.*, 2019), e não se pode excluir o papel das citocinas na piora da homeostase cardiovascular em pacientes com COVID-19 (CAPUANO; ROSSI; PAOLISSO, 2020). Dados de GUAN *et al.* (2020) e WANG *et al.* (2020) demonstraram prevalência de pacientes graves de COVID-19 com hipertensão e doença arterial coronariana, o que foi correlacionado a um pior diagnóstico, condições indiretamente ligadas ao sexo masculino.

Ruggieri e Gagliardi (2018) demonstraram que os estrogênios podem induzir o aumento da expressão da ACE2, receptor essencial para a entrada do SARS-COV-2 na célula, mas ao mesmo tempo fornece proteção contra hipertensão, doenças cardiovasculares e síndrome do desconforto respiratório agudo (fatores de risco para o prognóstico da COVID-19) e, como o gene que codifica para a ACE2 está localizado no cromossomo X, as células somáticas o super expressam (GAGLIARDI *et al.*, 2020).

A prevalência de coagulação intravascular disseminada (CIVD) é alta em pacientes hospitalizados em UTI e ocorre em até 50% dos pacientes com sepse (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2018). Em um estudo conduzido em Wuhan por Tang *et al.* (2020) cerca de 71% dos óbitos de pacientes com COVID-19 apresentaram CIVD e 76% eram homens. Além disso, CIVD parece agravar os sintomas da doença. Sabe-se que problemas genéticos de coagulação, como hemofilia, estão relacionados ao sexo. Homens tem riscos maiores de tromboembolismo venoso do que mulheres (TAGALAKIS, 2019), o que se corrobora em relatos de micro trombos achados em autópsias de pacientes com COVID-19 (TAGALAKIS, 2019).

No Brasil, Souza, Randow e Siviero (2020), estratificando dados do Ministério da Saúde, relatam que a maioria, tanto de hospitalização quanto de óbitos por COVID-19, ocorre em homens assim como sua prevalência em maiores de 60 anos. Não obstante, há que se levar ainda em conta a adoção do isolamento social na avaliação do maior número de infecção em homens. No Ceará, uma pesquisa do tipo opinião, revelou que há grande resistência dos entrevistados masculinos ao distanciamento social e sua maior predisposição ao risco (LIMA; ALMEIDA; KFOURI, 2021). Ainda levando-se em consideração o padrão comportamental médio dos brasileiros, as mulheres assumem o papel de cuidadoras e tendem a permanecer com a responsabilidade de filhos e idosos de suas famílias enquanto os homens tendem a se expor para o trabalho durante a pandemia.

Importante ressaltar que, assim como acontece para a COVID-19, estudos contra outras coronaviruses que incluem SARS-CoV e MERS-CoV, a mortalidade também foi maior em indivíduos do sexo masculino (revisado por AHRENFELDT *et al.*, 2021). Por outro lado, diferente do que aconteceu para positividade e internação com COVID-19, a taxa mortalidade não foi afetada pelo sexo ou presença de comorbidade dos pacientes do estudo. A mortalidade nos pacientes idosos foi tão marcante que talvez tenha mascarado as diferenças da mortalidade relacionada ao sexo ou presença de comorbidade (EJAZ *et al.*, 2020). Outra possibilidade é que o número de pacientes do estudo não tenha sido suficiente para demonstrar essa variação ou então o acompanhamento clínico das comorbidades no primeiro ano de pandemia não tenha sido tão controlado ou entendido como está sendo nos dias atuais. Em resumo, esse dado merece bastante atenção pois mostra diferenças em relação aos dados da literatura.

De acordo com Iser *et al.* (2020), dos pacientes que apresentaram sintomas da COVID-19, 10% evoluirão para um estado grave e 5% necessitarão de cuidados intensivos. Assim como a virulência, a mortalidade em pacientes acima dos 60 anos é maior (TURCI; HOLLIDAY; OLIVEIRA, 2020), o que foi de fato observado neste estudo, onde a mortalidade foi maior em pacientes com mais de 50 anos. Idosos tendem a apresentar alterações na função e composição

celular da imunidade inata e adaptativa (imunossenescência), com funcionamento inadequado das células T e B além do aumento na produção de citocinas e, portanto, representam alto risco para complicações (ARAÚJO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). Dessa forma, é fortemente recomendado que idosos acima de 60 anos, especialmente portadores de comorbidades, adotem medidas de restrição de contato social (SBGG, 2020), e que os profissionais de saúde tenham especial atenção a sintomas indicativos de COVID-19 nesse grupo, em especial (UERHARA, 2020).

Bonanad *et al.* (2020a) fizeram um estudo de meta análise sobre a mortalidade por idade envolvendo mais de milhão de pacientes com COVID-19 da China, Itália, Espanha, Reino Unido e Estado de Nova York. Este estudo revelou que a mortalidade de pacientes com idade inferior a 50 anos foi menor que 1% aumentando exponencialmente após essa idade nos cinco países analisados, chegando os idosos com mais de 80 anos a um risco de óbito 60% maior do que pacientes entre 70 e 79 anos. Todas as faixas etárias tiveram índices de letalidade significativamente maiores quando comparados à faixas etárias imediatamente mais jovem (BONANAD *et al.*, 2020b). No Brasil, segundo o último boletim epidemiológico de 2020, os dados acumulados revelam que os óbitos por COVID-19 foram maiores na faixa etária de 70 a 79 anos, correspondendo a 26% dos óbitos neste ano, sendo 58% pacientes do sexo masculino (BRASIL, 2020c), situação que se reflete neste estudo.

Dentre as causas prováveis destes achados, pode-se citar a maior susceptibilidade dos idosos a infecções e manifestações clínicas graves (HUANG *et al.*, 2020), tanto pelo processo de envelhecimento fisiológico quanto pela maior prevalência de comorbidades, como doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes, o que pode contribuir para a redução da capacidade intrínseca para o combate a infecções (BONANAD *et al.*, 2020b)

A avaliação dos sinais e sintomas clínicos pode auxiliar a estabelecer o direcionamento de atendimentos e a indicar a realização de exames confirmatórios especialmente quando as unidades de saúde não dispõem de exames laboratoriais suficientes. Não obstante, o emprego dos testes diagnósticos deve ser feito em momentos específicos da infecção, o que pode influenciar em sua acurácia (BRASIL, 2020a) tendo, portanto, a análise dos sintomas clínicos importância imensa.

Ainda que os testes diagnósticos laboratoriais tenham alta eficácia na detecção do vírus, no início da pandemia ainda não eram produzidos em número suficiente para atender a demanda crescente de casos suspeitos. Assim, por critério clínico-epidemiológico, o Ministério da Saúde elaborou um documento tratando das *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19* (BRASIL, 2020) e, apesar da inespecificidade e heterogeneidade da apresentação clínica da

doença, o diagnóstico baseado na sintomatologia foi altamente eficaz (82% dos casos suspeitos foram confirmados)

Por critério clínico-epidemiológico, é considerado suspeito o paciente que apresentar histórico de contato próximo com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 nos últimos sete dias antes do aparecimento de sintomas gripais (ISER, *et al.*, 2020). Sabe-se que a maioria dos casos considerados suspeitos que necessitem de intervenção hospitalar terão confirmada a hipótese diagnóstica para COVID-19 (BRASIL, 2020b), como constatado neste estudo. Mao *et al.* (2020) relataram que os casos com sintomas mais graves COVID-19 apresentavam comorbidades, especialmente hipertensão, e tiveram menos sintomas considerados típicos como febre e tosse. Nos casos que findaram com o óbito dos pacientes, Chen *et al.* (2020b) e Wang *et al.* (2020) observaram a presença de ao menos uma doença crônica, sendo as principais: hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, além de dispneia, perda da consciência, linfopenia e leucocitose, saturação abaixo de 90% (100% de óbitos), taquicardia, taquipneia (>30rpm) e *Diabetes mellitus*. Apesar de não se constatar neste estudo correlação entre comorbidades e óbito, são fatores que devem ser levados em consideração e tratados com atenção pelos profissionais da saúde.

Sinais e sintomas gastrintestinais como diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal e sangramento gastrintestinal podem acometer pacientes com COVID-19, especialmente em casos mais graves (LIN *et al.*, 2020), o que foi observado em 4,81% dos pacientes analisados neste estudo. Em 22% dos casos, a diarreia pode ser o primeiro sintoma antes do diagnóstico para COVID-19 e decorrem mais da resposta imune do que de lesões orgânicas (OBA *et al.*, 2020).

De acordo com a Secretaria de Saúde da cidade de Uberaba, o ano de 2020 acumulou cerca de 10 mil casos confirmados de COVID-19, sendo 612 óbitos (6,1%) (UBERABA, 2020), proporção muito acima da média do Brasil (2,5%) de acordo com dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020c). A principal manifestação do SARS-CoV-2 se dá no trato respiratório, culminando com um quadro de insuficiência respiratória aguda. Segundo Mao e Jin (2020), a maioria dos pacientes analisados morreu como resultado de insuficiência respiratória, porém, ainda se avalia o potencial de neuro infecção do vírus que pode atacar neurônios que controlam o sistema respiratório. Também é comum o desenvolvimento de efeitos adversos em diferentes órgãos e tecidos do organismo incluindo, fígado, vasos sanguíneos, intestino, tecido adiposo, sistema nervoso central, coração, rins e sistema reprodutor (LOPES-PACHECO *et al.*, 2021).

Neste estudo, verificou-se 19 vezes mais chances de óbito em pacientes que apresentaram insuficiência respiratória; 18,73%, 12,41% e 4.81%, dos pacientes apresentavam,

respectivamente, insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e diarreia, o que indica que além das vias aéreas, alguns pacientes tiveram outros locais afetados pela infecção/doença. Esses dados mostram a importância de uma avaliação clínica completa e adequada buscando alterações em diferentes sistemas/órgãos além do pulmão e vias aéreas.

O tecido pulmonar apresenta várias características que o torna foco inicial da infecção, replicação e propulsor da transmissão para outros indivíduos. Uma vez inalados pelas vias aéreas, os vírus se dispersam facilmente no tecido pulmonar altamente vascularizado e possui uma alta expressão da proteína ACE-2, especialmente nas células endoteliais e outras células pulmonares (HAMMING *et al.*, 2004; ZHAO *et al.*, 2020). Tais especificidades podem ainda explicar porque algumas comorbidades tornam os pacientes mais susceptíveis a infecção e doença. Doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes, por exemplo, tem um aumento ainda mais expressivo dessa proteína nas células do organismo (DRUCKER, 2021).

Dos desafios mais urgentes para o enfrentamento da COVID-19, aquele que desponta com maior preocupação é a infecção de pacientes com outras comorbidades. De fato, os achados em todo o mundo demonstram, de maneira cristalina, que indivíduos com comorbidades são mais propensos às formas graves da doença, especialmente aqueles pacientes obesos, diabéticos, com doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer (EJAZ *et al.*, 2020). De fato, a presença de comorbidades é um indicativo de risco durante a hospitalização (BASTOS *et al.*, 2020), o que pode representar grande impacto no curso da epidemia uma vez que, dos pacientes atendidos no período do estudo, aproximadamente 63% apresentavam comorbidades como hipertensão arterial, asma, diabetes, dentre outras agressões ao organismo, ainda que não tenha sido observadas correlações com óbito neste estudo.

Dentre os assuntos mais polêmicos que envolveram a pandemia da COVID-19 não há dúvidas que a discussão sobre as opções de tratamento foi aquela que mais despontou e, no momento que essa dissertação está sendo escrita, esse assunto ainda é motivo de muitas controvérsias. Os dados epidemiológicos na região do Triângulo Mineiro também mostram que parte da população fez uso de diferentes medicações. Algumas delas foram demonstradas não terem efeitos protetores, outras ainda estão sendo estudadas e outras, atualmente, são sabidamente benéficas para o enfrentamento da COVID-19. Em linhas gerais foi demonstrado que parte dos pacientes internados no Triangulo Mineiro fizeram uso hidroxicloroquina, antibióticos, antifúngicos, antiparasitários, antivirais, corticoides e anticoagulantes.

É importante ressaltar que nossos dados mostraram diferenças marcantes no desfecho do paciente a depender dos medicamentos utilizados previamente ou durante a internação. No momento em que esse estudo foi realizado havia uma grande quantidade de pessoas fazendo

tratamento com drogas reposicionadas (algumas delas sem necessidade de prescrição) mesmo antes da comprovação. A utilização de antifúngicos foi relacionada a um aumento de óbitos em mais de 5 vezes e o uso de anticoagulante foi associado a proteção. Quando comparado aos pacientes que usaram heparina, a ausência do uso do anticoagulante foi vinculado a quase 6 vezes maior chance ao óbito.

Apesar de não haver consenso entre as recomendações do uso de anticoagulantes no tratamento da COVID-19, especialmente por que os estudos ainda são experimentais (*in vitro* e *in vivo*) observacionais ou com poucos participantes (MEDEIROS; FERREIRA; JUNIOR, 2020; RAMOS; OTA-ARAKAKI, 2020; CHAVES *et al.*, 2021), sua ausência na utilização como medida profilática aumentou consideravelmente o número de óbitos dos pacientes avaliados no presente estudo. O uso de anticoagulantes se baseia essencialmente no fato que a COVID-19 é uma síndrome respiratória aguda grave que pode induzir inflamação do sistema vascular e aumento da coagulação com conseqüente problemas de vasculite e trombose (SARKAR *et al.*, 2021). Os achados do nosso estudo são sugestivos do benefício para o paciente e estudos mais robustos e ensaios clínicos randomizados precisam ser realizados para confirmar esse potencial.

A resposta inflamatória sistêmica em pacientes com COVID-19 pode resultar em um estado pró-trombótico induzido pela sepse e precede a coagulação intravascular disseminada. A heparina ativa a antitrombina, inibindo a trombina, o que deve evitar a formação de coágulos. Além dos efeitos anticoagulante e anti-inflamatório, as heparinas ainda possuem efeito antiviral por competir com o vírus pela ACE2 (WIJAYA; ANDHIKA; HUANG, 2020). Entretanto, é necessário se considerar o risco hemorrágico de cada indivíduo, conforme preconizam Falavigna *et al.* (2020).

Infecções concomitantes por diferentes patógenos na COVID-19 são relatadas e ocorrem por outros agentes virais, bacterianos e/ou fúngicos. Como principal característica da COVID-19, a insuficiência respiratória aguda propicia um ambiente inflamatório, favorecendo a patogênese fúngica. Nesse contexto, a aspergilose pulmonar associada à COVID-19 tem se tornado uma das mais importantes complicações da doença, atingindo até 40% dos pacientes de UTI (NASIR *et al.*, 2020), bem como infecções por *Candida ssp.* (NEUFELD, 2020). As infecções, tanto bacterianas quanto fúngicas, podem ter conseqüências na evolução e prognóstico da COVID-19 uma vez que também influenciam no grau de inflamação sistêmica (CHEN *et al.*, 2020a).

Em um estudo utilizando-se antifúngico especificamente para aspergilose pulmonar em pacientes com COVID-19, o tratamento mostrou-se altamente eficaz, reduzindo em 90% a

infecção (HATZL *et al.*, 2021). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio de Nota Técnica (ANVISA, 2021) determina o tratamento imediato quando da detecção de coinfeções fúngicas no contexto da pandemia de COVID-19. Efeitos adversos são frequentes na administração de antifúngicos, porém, na maioria das vezes, benignos (MARTINEZ, 2006), exceto em casos de insuficiência renal moderada a grave pelo risco de acúmulo do veículo ciclodextrina (JOHNSON; KAUFFMAN, 2003).

O uso de antifúngicos e antimaláricos e outras drogas inibidoras da autofagia, como é o caso da Rapamicina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Canabidiol, Azitromicina, dentre outros, foi uma possibilidade estudada no início da pandemia (MORRIS *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2021), se mostrou até agora uma das estratégias menos eficientes. Os dados laboratoriais e em pacientes até então encontrados não se converteram na indicação ou aprovação de uso para a população. Na prática, especialmente neste estudo, quando correlacionou-se estatisticamente o uso de antifúngicos à mortalidade, fica evidente um aumento de cinco vezes nas chances de óbito. Entretanto, há que se levar em consideração que não se tem informações das condições em que esses fármacos foram administrados, tampouco se há a correlação entre essas mortes e a presença de insuficiência renal nesses pacientes. Assim como acontece para outras drogas, ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar ou rebater os resultados experimentais e observacionais já descritos na literatura, ademais, múltiplos fatores podem ser levados em conta, porém fogem dos objetivos deste trabalho.

A Ivermectina é uma droga da família da Avermectina e possui atividade antiparasitária contra nematoides, piolhos e sarnas (CHEN; KUBO, 2018; KAUR *et al.*, 2021) e atuam favorecendo a abertura de canais de cloro controlados pelo ácido glutâmico o que leva a paralisia e morte desses agentes agressores. Além disso, a Ivermectina atua também nos canais de cloro mediados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), canais de cloro mediados por histamina ou mediados por PH (revisado por MARTIN; ROBERTSON; CHOUDHARY, 2021). Recentemente foi mostrado que essa droga também modula esses canais e receptores em humanos, especialmente no sistema nervoso central, no entanto o impacto dessa modulação ainda é motivo de estudos em vários países do mundo (MARTIN; ROBERTSON; CHOUDHARY, 2021). Mesmo antes da pandemia a Ivermectina já vinha sendo estudada contra microorganismos tais como vírus, bactérias e protozoários e os resultados até então se mostraram promissores (MASTRANGELO *et al.*, 2012; WAGSTAFF *et al.*, 2012; CRUMP, 2017).

Além do efeito direto sobre ectoparasitas e endoparasitas, Ivermectina vem sendo estudada pelos efeitos diretos sobre o sistema imune. Essa droga modula o recrutamento de

células imunes e a produção de citocinas e quimiocinas na tentativa de regular o processo inflamatório e imune. Por exemplo, Ivermectina induz um padrão de resposta imune Th1 protetor contra protozoários do gênero *Leishmania* (REIS *et al.*, 2021) e aumenta a resposta imune e a sobrevivência de camundongos infectados com *Trypanosoma brucei* (UDENSI; FAGBENRO-BEYIOKU, 2012). Essa droga também aumenta a atividade fagocítica e microbicida de macrófagos (SAJID *et al.*, 2007; OMER *et al.*, 2012) e suprime hipersecreção de muco e produção de IgE e IgG1, recrutamento celular e produção de citocina no pulmão e modelo experimental com coelhos (CRUMP, 2017).

No caso dos efeitos antivirais, Ivermectina mostrou ter atividade contra vírus que possuem o material genético RNA ou DNA incluindo os vírus causadores da AIDS, Febre Amarela, Encefalite, Dengue etc (WAGSTAFF *et al.*, 2012; revisado por HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020; MARTIN; ROBERTSON; CHOUDHARY, 2021). No que se refere ao vírus causador da COVID-19 os achados com Ivermectina são fruto de grande debate e ensaios clínicos foram e ainda estão sendo feitos em todo o mundo. Os ensaios *in silico*, *in vitro* e *in vivo* tem mostrado potencial suficientes para indicação nos ensaios clínicos randomizados (KAUR *et al.*, 2021; ZAIDI; DEHGANI-MOBARAKI, 2021; RAJTER *et al.*, 2021). Por exemplo, Ivermectina mostrou efeitos sobre a recuperação clínica, progressão da doença, mortalidade de pacientes com COVID-19 (VALLEJOS *et al.*, 2020; EMADI *et al.*, 2020; BEHERA *et al.*, 2021; KAUR *et al.*, 2021; HELLWIG; MAIA, 2021; POPP *et al.*, 2021; ABD-ELSALAM *et al.*, 2021). Nos nossos achados, o uso prévio de Ivermectina por alguns dos pacientes não se converteram em indicados de melhora e sobrevida após internação, assim como observado por Reis *et al.* (2021). A dosagem, tempo de uso ou outras informações necessárias para acompanhar o uso desse e de outros medicamentos, antes da internação, não puderam ser obtidos ou avaliados. Obviamente a discussão sobre o uso ou não uso dessa e de outras drogas precisa ser resolvido em definitivo pois indicação / não indicação extrapola em muito os limites científicos e é motivo de discussões políticas em vários países do mundo que não acrescentam em nada o combate contra uma pandemia tão devastadora quanto a COVID-19.

Diariamente novos estudos são publicados em esforços no direcionamento do reaproveitamento de medicamentos. Os inibidores de proteases, desde o início da pandemia foram vistos como promissores, porém ainda careciam de testes pré-clínicos. Exemplo desta classe de medicamento, testado em camundongos, Chaves *et al.* (2021) demonstraram que seu uso diminui a morte celular e inflamação em pulmões de camundongos infectados com as

variantes mais agressivas do Sars-Cov-2 (gama e B1) por meio da inibição de sua principal protease.

Enquanto a taxa de mortalidade observada no Triângulo Mineiro entre 2015 e 2019 por doenças respiratórias ficou em torno de 8% (UBERABA, 2020), no período desse estudo, a infecção por SARS-CoV-2 resultou numa mortalidade de 35% dos pacientes que vieram a ser internados. A alta prevalência de pacientes com comorbidades na região do estudo aliada ao início de uma situação de crise, frente a um novo vírus ainda sendo estudado, bem como drogas e protocolos de intervenção que possam atuar no seu controle indica a necessidade de atenção de profissionais para os dados epidemiológicos.

Tomados em conjunto, os dados presentes nessa pesquisa sugerem que o caminho até a resolução dessa pandemia ainda está longe de ser resolvida. Por outro lado, os dados epidemiológicos aqui encontrados também indicam algumas alternativas que devem ser esquecidas ou levadas em consideração para a continuidade dos avanços em benefícios da população. Vale destacar o risco de morte quanto mais idoso for o paciente, os efeitos supostamente negativos do uso de antifúngicos e os efeitos positivos do uso de anticoagulantes que aumenta a chance de vida dos pacientes internados e positivos para a infecção.

7 CONCLUSÕES

A análise epidemiológica na Macrorregião do Triângulo Sul no início da pandemia de COVID-19 revelou que a idade, o tempo de internação, a ocorrência de insuficiência respiratória e o tratamento medicamentoso utilizado alteraram consideravelmente a letalidade observada. É imprescindível a observância de parâmetros epidemiológicos para o entendimento de como a doença evolui, quais grupos são caracterizador por apresentarem maior risco e quais as medidas mitigadoras devem ser tomadas para contenção da dispersão do vírus.

A COVID-19 é uma doença que surgiu recentemente e todos os dias novos dados e informações sobre a doença são publicados. Dada a quantidade e profundidade das informações advindas de tantas novas publicações, algumas certezas até então propagadas sobre a doença tem sofrido algumas mudanças. É preciso, então, com esses dados, levantar políticas públicas que possam acompanhar essas diferenças nos pacientes e, caso seja possível, traçar as medidas preventivas e curativas que melhor se encaixam a cada um desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD-ELSALAM, S. *et al.* Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. **J Med Virol.**, v. 93, n. 10, p. 5833-5838, 2021.
- AHN, D. G. *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **J Microbiol Biotechnol**, 30, n. 3, p. 313-324, 2020.
- AHRENFELDT, L. J. *et al.* R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. **Wien Klin Wochenschr**, v. 133, n. 7-8, p. 393-398, 2021.
- ANDERSEN, K. G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med**, 26, n. 4, p. 450-452, 2020.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica. GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2021.** Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-04-2021-infeccoes-fungicas-e-covid19.pdf>. Acesso em: 10 out. 2021.
- ARANGO, H. G. **Bioestatística: Teórica e computacional.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogam S.A., 2001.
- ARAÚJO, A. A. C. *et al.* Analysis of confirmed cases in Teresina, Piauí, Brazil. **Revista prevenção de infecção e saúde**, v. 6, p. 1-8, 2020.
- BADIAGA, S. *et al.* Preventing and controlling emerging and reemerging transmissible diseases in the homeless. **Emerg Infect Dis.**, v. 14, n. 9, 2008.
- BARFORD, A. *et al.* Life expectancy: women now on top everywhere. **BMJ.** v. 332, n. 7545, p. 808, 2006.
- BASTOS, L.S., *et al.* COVID-19 e hospitalizações por SRAG no Brasil: uma comparação até a 12ª semana epidemiológica. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, 2020.
- BEHERA, P. *et al.* Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. **PLoS One**, v. 16, n. 2, . 2021.
- BLANCO-MELO, D. *et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. **Cell**, v. 181, n. 5, p. 1.036-1045, 2020.
- BONANAD, C. *et al.* Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of the Section on Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)**, v. 73, n. 7, p. 569-576, 2020a.
- BONANAD, C. *et al.* The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 7, p. 915-918, 2020b.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19: versão 4**, 2020. Disponível em: <https://COVID19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1489>. Acesso em 10 set. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19**. Brasília, DF, 2020a. Disponível em: https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acur_cia_dos_testes_para_COVID_19_1586558625.pdf. Acesso em: 02 out. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. **Doença pelo coronavírus 2019: ampliação da vigilância, medidas não farmacológicas e descentralização do diagnóstico laboratorial**. Bol Epidemiol, 2020c. Disponível em: http://maismedicos.gov.br/images/PDF/2020_03_13_Boletim-Epidemiologico-05.pdf. Acesso em 02 out. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacinas – Covid-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas#:~:text=Anvisa%20aprova%20registro%20definitivo%20da,31%20de%20mar%C3%A7o%20de%202021>. Acesso em: 10 abr. 2022.

BROUGHTON, J. P. *et al.* CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. **Nature Biotechnology**, v. 38, n. 7, p. 870-874, 2020-07-01 2020.

BURKE, R. M. *et al.* Case Investigation Form Working Group. Symptom Profiles of a Convenience Sample of Patients with COVID-19 — United States, January–April 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 28, p. 904–908, 2020.

BYAMBASUREN, O. *et al.* Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: systematic review and meta-analysis. **Jammi**, v. 5, n. 4, p. 223-234, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>

CADDY, S. Developing a vaccine for covid-19. **BMJ**. 2020; m1790. DOI:10.1136/bmj.m1790

CAPUANO, A.; ROSSI, F.; PAOLISSO, G. Covid-19 Kills More Men Than Women: An Overview of Possible Reasons. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 7, n. 131, 2020.

CARDIM, M. D. S.; AZEVEDO, B. A. D.; MORGADO, A. F. O que a epidemiologia pode ainda fazer de relevante? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 7, n. 1, p. 6-16, 1991.

CARVALHEIRO, J. D. R. Epidemias em escala mundial e no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 7-17, 2008.

CAVALCANTE, J. R. *et al.* COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. **Epidemiol Serv Saude**, v. 29, n. 4, p. e2020376, 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes and Infections**, v. 9, p. 221-236, 2020.

CHAVES, O. A. *et al.* Atazanavir is a competitive inhibitor of SARS-CoV-2 Mpro, impairing variants replication in vitro and in vivo. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 21. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15010021>

CHEN, H. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, v. 395, n. 10226, p. 809-815, 2020a.

CHEN, I. S.; KUBO, Y. Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. **J Physiol**, v. 596, n. 10, p.1833-1845, 2018.

CHEN, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **BMJ**, p. m1091, 2020b.

CHENG, V. C. *et al.* Viral replication in the nasopharynx is associated with diarrhea in patients with severe acute respiratory syndrome. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, p. 467–475, 2004.

CHU, H. *et al.* Comparative replication and immune activation profiles of Sars-CoV-2 and Sars-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. **Clinical Infectious Disease**, v. 71, n. 6, p. 1.400-1.409, 2020.

CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

COLAVITA, F. *et al.* SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. **Annals Intern Med.** 2020. DOI:10.7326/M20-1176.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. **J Antibiot.**, v. 70, n. 5, p. 495-505, 2017.

DAVANZO, G. G. *et al.* SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes. **Medrxiv.** 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/>. Acesso em: 26 ago. 2021.

DRUCKER, D. J. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. **Cell Metab**, v. 33, n. 3, p. 479-498, 2021.

EJAZ, H. *et al.* COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **J Infect Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1833-1839, 2020.

EMADI, A. *et al.* Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 897, 2020.

FALAVIGNA, M. *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, 2020.

FOO, Y. Z. *et al.* The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis. **Biol Rev Camb Philos Soc**, v. 92, n. 1, p. 551-571, 2017.

- FUNG, T. S.; LIU, D. X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. **Annual Review of Microbiology**, v. 73, p. 529-557, 2019. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-micro-020518-115759>. Acesso em: 04 ago. 2021.
- GAGLIARDI, M. C. *et al.* A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. **Cell Death Discov**, v. 6, p. 37, 2020.
- GOMEZ, J. M. D. *et al.* Sex Differences in COVID-19 Hospitalization and Mortality. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 30, n. 5, p. 646-653, 2021.
- GÓMEZ, V. E. L.; ELVIRA, E. E. R.; DELGADO, L. D. Revisión y análisis de las pandemias más devastadoras de la humanidad: de la antigüedad hasta la actualidad. **Nure Inv.**, v. 17, n. 108, 2020. Disponível em: <https://www.nureinvestigacion.es/OJS/index.php/nure/article/view/1991/937>. Acesso em: 18 ago. 2021.
- GRAHAM, R. L., DONALDSON, E. F. & BARIC, R. S. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. **Nat. Rev. Microbiol.** v. 11, p. 836–848, 2013.
- GRIFONI, A. *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, v. 181, p. 1489–1501, 2020.
- GUAN, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, v. 369, p. 718-724, 2020.
- HAMMING, I *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology** v. 203, p. 631–637, 2004. DOI:10.1002/path.1570
- HASÖKSÜZ, M.; KILIÇ, S.; SARAÇ, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 549-556, 2020.
- HATZL, S., *et al.* Profilaxia antifúngica para prevenção da aspergilose pulmonar associada a COVID-19 em pacientes criticamente enfermos: um estudo observacional. **Crit Care**, v. 25, n. 335, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03753-9>.
- HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **J Antibiot.**, v. 73, n. 9, p. 593-602, 2020.
- HELLWIG, M. D.; MAIA, A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. **Int J Antimicrob Agents.**, v. 57, n. 1, p. 106248, 2021. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106248
- HOLMES, E. C. *et al.* The origins of SARS-CoV-2: A critical review. **Cell**, v. 184, p. 1-9, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>.
- HUANG, B. *et al.* Sex-based clinical and immunological differences in COVID-19. **BMC Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 647, 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades e Estados**. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados.html?view=municipio>. Acesso em: 10 set. 2021.

ISER, B. P. M. *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 3, 2020.

JAMOVI PROJECT (2021). **Jamovi**. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

JI, W. *et al.* Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 433-440, 2020.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. **Front Public Health**, v.8, p. 152, 2020.

JOGALEKAR, M. P.; VEERABATHINI, A.; GANGADARAN, P. Novel 2019 coronavirus: Genome structure, clinical trials, and outstanding questions. **Experimental Biology and Medicine**, v. 245, n. 11, p. 964-969, 2020.

JOHNSON, L. B.; KAUFFMAN, C. A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. **Clin Infect Dis**, v.36, n. 5, p. 630-637, 2003.

KAUR, H. *et al.* Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. **Pharmacol Rep**, v. 3, p. 1-14, 2021.

KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. D. SARS-CoV-2: taxonomy, origin and constitution. **Res. Med.**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.

KHAN, D.; AHMED, S. A. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. **Front Immunol**, v. 6, p. 635, 2016.

KORBER, B. *et al.* Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. **Cell**, v. 182, p. 812–827, 2020.

LAUER, S. A. *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Ann Intern Med**. v. 172, n. 9, p. 577–582, 2020.

LI, L. L. *et al.* A novel SARS-CoV-2 related coronavirus with complex recombination isolated from bats in Yunnan province, China. **Emerg. Micro. Infect.** v.10, p. 1683–1690, 2021.

LI, W. *et al.* Angiotensin- -converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**. v. 426(6965), p. 450-454, 2003.

- LIMA, E. J. D. F., ALMEIDA, A. M., KFOURI, R. D. Á. Vaccines for COVID-19 - state of the art. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, suppl 1, p. 13–19, 2021.
- LIN, L. *et al.* Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. **Gut**, v. 69, n. 6, p. 997-1001, 2020.
- LIPPI, G., PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID- 19) and other viral outbreaks. **Clin Chem Lab Med**. v. 58, n. 7, p. 1063–1069, 2020.
- LIU, Y., *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. **Lancet Infect Dis**. v. 20, n. 6, p. 656–657, 2020.
- LOPES-PACHECO M. *et al.* Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. **Front Physiol**, v. 12, p. 593223, 2021.
- LU, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.
- MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683, 2020.
- MAO, X. Y.; JIN, W. L. The COVID-19 Pandemic: Consideration for Brain Infection. **Neuroscience**, v. 437, p. 130-131, 2020.
- MARTIN R. J.; ROBERTSON A. P.; CHOUDHARY S. Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. **Trends Parasitol**, v. 37, n. 1, p. 48-64, 2021.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **J. Bras. Pneumol**, v. 32, n. 5, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000500013>.
- MASTRANGELO, E. *et al.* Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 8, p. 188-94, 2012.
- Mavrodiev, E. *et al.* On Classification and Taxonomy of Coronaviruses (Riboviria, Nidovirales, Coronaviridae) with Special Focus on Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2021. DOI:10.21203/rs.3.rs-282371/v1
- MEDEIROS, L.; FERREIRA, H.; JUNIOR, G. Anticoagulação profilática durante a internação hospitalar na COVID-19: revisão de literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, s. S2, p. 871, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.873>.
- MORRIS, G. *et al.* Can endolysosomal deacidification and inhibition of autophagy prevent severe COVID-19? **Life Sci**, v. 262, p. 118541, 2020.
- NASIR, N. *et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) in patients admitted with severe COVID-19 pneumonia: An observational study from Pakistan. **Mycoses**, v. 63, p. 766–770, 2020. DOI:10.1111/myc.13135

NEUFELD, P. M. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 01, 2020.

NOTOMI, T. *et al.* Loopmediated isothermal amplification of DNA. **Nucleic Acids Res.**, v. 28, n. 12, p. e63, 2000.

OBA, J. *et al.* Sintomas gastrintestinais e abordagem nutricional durante a pandemia de COVID-19: guia prático para pediatras. **Einstein**, São Paulo. 2020; 18:eRW5774. DOI: http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RW5774.

OLIVEIRA, M. S.; MATOS, A. R.; SIQUEIRA, M. M. Conhecendo o Sars-CoV-2 e a Covid-19. *In*: BUSS, P. M. e FONSECA, L. E. (Ed.). **Diplomacia da saúde e Covid-19: reflexões a meio caminho**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2020. p. 69-82.

OMER, M. O. *et al.* Immunostimulatory effect of ivermectin on macrophage engulfment and delayed type hypersensitivity in broilers. **The Journal of Animal & Plant Sciences**, v. 22, n. 2, p. 250-255, 2012.

PALLANT, Julie. **SPSS survival manual**. McGraw-hill education (UK), 2013.

PAPAGEORGIOU, C. *et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 24, n. 9, suppl, p. 8S-28S, 2018.

PAVLOVSKI, E. N. **The natural nidality of transmissible disease**. Urbana: University of Illinois Press, 1966.

PEREIRA, G. J. D. S. *et al.* Pharmacological Modulators of Autophagy as a Potential Strategy for the Treatment of COVID-19. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 8, p. 4067, 2021.

PHAM, D. T. *et al.* Establishment and management of mechanical circulatory support during the COVID-19 pandemic. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 10-13, 2020.

POPP, M. *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 7, n. 7, p. 15017, 2021.

PRATTES, J. *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - a case report. **Med Mycol Case Rep.**, v. 31, p. 2-5, 2020.

R CORE TEAM (2020). **R: A Language and environment for statistical computing**. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).

RAJTER, J. C. *et al.* Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 85-92, 2021.

RAMOS, R. P.; OTA-ARAKAKI, J. S. Thrombosis and anticoagulation in COVID-19. **J Bras Pneumol**. v. 46, n. 4, p. 1-2, 2020.

REIS, T. A. R. *et al.* Ivermectin presents effective and selective antileishmanial activity in vitro and in vivo against *Leishmania infantum* and is therapeutic against visceral leishmaniasis. **Exp Parasitol**, 2021. DOI: 10.1016/j.exppara.2020.108059.

REZENDE, J. M. Epidemia, endemia, pandemia. *Epidemiologia*. **Linguagem médica**, v. 27, n. 1, p. 153-155, 1998.

ROBBIANI, D. F. *et al.* Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. **Nature**, v. 584, p. 437–442, 2020.

RUGGIERI, A.; GAGLIARDI, M. C.; ANTICOLI, S. Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses? **Front Immunol**, v. 9, p. 2302, 2018.

SAJID, M. S. *et al.* Effect of ivermectin on the cellular and humoral immune responses of rabbits. **Life Sci**, v. 80, n. 21, p. 1966-70, 2007. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.025.

SARKAR, M.; MADABHAVI, I. V.; QUY, P. N.; GOVINDAGOUDAR, M. B. COVID-19 and coagulopathy. **Clin Respir J**, v. 15, n. 12, p. 1259-1274, 2021.

SBGG – Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. **Coronavírus e idosos**. Disponível em: <https://sbgg.org.br/coronavirus-e-idosos/>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SCULLY, E. P. *et al.* Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 7, p. 442-447, 2020.

SEILLET, C. *et al.* The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling. **Blood**, v. 119, n. 2, p. 454-464, 2012.

SHEN, C. *et al.* Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1582–1589, 2020.

SILVA, A. W. C. *et al.* Caracterização clínica e epidemiologia de 1560 casos de COVID-19 em Macapá/AP, extremo norte do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-21, 2020.

SILVA, J. P. D. *et al.* **A importância do estudo da epidemiologia na formação médica brasileira**. III Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências. Campina Grande, PB, 2018.

SINNECKER, H. **General epidemiology**. Transl. N. Walker. London: John Wiley & Sons, 1976. 228p.

SOUZA, L. C. D. *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século / SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: a narrative review of the main Coronaviruses of the century. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419-1439, 2021.

SOUZA, L. G.; RANDOW; R., SIVIERO, P. C. L. Reflexões em tempos de COVID-19: diferenciais por sexo e idade. **Com Ciências Saúde**, v. 31, Suppl 1, p. 75-83, 2020. Disponível em:

<http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/672/294>. Acesso em: nov de 2021.

STREICHER, F.; JOUVENET, N. Stimulation of innate immunity by host and viral RNAs. **Trends in Immunology**, v. 40, p. 1.134-1.148, 2019.

TAGALAKIS, V. Sex may matter when it comes to the presenting location of deep vein thrombosis. **Thromb Res**, v. 173, p. 164-165, 2019.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TAY, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 20, p. 363-374, 2020.

THEVARAJAN, I. *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, p. 453-455, 2020.

TIAN, J. *et al.* Gender differences in plaque characteristics of nonculprit lesions in patients with coronary artery disease. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 19, n. 1, 2019.

TRIGUNAITE, A.; DIMO, J.; JØRGENSEN, T. N. Suppressive effects of androgens on the immune system. **Cell Immunol**, v. 294, n. 2, p. 87-94, 2015.

TURCI, M. A.; HOLLIDAY, J. B.; OLIVEIRA, N. C. V. C. A Vigilância Epidemiológica diante do SARS-CoV-2: desafios para o SUS e a Atenção Primária à Saúde. **APS em revista**. v. 2, n. 1, p. 44-55, 2020.

UBERABA, Secretaria Municipal da Saúde. **Boletim epidemiológico COVID-19 Uberaba, nº 038/2020**. Disponível em: <http://uberabacontracovid.com.br/portal/acervo//covid19/transparencia/boletim%20epidemiologico/BOLETIM%20EPIDEMIOLOGICO%20Covid%2019%20038%20v1x.pdf>. Acesso em 05 out. 2021.

UDENSI, U.K.; FAGBENRO-BEYIOKU, A. F. Effect of ivermectin on *Trypanosoma brucei* brucei in experimentally infected mice. **J Vector Borne Dis**, n. 49, n. 3, p. 143-50, 2012.

UEHARA, C. A. Posicionamento oficial da SBBG sobre a COVID-19. **Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, 2020. Disponível em: <https://sbbg.org.br/posicionamento-sobre-COVID-19-sociedade-brasileira-de-geriatria-e-gerontologia-sbbg-atualizacao-15-03-2020>. Acesso em: 12 ago. 2021.

VALDES, G. *et al.* Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. **Placenta**, v. 27, n. 2-3, p. 200-207, 2006.

VALLEJOS, J. *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 965, 2020..

VOLZ, E. *et al.* Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. **Cell**, v. 184, p. 64–75, 2021.

WAGSTAFF, K. M. *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochem J.**, v. 443, n. 3, p. 851-6, 2012.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 2020.

WEFFORT, V. R. S. *et al.* Trasnmissão vertical da COVID-19: uma revisão integrativa. *Residência Pediátrica*, v. 10, n. 2, 2020.

WHO - World Health Organization **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report-97**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200426-sitrep-97-COVID-19.pdf>. Acesso em: 2 ago 2021.

WHO - World Health Organization. **Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts**. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/home-carefor-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-carefor-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts). Acesso em: 12 ago 2021.

WIJAYA, I.; ANDHIKA, R.; HUANG, I. The Use of Therapeutic-Dose Anticoagulation and Its Effect on Mortality in Patients With COVID-19: A Systematic Review. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 26, p. 1076029620960797, 2020.

WYLLIE, A. L. *et al.* Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 1283–1286. 2020b. DOI:10.1056/nejmc2016359

XIAO, K. *et al.* Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. **Nature**, v. 583, p. 286–289, 2020.

XIE, J. *et al.* Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. **JAMA Network Open**, 3, n. 4, p. e205619, 2020.

YAN, S. *et al.* Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. **Inflamm Res**, v. 60, n. 6, p. 589-96, 2020.

YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

YANG, X. *et al.* Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. **J Thromb Haemost**. v.18, n. 6, p. 1469-72, 2020.

ZAIDI, A. K.; DEHGANI-MOBARAKI P. The mechanisms of action of Ivermectin against SARS-CoV-2: An evidence-based clinical review article. **J Antibiot** (Tokyo), v. 15, p. 1-13, 2021.

ZARULLI, V. et a. Women live longer than men even during severe famines and epidemics. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 115, n. 4, p. E832-40, 2018.

ZENG, L. *et al.* Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mother with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Pediatr.**, v. 174, n. 7, p. 722-725, 2020.

ZHANG, T.; WU, Q.; ZHANG, Z. Probable Pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. **Current Biology**, v. 30, p. 1.346, 2020.

ZHAO, J. *et al.* Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, p. 4.921-4.930, 2011.

ZHAO, J. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa344.

ZHENG, H. Y. *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, p. 541- 543, 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHU H. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. **Transl Pediatr.** v. 9, n. 1, p. 51-30, 2020a.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 727-733, 2020b.

ANEXO A - Comorbidades preexistentes relatadas pelos pacientes.

Ablação cardíaca	Infecção do trato urinário de repetição
Acidente vascular cerebral	Insonia
Alzheimer	Insuficiência cardíaca
Amaurose	Insuficiência renal crônica
Anemia de doença crônica	Insuficiência venosa crônica
Ansiedade	Labirintopatia
Apneia do Sono	Lobectomia
Arritmia	Lúpus eritematoso sistêmico
Artrite reumatoide	Marcapasso
Artrose	Mieloma múltiplo
Asma	Nefrectomia
Bronquite	Nefrolitíase
Câncer de colon	Neoplasia do sistema nervoso central
Câncer de esôfago	Neuralgia do trigêmio
Câncer de laringe	Obesidade
Câncer de mama	Osteopenia
Câncer de próstata	Pneumopatia
Carcinoma em brônquio	Polineuropatia
Cardiopatía	Prolapso mitral
Cirurgia bariátrica	Psoríase
Coronariopatia	Purpura trombocitopenica
Crises convulsivas	Retrovírose
Demência vascular	Sífilis tratada
Depressão	Síndrome de Down
<i>Diabetes mellitus</i>	Síndrome Demencial
Dislipidemia	Tabagista
Diverticulose crônica	Tendinopatia
Doença arterial coronariana	Tireoidectomia
Doença de Chagas	Transtorno de ansiedade
Doença de Parkinson	Transtorno de humor
Doença do refluxo gastroesofágico	Tuberculose
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Valvopatia
Doença renal crônica	
Embolia Pulmonar	
Enfisema pulmonar	
Epilepsia	
Esquizofrenia	
Estenose de carótidas	
Fibromialgia	
Fibrose pulmonar	
Glaucoma	
Gota	
Hiperplasia prostática benigna	
Hipertensão arterial sistêmica	
Hiperuricemia	
Hipotireoidismo	
Infarto agudo do miocárdio	