

Análise comparativa da gravidade na admissão em Unidade de Terapia Intensiva e dos dados demográficos entre a primeira e a segunda onda da Covid-19 no Brasil

Comparative analysis of severity of acceptance in the Intensive Care Unit and of demographic data between the first and second waves of Covid-19 in Brazil

Leonardo Costa Lobato, Ederlon Rezende

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Objetivo: Comparar os dados de gravidade na admissão da Unidade de Terapia Intensiva e os dados demográficos de indivíduos acometidos pela COVID-19 durante a primeira e a segunda onda, ocorridas entre os meses de julho e setembro de 2020 e os meses de março e junho de 2021 respectivamente. O local do desenvolvimento do estudo foi a Unidade de Terapia Intensiva de um hospital terciário da cidade de São Paulo. **Métodos:** Foram estudados 510 indivíduos (primeira onda, 111; segunda onda, 399), com idade média de 62,1 anos, com diagnóstico confirmado de Covid-19, de ambos os sexos, submetidos à internação do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO em São Paulo. Comparou-se um conjunto de achados referentes à primeira e à segunda onda, da gravidade dos pacientes portadores de Covid-19 na admissão por meio dos escores *Sequential Organ Failure Assessment* e *Simplified Acute Physiology Score 3*. Foram registrados idade, prevalência por sexo, etnia, percentual de óbitos, tempo de internação hospitalar e tempo de internação em unidade de terapia intensiva. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre a primeira e a segunda onda para os escores *Simplified Acute Physiology Score 3* (primeira onda: 68 (12,5); segunda onda: 68 (10,5); IC 95%: -2,31; 2,33; p=0,99; effect size: 0), probabilidade de óbito (primeira onda: 50,3 (20,2); segunda onda: 51,3 (18,9); IC 95%: -5,09; 3,03; p=0,61; effect size: 0,05) e *Sequential Organ Failure Assessment* (primeira onda: 7,4 (2,6); segunda onda: 7,8 (2,7); IC 95% -0,97; 0,18; p=0,18; effect size: 0,15), gênero (sexo feminino: 171; 42,8%, sexo masculino: 228; 57,2%; p=0,54), número de óbitos (primeira onda: 52 óbitos; 46,8%; segunda onda: 228 óbitos; 57,1%; p=0,12), tempo de internação hospitalar (primeira onda: 26,5 dias (18,1); segunda onda: 26,8 dias (18,4); IC 95%: -4,19; 3,56; p=0,87) e tempo de internação na UTI (primeira onda: 13,7 dias (10,7); segunda onda: 15,3 dias (16,1); IC 95%: -4,80; 1,57; p=0,32). Durante a segunda onda, os indivíduos eram 2,6 anos mais jovens que na primeira onda (primeira onda: 63,4 anos (13,2); segunda onda: 60,8 anos (10,8); IC 95%: 0,25; 5,06; p<0,05; effect size: 0,21). **Conclusão:** Não houve diferença significativa com relação à gravidade na admissão em Unidade de Terapia Intensiva, com relação ao percentual de óbito, ao gênero, ao tempo de internação hospitalar e ao tempo de internação. Durante a segunda onda, os indivíduos eram significativamente mais jovens (média de 2,6 anos) em relação à primeira onda.

Descritores: Covid-19; pneumonia viral; Unidades de terapia intensiva.

ABSTRACT

Objective: To compare the severity data on admission to the Intensive Care Unit and the demographic data of individuals affected by COVID-19 during the first and second waves, which occurred between the months of July and September 2020 and the months of March and June. of 2021 respectively. The study development location was the Intensive Care Unit of a tertiary hospital in the city of São Paulo.

Methods: We studied 510 individuals (first wave, 111; second wave, 399), with a mean age of 62.1 years, with a confirmed diagnosis of COVID-19, of both sexes, who were admitted to the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO in São Paulo. A set of findings referring to the first and second waves, of the severity of patients with COVID-19 at admission, were compared using the Sequential Organ Failure Assessment and Simplified Acute Physiology Score 3 scores. Age, prevalence by sex, ethnicity were recorded percentage of deaths, length of hospital stay and length of stay in intensive care unit.

Results: There was no significant difference between the first and second waves for the Simplified Acute Physiology Score 3 scores (first wave: 68 (12.5); second wave: 68 (10.5); 95% CI: -2.31 ; 2.33; p=0.99; effect size: 0), probability of death (first wave: 50.3 (20.2); second wave: 51.3 (18.9); 95% CI: - 5.09; 3.03; p=0.61; effect size: 0.05) and Sequential Organ Failure Assessment (first wave: 7.4 (2.6); second wave: 7.8 (2.7) ; 95% CI -0.97; 0.18; p=0.18; effect size: 0.15), gender (female: 171; 42.8%, male: 228; 57.2%; p =0.54), number of deaths (first wave: 52 deaths; 46.8%; second wave: 228 deaths; 57.1%; p=0.12), length of hospital stay (first wave: 26.5 days (18.1); second wave: 26.8 days (18.4); 95% CI: -4.19; 3.56; p=0.87) and length of stay in the ICU (first wave: 13 .7 days (10.7); second wave: 15.3 days (16.1); 95% CI: -4.80; 1.57; p=0.32). During the second wave, subjects were 2.6 years younger in the first wave (first wave: 63.4 years (13.2); second wave: 60.8 years (10.8); 95% CI: 0, 25; 5.06; p<0.05; effect size: 0.21).

Conclusion: There was no significant difference regarding the severity of admission to the Intensive Care Unit, regarding the percentage of death, gender, length of hospital stay and length of stay. During the second wave, subjects were significantly younger (mean 2.6 years) compared to the first wave.

Keywords: Covid-19; pneumonia, viral; Intensive Care Units.

Correspondência:

Leonardo Costa Lobato
E-mail: leoclobato15@gmail.com
Data de submissão: 23/06/2022
Data de aceite: 08/09/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Terapia Intensiva Adulto do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença respiratória causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, teve início em Wuhan, na China, em dezembro de 2019¹, e rapidamente se espalhou pelo mundo. Foi considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020². Até a presente data, no mundo, cerca de 316.005.078 pessoas foram acometidas, sendo 22.630.142 casos no Brasil, com um percentual de mortalidade de aproximadamente 1,8%³.

Desde o primeiro caso ocorrido em Wuhan, o SARS-CoV-2 sofreu diversas mutações que deram origem a novas variantes de preocupação (VdP) que impactaram na redução da eficácia de tratamentos existentes, no aumento da transmissão e da severidade da doença, na redução da eficácia das vacinas e na redução da neutralização ocasionada por anticorpos adquiridos por infecção prévia ou por meio de vacinação. As VdP incluem as variantes Alpha, Beta, Gamma, Delta e, mais recentemente, a Ômicron⁴⁻⁹.

No Brasil, a COVID-19 apresentou-se em duas ondas, atingindo picos de até 69.000 novos casos diários e 1.600 mortes diárias na primeira onda, entre os meses de julho e setembro de 2020, e picos de até 115.000 novos casos diários e 4.250 mortes diárias na segunda onda, entre os meses de março e junho de 2021. Ambas as ondas levaram ao colapso do sistema de saúde público e privado, com a saturação da ocupação dos leitos de enfermagem e de terapia intensiva¹⁰⁻¹¹.

As variantes predominantes em circulação durante a primeira e a segunda onda foram a Beta⁶ e a Gamma^{7,12} respectivamente. Sabe-se que tais variantes sofreram mutações que reduziram a eficácia dos anticorpos presentes em pessoas previamente infectadas bem como aumentaram o número de hospitalizações em até 20% em comparação com as cepas anteriores¹³. No entanto, pouco se sabe a respeito das características dos sujeitos

infectados durante a primeira e a segunda onda no Brasil com relação à gravidade do quadro clínico apresentado durante a admissão na UTI, aos dados demográficos (idade e gênero), ao percentual de óbitos, e ao tempo de hospitalização e de internação em UTI.

Dada a ausência na literatura de tal informação, o objetivo deste estudo é comparar os dados acima citados dos sujeitos acometidos pela COVID-19 durante a primeira e a segunda onda, ocorridas entre os meses de julho e setembro de 2020 e os meses de março e junho de 2021 respectivamente.

OBJETIVO

Objetivo primário

Comparar a gravidade dos pacientes acometidos pela COVID-19, no momento da admissão na UTI, durante a primeira e a segunda onda.

Objetivos secundários

Comparar os dados demográficos (idade e gênero), o percentual de óbitos, o tempo de internação hospitalar e em UTI dos pacientes acometidos pela COVID-19, durante a primeira e a segunda onda.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo observacional analítico do tipo caso-controle. O estudo foi elaborado de acordo com o STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in thr Epidemiology). O estudo seguiu os princípios éticos da declaração de Helsinque¹⁴⁻¹⁵.

Participantes

Participaram do estudo 510 indivíduos (primeira onda, 111; segunda onda, 399), com idade média de 62,1 anos, diagnóstico confirmado de Covid-19, de ambos os sexos, submetidos à internação na UTI do Hospital do

Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO em São Paulo.

Não houve recrutamento direto de pacientes. Foram utilizados, de forma retrospectiva, os dados de prontuário dos pacientes com diagnóstico de Covid-19 admitidos na UTI da instituição nos períodos entre 22/07/2020 e 04/09/2020 (primeira onda), e 12/03/2021 e 25/06/2021 (segunda onda)¹⁰, obtidos por meio do programa Epimed Monitor UTI (Epimed Solutions, Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

Foram incluídos os dados de sujeitos de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado de Covid-19, que foram admitidos na UTI da instituição nos períodos entre 22/07/2020 e 04/09/2020 (primeira onda; variante predominante em circulação: Beta), entre 12/03/2021 e 25/06/2021 (segunda onda; variante predominante em circulação: Gamma)¹².

Critérios de não inclusão

Foram excluídos os dados de sujeitos cuja causa primária da admissão na UTI da instituição não foi a pneumonia causada pela Covid-19, aqueles que não apresentarem confirmação do diagnóstico de Covid-19 por meio do RT-PCR ou sorologia para Covid-19 e aqueles que foram admitidos em UTI em datas diferentes dos picos e platôs da primeira e da segunda onda.

Métodos

O desfecho primário deste estudo foi a comparação, entre a primeira e a segunda onda, da gravidade dos pacientes portadores de Covid-19 na admissão da UTI, avaliada por meio dos escores *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) e *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3)¹⁶⁻¹⁷.

Os desfechos secundários deste estudo foram a comparação, entre a primeira e a segunda onda, dos seguintes dados dos

pacientes portadores de Covid-19: idade, prevalência por sexo, etnia, percentual de óbitos, tempo de internação hospitalar e tempo de internação em UTI.

Cálculo amostral

Para responder ao objetivo primário do estudo, baseado em um erro alfa de 5%, erro beta de 80%, com uma razão de 1:1 entre casos e controle, com uma proporção hipotética de 40% de exposição dos controles, de 60% de exposição dos casos e um *Odds Ratio* de 2.3, foram necessários dados de, no mínimo, 200 pacientes, sendo 100 pacientes de cada onda.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas dos dados, com média (desvio padrão) para as variáveis numéricas e percentagens para variáveis categóricas. As variáveis numéricas dos pacientes da primeira e segunda ondas foram analisadas por meio do teste t para amostras independentes ou por meio do teste U de Mann-Whitney, de acordo com a natureza e distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste do chi-quadrado ou exato de Fischer, também de acordo com a natureza e distribuição dos dados. Para todos os testes estatísticos adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$. Para confirmar a relevância dos resultados, o tamanho de efeito foi mensurado por meio do Cohen *d*, considerando 0,00-0,49 como efeito pequeno, 0,50-0,79 como efeito médio e $\geq 0,80$ como efeito grande¹⁸.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software IBM SPSS versão 20.0 para Windows (IBM, New York, USA).

RESULTADOS

Diagrama dos participantes e características da amostra

Mil quatrocentos e cinquenta e três pacientes foram considerados elegíveis, porém, novecentos e quarenta e três foram excluídos

por terem sido admitidos em datas diferentes das estabelecidas nos critérios de exclusão do estudo. As características dos participantes são mostradas na figura 1 e na tabela 1.

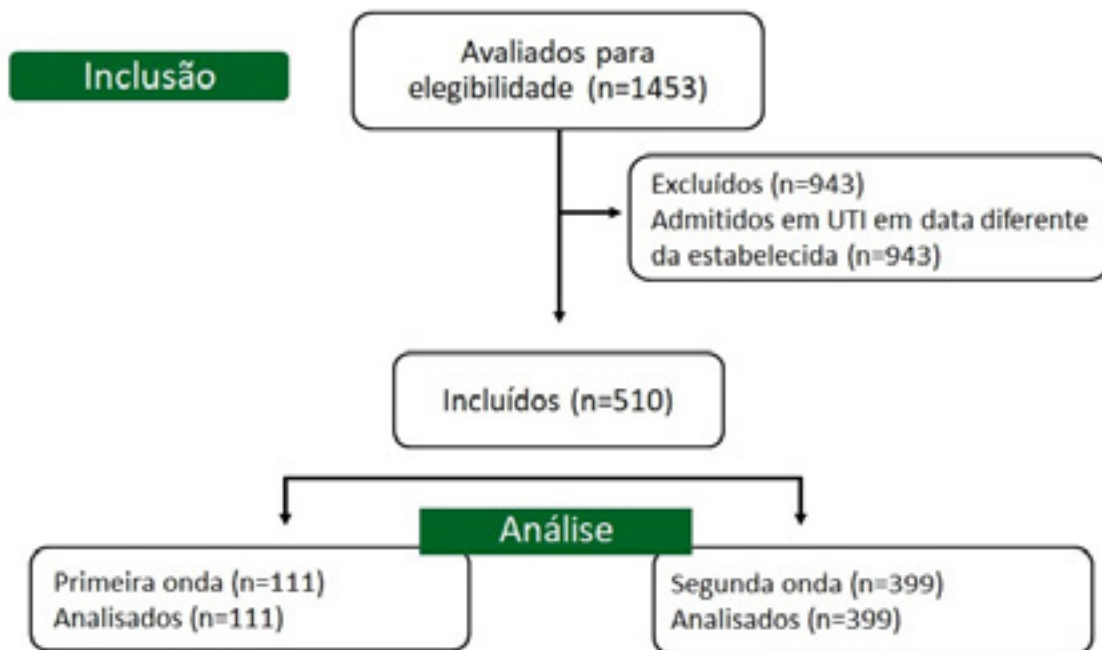


Figura 1 - Fluxograma de inclusão e alocação dos participantes

Tabela 1 - Características dos participantes e comparação, entre a primeira e a segunda onda, dos desfechos primário e secundários

Variável	Média (DP)	EP	Média (DP)	EP	IC 95%	P-valor	Cohen d
Idade (anos)	63,4 (13,2)	1,2	60,8 (10,8)	0,5	0,25; 5,06	<0,05	0,21
Feminino – n (%)	44 (39,6)		171 (42,8%)			0,54	
Masculino – n (%)	67 (60,4)		228 (57,2%)			0,54	
Óbitos – n (%)	52 (46,8)		228 (57,1%)			0,12	
Tempo de internação hospitalar (dias)	26,5 (18,1)	1,7	26,8 (18,4)	1,9	-4,19; 3,56	0,87	0,01
Tempo de internação em UTI (dias)	13,7 (10,7)	1,02	15,3 (16,1)	1,62	-4,80; 1,57	0,32	0,11
SAPS 3	68 (12,5)	1,18	68 (10,5)	0,5	-2,31; 2,33	0,99	0
SAPS 3 probabilidade de óbito	50,3 (20,2)	1,9	51,3 (18,9)	0,9	-5,09; 3,03	0,61	0,05
SOFA	7,4 (2,6)	0,25	7,8 (2,7)	0,13	-0,97; 0,18	0,18	0,15

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DP: desvio padrão; EP: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

Desfecho primário

Gravidade na admissão à UTI

Conforme descrito na tabela 1, com relação à gravidade dos casos de Covid-19 na admissão na UTI, não houve diferença significativa entre a primeira e a segunda onda para os escores SAPS 3 (primeira onda: 68 (12,5); segunda onda: 68 (10,5); IC 95%: -2,31; 2,33; p=0,99; effectsize: 0), SAPS

3 probabilidade de óbito (primeira onda: 50,3 (20,2); segunda onda: 51,3 (18,9); IC 95%: -5,09; 3,03; $p=0,61$; effectsize: 0,05) e SOFA (primeira onda: 7,4 (2,6); segunda onda: 7,8 (2,7); IC 95% -0,97; 0,18; $p=0,18$; effectsize: 0,15).

Desfechos secundários

Idade

Com relação à idade dos participantes, os indivíduos acometidos pela Covid-19 durante a segunda onda eram, em média, 2,6 anos mais jovens em relação aos acometidos durante a primeira onda (primeira onda: 63,4 anos (13,2); segunda onda: 60,8 anos (10,8); IC 95%: 0,25; 5,06; $p<0,05$; effectsize: 0,21). Os dados citados estão descritos na tabela 1.

Gênero

Não houve diferença significativa com relação aos gêneros dos acometidos pela COVID-19 durante a primeira onda (sexo feminino: 44; 39,6%, sexo masculino: 67; 60,4%) e a segunda onda (sexo feminino: 171; 42,8%, sexo masculino: 228; 57,2%; $p=0,54$). No entanto, proporcionalmente, o número de indivíduos acometidos do sexo feminino foi ligeiramente maior durante a segunda onda. Os dados citados estão descritos na tabela 1.

Óbitos

Conforme descrito na tabela 1, não houve diferença significativa com relação ao percentual de óbitos ocorrido na primeira e na segunda onda (primeira onda: 52 óbitos; 46,8%; segunda onda: 228 óbitos; 57,1%; $p=0,12$). No entanto, durante a segunda onda, o percentual de óbitos foi, aproximadamente, 11% maior.

Tempo de internação hospitalar e em UTI

A tabela 1 demonstra não haver diferença estatisticamente significante, entre as duas ondas, para os desfechos “tempo de internação hospitalar” (primeira onda: 26,5 dias (18,1); segunda onda: 26,8 dias (18,4); IC 95%: -4,19; 3,56; $p=0,87$) e “tempo de internação em UTI (primeira onda: 13,7 dias (10,7); segunda onda:

15,3 dias (16,1); IC 95%: -4,80; 1,57; $p=0,32$). No entanto, durante a segunda onda, o tempo de internação em UTI foi, em média, 1 dia maior.

DISCUSSÃO

O presente estudo é observacional do tipo caso-controle que tem o intuito de comparar a gravidade na admissão em UTI dos indivíduos acometidos pela Covid-19 durante a primeira e a segunda onda, no Brasil, bem como comparar os dados demográficos (idade e gênero), o percentual de óbito, o tempo de internação hospitalar e o tempo de internação em UTI desses indivíduos. Os principais achados foram: (1) não houve diferença significativa com relação à gravidade na admissão em UTI entre a primeira e a segunda onda; (2) não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao percentual de óbito, ao gênero, ao tempo de internação hospitalar e ao tempo de internação em UTI entre a primeira e a segunda onda; (3): os indivíduos admitidos em UTI durante a segunda onda eram significativamente mais jovens (média de 2,6 anos) em relação aos indivíduos admitidos em UTI durante a primeira onda.

O estudo demonstrou não haver diferença significativa, entre a primeira e a segunda onda, com relação à gravidade dos pacientes infectados pela Covid-19 no momento da admissão em UTI. Em média, ambos os grupos demonstraram grau de severidade similares, com escores em torno de 68 pontos para o SAPS 3 e 7,4 a 7,8 pontos para o SOFA. Estes resultados são similares aos achados de Lázaro APP et al.¹⁹, que demonstraram escores entre 52 e 76 pontos para ambas as ondas. Em comparação ao próprio serviço no qual o estudo foi realizado, o grau de severidade dos pacientes no momento da admissão na UTI durante a pandemia de COVID-19 foi, aproximadamente, 50% maior em relação ao do período pré-pandemia²⁰. Tais resultados se justificam pela característica da COVID-19, sendo esta uma doença inflamatória com

alta probabilidade de causar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ²¹⁻²³, especialmente em hipertensos. Na 12ª semana epidemiológica, o Brasil já apresentava um aumento de 20% em relação às 52 semanas do ano anterior, no número de internações por SRAG, sendo essa maioria ocasionada pelo SARS-CoV-2 ²³⁻²⁴. O fato de não se ter achado diferença, entre ambas as ondas, com relação à gravidade dos pacientes admitidos na UTI, no entanto, pode ser justificado pelas características do serviço durante a pandemia de Covid-19, que priorizou os pacientes mais graves, sedados e em ventilação mecânica, para serem admitidos na UTI, fatores que têm influência direta nos escores SAPS 3 e SOFA. Tal conduta não diferiu entre a primeira e a segunda onda.

Os achados do estudo demonstram uma mudança com relação à faixa etária dos acometidos pela Covid-19 entre a primeira onda e a segunda. Esta última gerou maior necessidade significativa de admissão em UTI de indivíduos mais jovens do que a primeira onda, em tamanho de efeito pequeno. Hipotetizamos que, tal achado, tem duas explicações factíveis. Primeiramente, durante a primeira onda que acometeu o Brasil em 2020, não havia vacinas disponíveis para a população em geral e, durante a segunda onda, boa parte da população idosa, acima de 60 anos, estava vacinada com ao menos 2 doses da vacina CoronaVac (Sinovac Biotech). Sua utilização se deu mediante a aprovação emergencial de uso a partir de 18 de janeiro de 2021 ²⁵⁻²⁶. Após 14 dias da aplicação das duas doses da vacina CoronaVac (Sinovac Biotech), esta mostrou-se eficaz em reduzir o percentual de internações em 77,6% para os indivíduos entre 70 e 74 anos, em 66,6% para os indivíduos entre 75-79 anos e 38,9% para os indivíduos acima de 80 anos ²⁷. Em segundo lugar, juntamente com o início da vacinação, durante a segunda onda da Covid-19, os

indivíduos que foram acometidos durante a onda anterior, apresentaram dois desfechos possíveis: óbito ou imunidade adquirida mediante o contato com o SARS-CoV-2 ²⁸, o que também poderia explicar uma população relativamente mais jovem acometida durante a segunda onda.

Com relação ao percentual de óbitos, não se encontrou diferença significativa entre as duas ondas da Covid-19. No entanto, observou-se um aumento de 11% no percentual de óbitos durante a segunda onda em relação à primeira. Tal achado vai de encontro ao observado pela Fiocruz, principal órgão responsável pelo monitoramento da evolução da Covid-19 no Brasil, que demonstrou uma taxa de mortalidade acentuada durante a segunda onda, principalmente em indivíduos idosos ²⁵. Isso pode ser explicado pelo fato deste estudo apresentar os dados de apenas um centro, portanto é uma amostra que não representa a realidade do país inteiro. Ainda, em comparação a outros centros do país, verificou-se taxa de mortalidade menor durante as duas ondas da Covid-19 ²⁹. A equipe de médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e técnicos de enfermagem do hospital no qual o estudo foi realizado manteve-se a mesma ao longo das duas ondas. Tal fato pode ter explicado não se ter observado um aumento tão acentuado na mortalidade durante a segunda onda, uma vez que a equipe se mostrou treinada e com a experiência obtida durante a primeira onda.

O tempo médio de internação hospitalar e de internação em UTI não diferiu significativamente entre ambas as ondas, fato que pode ser justificado pela gravidade dos pacientes admitidos e conduzidos na instituição também não ter diferido entre a primeira e a segunda onda. Por não ter havido diferença na gravidade dos pacientes admitidos em UTI entre as ondas e, por estes fatores estarem diretamente relacionados

com o tempo de internação hospitalar e em UTI, não houve diferença significativa para tais achados.

O presente estudo apresenta algumas limitações que merecem ser destacadas. Primeiramente, dados importantes como peso, altura e IMC não foram coletados e estes podem ter influenciado nos achados do estudo. Não se sabe se houve diferença nessas características entre as duas ondas e, se de fato, isso pode ter impactado na severidade

dos pacientes admitidos em UTI. Em segundo lugar, as comorbidades dos pacientes não foram relatadas neste estudo fazendo com que não se saiba se esses fatores diferiram entre a primeira e a segunda onda.

Novos estudos se fazem necessários para elucidar as diferenças clínicas entre as variantes e para melhorar a experiência do tratamento dos pacientes acometidos pela Covid-19 em um estado de pandemia ainda ativo até o presente momento.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou não haver diferença significativa com relação à gravidade na admissão em UTI, com relação ao percentual de óbito, ao gênero, ao tempo de internação hospitalar e ao tempo de internação

em unidade de terapia intensiva. Os indivíduos admitidos em UTI durante a segunda onda, no entanto, eram significativamente mais jovens (média de 2,6 anos) em relação aos indivíduos admitidos em UTI durante a primeira onda.

REFERÊNCIAS

1. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–51.
2. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: a Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molécules*. 2020;26(1):39.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19). WHO Health Emergency Dashboard [Internet]. [cited 2022 Ago 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
4. Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, Neel L, Shankar T, Patel S, et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants: a review of its mutations, its implications and vaccine efficacy. *Vaccines*. 2021;9(10):1–35.
5. Leung K, Shum MHH, Leung GM, Lam TTY, Wu JT. Early empirical assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom. *medRxiv*. 2020:1–11.
6. Makoni M. South Africa responds to new SARS-CoV-2 variant. *Lancet*. 2021;397(10271):267.
7. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. 2021;372(6544):815–21.
8. Singh DD, Parveen A, Yadav DK. SARS-CoV-2: Emergence of New Variants and Effectiveness of Vaccines. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:1–11.
9. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez SA, Zheng C, Hossain G. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol*. 2022;94(5):1825–32.
10. Brasil. Ministério da Saúde. COVID-19 no Brasil [Internet]. [cited 2022 Jul 12]. Available from: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html.
11. Brasil. FIOCRUZ. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. COVID-19 no Brasil [Internet]. [cited 2022 set 18]. Disponível em: <https://bigdata-covid19.iciet.fiocruz.br/>.

12. Brasil. Ministério da Saúde. FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. Filodinâmica do SARS-CoV-2 no Brasil. GISAID: linhagens do SARS-CoV-2 em circulação [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 18]. Disponível em: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/gisaid/>.
13. Tian D, Sun YH, Zhou JM, Ye Q. The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape. *J Med Virol*. 2021;94(3):847-57.
14. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-49.
15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki - ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20): 2191-94.
16. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1649-54.
17. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991; 100(6):1619-36. .
18. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2-18.
19. Lázaro AP, Albuquerque PL, Meneses GC, Zaranza MS, Batista AB, Aragão NL, et al. Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022; 0:1-9.
20. Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(1):20-31.
21. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;509:91-94.
22. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7): 834-47.
23. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320926899.
24. Niquini RP, Lana RM, Pacheco AG, Cruz OG, Coelho FC, Carvalho LM, et al. Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. *Cad. Saude Publica*. 2020;36(7):1-12.
25. Fiocruz. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. MonitoraCovid-19 [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 16]. Disponível em: <https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>.
26. São Paulo (Estado). Governo do Estado de São Paulo. Notícias Coronavírus [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 15]. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/noticias-coronavirus/estado-de-sao-paulo-inicia-vacinacao-contracovid-19/>.
27. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, De Paula RC, De Paula OF, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015.
28. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861-80.
29. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-silva MV, Nascimento IJ, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 Registry. *Int J Infect Dis*. 2021; 107:300-310.