

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

INGRED LOPES DA COSTA

FATORES DE RISCO PARA ÓBITO E TEMPO DE INTERNAÇÃO EM PACIENTES
COM COVID-19 EM USO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA: ESTUDO
DE COORTE RETROSPECTIVO

Ribeirão Preto

2023

INGRED LOPES DA COSTA

FATORES DE RISCO PARA ÓBITO E TEMPO DE INTERNAÇÃO EM PACIENTES
COM COVID-19 EM USO DE CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA: ESTUDO
DE COORTE RETROSPECTIVO

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem, pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica, metodológica e tecnológica do processo de cuidar.

Orientador: Fernanda Raphael Escobar Gimenes

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Costa, Ingrid Lopes Da

Fatores de risco para óbito e tempo de internação em pacientes com Covid-19 em uso de cloroquina e hidroxicloroquina: estudo de coorte retrospectivo. Ribeirão Preto, 2023.

92 p.: il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental. Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São de Paulo, 2019.

1. COVID-19. 2. Cloroquina. 3. Hidroxicloroquina. 4. Análise de sobrevida.

COSTA, Ingrid Lopes Da

Fatores de risco para óbito e tempo de internação em pacientes com COVID-19 em uso de cloroquina e hidroxicloroquina: estudo de coorte retrospectivo

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo **Allef**, pela paciência e companheirismo! Você sempre esteve ao meu lado, ainda que nas horas mais difíceis. Muitos foram os obstáculos e as lutas, mas vencemos cada um deles. Obrigada por estar sempre comigo!*

*À minha mãe **Rosilene**, grande guerreira, que em suas lutas constantes me ensinou a nunca desistir, mas a seguir em frente. Se hoje cheguei aonde cheguei, foi porque você me fez forte!*

*Aos meus **irmãos, padrasto, tios e tias**, que mesmo distantes, sempre me apoiaram e incentivaram.*

Gratidão por ter vocês ao meu lado!!!

Amo todos vocês.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, minha fortaleza e o meu porto seguro. Sem o seu auxílio, certamente haveria me perdido no decorrer desta árdua jornada. Suas palavras de conforto e consolação me mantiveram sempre em pé.

*À Prof.^a Dra. **Fernanda** Raphael Escobar Gimenes, pelos ensinamentos compartilhados durante esses dois anos, pela ajuda, apoio e por acreditar que podemos, sempre, ser cada dia melhores.*

*Aos demais **professores** do Mestrado, por contribuírem com a incorporação de conhecimentos específicos para realização deste estudo.*

*A todos os **alunos** da pós-graduação que contribuíram para a realização desse estudo.*

*À colega de estudo **Camila**, por ter compartilhado e me ajudado com os conhecimentos para realização deste estudo.*

*Às **equipes** das enfermarias de clínica médica do hospital Santa Casa de Vitória que colaboraram para que o estudo fosse realizado.*

Muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Não é o que você faz, mas quanto amor você dedica no que faz que realmente importa”.

(Madre Teresa de Calcutá)

RESUMO

COSTA, I. L. Fatores de risco para óbito e tempo de internação em pacientes com COVID-19 em uso de cloroquina e hidroxicloroquina: estudo de coorte retrospectivo. 2023. 92 p. Dissertação de Mestrado - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Objetivos: Comparar os desfechos clínicos e a sobrevivência de pacientes adultos com COVID-19 expostos e não expostos a tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva com dados coletados em um hospital de Vitória. Foram incluídos todos os pacientes de enfermarias e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de COVID-19, ou seja, com PCR positivo para a infecção, atendidos no hospital entre 26 de fevereiro a 31 de dezembro de 2020, e com registro de alta hospitalar por motivo de óbito ou não óbito. Aplicou-se a estatística descritiva (frequência absoluta e relativa) e teste do Qui-quadrado e Exato de Fisher para verificar associação entre as variáveis dependentes e independentes, considerando o índice de confiança (IC) de 95%. As variáveis contínuas foram analisadas por meio de medidas de tendência central (mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão). Para avaliar a existência de diferença nas médias com relação ao desfecho do tratamento medicamentoso para as variáveis contínuas, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Aplicou-se o método de Kaplan Meier para comparar o tempo de tratamento e demais variáveis independentes de interesse. Por fim, para analisar o tempo de internação até a ocorrência de óbito, utilizou-se o modelo de regressão de Cox com os respectivos riscos bruto e ajustado. As análises foram realizadas no programa R versão 4.1.2. e, em todas, considerado o nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95% (IC95%). **Resultados:** A amostra foi composta por 896 indivíduos; a maioria com idade média de 53,4 anos, do sexo feminino, etnia parda, casada, com ensino médio completo, não tabagista. O tempo médio de internação foi de 9,77 dias e 7,13 dias de tratamento medicamentoso para COVID-19. Cerca de 42,1% apresentaram mais de duas comorbidades e as mais prevalentes foram diabetes mellitus tipo 2 (45%), hipertensão arterial (44,9%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (14,6%). Durante a internação, 16,4% dos indivíduos precisaram de ventilação mecânica e 51,3% utilizaram cloroquina ou hidroxicloroquina durante a internação. Evoluíram para óbito 99 indivíduos. Ainda,

houve a utilização de mais de três medicamentos por 873 pessoas. Na análise bivariada, estiveram associados ao tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina a idade ($p=0,0045$), ventilação mecânica ($p=0,0010$), parada cardiorrespiratória ($p=0,0010$), hipoglicemia ($p=0,0310$), polifarmácia ($p=0,0010$) e número de comorbidades ($p=0,0010$). A taxa de ocorrência de óbitos em pessoas divorciadas (OR: 2,4904; $p=0,398$; IC 95% 0,9125-0,4438) e viúvas (OR: 1,9823; $p=0,0277$; IC 95% 0,6842-0,3108) foi maior do que em pessoas casadas. A taxa de ocorrência de óbito entre pessoas com escore qSOFA positivo foi 2,70 (OR: 2,7018; $p=0,0009$; IC 95% 0,9939-0,2981) vezes maior do que as com escore qSOFA negativo. Na análise de associação entre ventilação mecânica e demais variáveis independentes, entre os indivíduos que não faziam o uso da ventilação mecânica, os viúvos e os que apresentavam qSOFA positivo apresentaram mais chance de óbito. O índice de massa corporal (IMC) elevado apresentou-se como fator protetor, tido que a chance de óbito reduziu em 10,97% para cada aumento de 1 unidade no IMC entre os indivíduos em ventilação mecânica. Por fim, no modelo completo do ajuste de efeitos principais com base nos estratos de ventilação mecânica, para analisar a homogeneidade dos grupos, os resultados encontrados acerca do risco em divorciados, viúvos e qSOFA positivo permaneceram conforme análises anteriores.

Conclusão: dos 11% dos pacientes com COVID-19 que evoluíram para o óbito, 6,8% fizeram uso de cloroquina ou hidroxicloroquina. As taxas de sobrevivência apresentaram-se menores em pacientes indígenas, do sexo masculino, viúvos e que fizeram uso de ventilação mecânica. Ainda, o baixo IMC foi considerado fator de risco para a mortalidade em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, já o estado civil destacou-se como fator protetor em pessoas casadas.

Descritores: COVID-19. Cloroquina. Hidroxicloroquina. Análise de sobrevivência.

ABSTRACT

COSTA, I. L. Risk factors for death and length of stay in patients with COVID-19 using chloroquine and hydroxychloroquine: a retrospective cohort study. 2023. 92 p. Master's Dissertation – School of Nursing of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Ribeirao Preto, 2023.

Objectives: To compare clinical outcomes and survival of adult patients with COVID-19 exposed and not exposed to drug treatment with chloroquine and hydroxychloroquine. **Method:** This is a retrospective cohort study with data collected in a hospital in Vitória. All patients in wards and Intensive Care Units (ICU) aged 18 years or over, with a confirmed diagnosis of COVID-19, that is, with a positive PCR for the infection, treated at the hospital between February 26th and December 31, 2020, and with a record of hospital discharge due to death or non-death. Descriptive statistics (absolute and relative frequency) and the Chi-square test and Fisher's exact test were applied to verify the association between the outcome and independent variables, considering the confidence index (CI) of 95%. Continuous variables were analyzed using measures of central tendency (minimum, maximum, mean, median and standard deviation). To assess the existence of a difference in means in relation to the outcome of drug treatment for continuous variables, the non-parametric Mann-Whitney test was used. The Kaplan Meier method was applied to compare treatment time and other independent variables of interest. Finally, to analyze the length of hospital stay until death, the Cox regression model was used with the respective crude and adjusted risks. The analyzes were carried out using the R program version 4.1.2. and, in all cases, a significance level of 5% and a confidence interval of 95% (95% CI) were considered. **Results:** The sample consisted of 896 individuals; the majority with an average age of 53.4 years, female, mixed race, married, with completed high school, non-smokers. The average length of stay was 9.77 days and 7.13 days of drug treatment for COVID-19. Around 42.1% had more than two comorbidities and the most prevalent were type 2 diabetes mellitus (45%), hypertension (44.9%) and chronic obstructive pulmonary disease (14.6%). During hospitalization, 16.4% of individuals required mechanical ventilation and 51.3% used chloroquine or hydroxychloroquine during hospitalization. 99 individuals died. Furthermore, more than three medications were used by 873 people. In the bivariate analysis, age ($p=0.0045$), mechanical

ventilation ($p=0.0010$), cardiorespiratory arrest ($p=0.0010$), hypoglycemia ($p=0.0310$) were associated with treatment with chloroquine or hydroxychloroquine, polypharmacy ($p=0.0010$) and number of comorbidities ($p=0.0010$). The rate of death in divorced people (OR: 2.4904; $p=0.398$; 95% CI 0.9125-0.4438) and widows (OR: 1.9823; $p=0.0277$; 95% CI 0.6842-0.3108) was higher than in married people. The rate of death among people with a positive qSOFA score was 2.70 (OR: 2.7018; $p=0.0009$; 95% CI 0.9939-0.2981) times higher than those with a negative qSOFA score. In the analysis of the association between mechanical ventilation and other independent variables, among individuals who did not use mechanical ventilation, widowers and those with a positive qSOFA were more likely to die. High BMI was a protective factor, as the chance of death reduced by 10.97% for each increase of 1 unit in BMI among individuals on mechanical ventilation. Finally, in the complete main effects adjustment model based on the mechanical ventilation strata, to analyze the homogeneity of the groups, the results found regarding the risk in divorced, widowed and positive qSOFA remained in line with previous analyses. **Conclusion:** The results demonstrate that the use of chloroquine and hydroxychloroquine by patients with COVID-19 may be related to the occurrence of deaths and did not reduce the chance of mechanical ventilation. Survival rates were lower in indigenous, male, widowed patients who used mechanical ventilation and drug treatment with chloroquine or hydroxychloroquine. Furthermore, the results indicate that chloroquine/hydroxychloroquine are not beneficial in the treatment of COVID-19, however, further studies are necessary.

Descriptors: COVID-19. Chloroquine. Hydroxychloroquine. Survival analysis.

RESUMEN

COSTA, I. L. Factores de riesgo de muerte y duración de la estancia en pacientes con COVID-19 que usan cloroquina e hidroxiclороquina: un estudio de cohorte retrospectivo. 2023. 92 p. Disertación de Maestría – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Objetivos: Comparar los resultados clínicos y la supervivencia de pacientes adultos con COVID-19 expuestos y no expuestos al tratamiento farmacológico con cloroquina e hidroxiclороquina. **Método:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo con datos recogidos en un hospital de Vitória. Todos los pacientes ingresados en salas y Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de 18 años o más, con diagnóstico confirmado de COVID-19, es decir, con PCR positiva a la infección, atendidos en el hospital entre el 26 de febrero y el 31 de diciembre de 2020, y con registro de alta hospitalaria por fallecimiento o no fallecimiento. Se aplicó estadística descriptiva (frecuencia absoluta y relativa) y la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para verificar la asociación entre el resultado y las variables independientes, considerando el índice de confianza (IC) del 95%. Las variables continuas se analizaron mediante medidas de tendencia central (mínimo, máximo, media, mediana y desviación estándar). Para evaluar la existencia de diferencia de medias en relación al resultado del tratamiento farmacológico para variables continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se aplicó el método de Kaplan Meier para comparar el tiempo de tratamiento y otras variables independientes de interés. Finalmente, para analizar el tiempo de estancia hospitalaria hasta el fallecimiento se utilizó el modelo de regresión de Cox con los respectivos riesgos crudos y ajustados. Los análisis se realizaron utilizando el programa R versión 4.1.2. y, en todos los casos, se consideró un nivel de significancia del 5% y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). **Resultados:** La muestra estuvo compuesta por 896 individuos; la mayoría con edad promedio de 53.4 años, del sexo femenino, mestizo, casados, con bachillerato completo, no fumadores. La estancia media fue de 9,77 días y el tratamiento farmacológico por COVID-19 de 7,13 días. Alrededor del 42,1% tenía más de dos comorbilidades y las más prevalentes fueron diabetes mellitus tipo 2 (45%), hipertensión (44,9%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14,6%). Durante la hospitalización, el 16,4% de los individuos requirió ventilación mecánica y el 51,3% utilizó cloroquina o hidroxiclороquina durante

la hospitalización. Murieron 99 personas. Además, 873 personas utilizaron más de tres medicamentos. En el análisis bivariado, la edad ($p=0,0045$), la ventilación mecánica ($p=0,0010$), el paro cardiorrespiratorio ($p=0,0010$), la hipoglucemia ($p=0,0310$) se asociaron al tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina. , polifarmacia ($p=0,0010$) y número de comorbilidades ($p=0,0010$). La tasa de mortalidad en personas divorciadas (OR: 2,4904; $p=0,398$; IC 95% 0,9125-0,4438) y viudas (OR: 1,9823; $p=0,0277$; IC 95% 0,6842-0,3108) fue mayor que en personas casadas. La tasa de muerte entre las personas con una puntuación qSOFA positiva fue 2,70 (OR: 2,7018; $p=0,0009$; IC del 95%: 0,9939-0,2981) veces mayor que la de aquellas con una puntuación qSOFA negativa. En el análisis de la asociación entre la ventilación mecánica y otras variables independientes, entre las personas que no utilizaron ventilación mecánica, los viudos y aquellos con un qSOFA positivo tenían más probabilidades de morir. Un IMC alto fue un factor protector, ya que la probabilidad de muerte se redujo en un 10,97% por cada aumento de 1 unidad en el IMC entre las personas con ventilación mecánica. Finalmente, en el modelo completo de ajuste de efectos principales basado en los estratos de ventilación mecánica, para analizar la homogeneidad de los grupos, los resultados encontrados respecto al riesgo en divorciados, viudos y qSOFA positivos se mantuvieron en línea con análisis previos. **Conclusión:** Los resultados demuestran que el uso de cloroquina e hidroxicloroquina por pacientes con COVID-19 puede estar relacionado con la aparición de muertes y no redujo la posibilidad de ventilación mecánica. Las tasas de supervivencia fueron menores en pacientes indígenas, varones y viudos que utilizaron ventilación mecánica y tratamiento farmacológico con cloroquina o hidroxicloroquina. Además, los resultados indican que la cloroquina/hidroxicloroquina no son beneficiosas en el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, son necesarios más estudios.

Descriptor: COVID-19. cloroquina. Hidroxicloroquina. Análisis de supervivencia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização demográfica dos pacientes adultos com COVID-19 internados no hospital (N=896). Espírito Santo. Brasil, 2023.	39
Tabela 2 –	Principais comorbidades identificadas nos pacientes internados com COVID-19 (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.	40
Tabela 3 –	Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes adultos com COVID-19 (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.	41
Tabela 4 –	Distribuição das variáveis numéricas dos pacientes adultos com COVID-19 (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.	42
Tabela 5 –	Frequência de distribuição das classes dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento de COVID-19 (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.	43
Tabela 6 –	Associação entre tratamento e variáveis independentes categóricas. Espírito Santo, Brasil, 2023.	44
Tabela 7 -	Associação entre tratamento e variáveis independentes numéricas. Espírito Santo, Brasil, 2023.	45
Tabela 8 -	Ajuste dos efeitos principais entre tratamento e ventilação mecânica. Espírito Santo, Brasil, 2023.	45
Tabela 9 -	Ajuste dos efeitos principais entre a interação do tratamento e ventilação mecânica. Espírito Santo, Brasil, 2023.	45
Tabela 10 -	Ajuste dos efeitos principais em modelo de risco proporcional completo entre mortalidade e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.	46
Tabela 11 -	Teste de risco proporcional.	47

Tabela 12 -	Modelo completo de ajuste de efeitos principais no estrato ausência na utilização de ventilação mecânica e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.	49
Tabela 13 -	Modelo completo de ajuste de efeitos principais no estrato utilização de ventilação mecânica e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.	50
Tabela 14 -	Modelo completo estratificado com base nos estratos de ventilação mecânica. Espírito Santo, Brasil, 2023.	51
Tabela 15 -	Teste de risco proporcional por estratos.	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma do estudo de coorte.	30
Figura 2	Fluxograma de seleção dos participantes	35
Figura 3	Comparação do tempo de internação até a ocorrência do óbito com relação as variáveis de interesse. Espírito Santo, Brasil, 2023.	37
Figura 3	Teste de risco proporcional. Gráficos resíduos de <i>Schoenfeld</i> modelo completo.	48
Figura 4	Teste de risco proporcional por estratos. Gráficos resíduos de <i>Schoenfeld</i> modelo completo.	53

LISTA DE SIGLAS

CID	Código Internacional de Doenças
COVID-19	<i>Coronavírus Disease 2019</i>
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECG	Eletrocardiograma
ES	Espírito Santo
EUA	Estados Unidos da América
IMC	Índice de Massa Corporal
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO.....	18
1	INTRODUÇÃO.....	21
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Geral.....	26
2.2	Específicos.....	26
3	MÉTODO.....	28
3.1	Delineamento.....	29
3.2	Local de estudo.....	29
3.3	Participantes.....	29
3.4	Coleta de dados.....	31
3.5	Desfechos.....	32
3.6	Análise dos dados.....	32
3.7	Aspectos éticos.....	35
4	RESULTADOS.....	36
5	DISCUSSÃO.....	56
5.1	Perfil demográfico, clínico e terapêutico dos pacientes com COVID-19.....	57
5.2	Análise de associação entre os desfechos primários em pacientes com COVID-19.....	58
6	CONCLUSÃO.....	66
7	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICES E ANEXOS.....	78

Apresentação

No ano de 2013, participei do processo seletivo de Bolsa Filantrópica do Centro Universitário UniSales. Fui aprovada em 2º lugar e iniciei minha jornada em Enfermagem, graduando-me no ano de 2017.

Em fevereiro de 2018, ingressei no mercado de trabalho como Enfermeira Assistencial. Atuei no âmbito hospitalar na área de oncologia dos setores privado e filantrópico de uma instituição de saúde localizada na região da Grande Vitória no estado do Espírito Santo. Durante a minha trajetória profissional, especializei-me em Enfermagem Oncológica, uma das minhas grandes paixões.

Em agosto do mesmo ano, também tive a oportunidade de me formar em Recursos Humanos para a Enfermagem de nível técnico e esta experiência despertou o amor pela carreira acadêmica.

Ao longo dos anos, participei de diversos cursos on-line e presenciais, além de congressos, seminários e palestras relacionadas ao tema. Em 2020, preparei-me para participar do processo seletivo do Programa de Pós-Graduação - Mestrado em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob a orientação da Prof.^a Dra. Fernanda Raphael Escobar Gimenes.

Sempre tive o desejo de estudar e me atualizar para meu aperfeiçoamento enquanto pessoa e profissional. Coursar o Mestrado sempre foi um sonho, porém, conciliar a vida profissional com a acadêmica sempre representou um desafio. Hoje, realizo e vivo esse sonho, após dois anos de muito estudo, disciplina e determinação. Enfrentei várias dificuldades durante toda minha trajetória, mas foram essenciais para o meu crescimento e, ao mesmo tempo, me fortaleceram e contribuíram para que eu chegasse até aqui.

No final de 2019, uma doença respiratória aguda ocasionada por um novo coronavírus foi identificada como causa de uma epidemia em Wuhan, capital da província de Hubei, China (LI et al., 2020). Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou essa doença como Pandemia do Coronavírus-19, publicamente conhecida como *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), devido ao aumento do número de casos fora da China e de países afetados pela doença (WHO, 2020).

No mundo, até meados de abril de 2023, foram confirmados 763.740.140 casos de COVID-19 e 6.908.554 óbitos (WHO, 2023). A maior incidência está no continente americano, seguido da Europa, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia, Pacífico Ocidental e África (WHO, 2023). Até março de 2023, o Brasil foi considerado o segundo país do mundo com maior número de casos confirmados da doença; até 19 de abril de 2023, foram 37.358.092 casos confirmados e 700.811 mortes (BRASIL, 2023a; WHO, 2023). No estado do Espírito Santo foram registrados, de janeiro de 2020 a março de 2023, 1.325.522 casos confirmados de COVID-19 e 15.047 mortes, ocupando o 7º lugar do país (BRASIL, 2023a).

A COVID-19 é caracterizada por infecções assintomáticas que podem evoluir para quadros respiratórios graves (RICHARDSON et al., 2020). No entanto, há evidência de sintomas gastrointestinais, sugerindo que alguns pacientes com infecção por SARS-CoV-2 têm RNA viral ou infeccioso presente nas fezes, sinalizando transmissão fecal-oral (XU et al., 2020). Os sintomas mais comuns incluem tosse, febre, coriza, dor de garganta e dispneia, e o modo de transmissão ocorre de uma pessoa contaminada para a outra, ou por contato próximo, por meio de gotículas de saliva, espirros, acessos de tosse, ou por superfícies contaminadas (RICHARDSON et al., 2020).

Um problema paralelo vivenciado na China, no Brasil e em outros países diz respeito à escassez de evidências para o tratamento da doença. Atualmente, as recomendações estão direcionadas para a gravidade dos sintomas. Pacientes com sintomas leves devem permanecer em isolamento domiciliar e realizar o tratamento sintomático por meio do uso de medicamentos e da monitorização clínica. Já os pacientes com sintomas graves devem ser internados em serviços de saúde (BRASIL, 2020c).

O vírus da COVID-19 foi rapidamente isolado e sequenciado e hoje existem medicamentos pré-qualificados pela OMS, por meio da análise de qualidade,

segurança e eficácia, para prevenir e tratar a doença (OPAS, 2022). Em adultos com síndrome respiratória aguda grave e ventilados mecanicamente, sugere-se o uso de corticosteroides sistêmicos e antimicrobianos/antibacterianos (LANSBURY et al., 2019; SIEMIENIUK et al., 2015); para pacientes com febre, paracetamol ou acetaminofeno (JANZ et al., 2015; HONARMAND et al., 2012) e o uso de lopinavir/ritonavir não é recomendado na rotina (CAO et al., 2020). Destaca-se que todas essas recomendações apresentam baixo nível de evidência. Ainda, o uso de cloroquina e hidroxicloroquina, em adultos com COVID-19, é controverso e é objeto de discussões e críticas (COHEN; NIGAM, 2020; MEHRA et al., 2020; WHO, 2020).

A cloroquina e seu metabólito, a hidroxicloroquina, são agentes antimaláricos que demonstraram efeitos antivirais no SARS-CoV e SARS-CoV-2 *in vitro* (YAO et al., 2020; WANG et al., 2020a; VINCENT et al., 2005). Estudos prévios também demonstraram efeitos inibitórios da cloroquina para vários vírus de RNA *in vitro*. Entretanto, um ensaio clínico randomizado revelou que esses medicamentos, quando utilizados no tratamento de infecções pelos vírus da dengue e Chikungunya e na profilaxia da influenza, falharam em demonstrar benefícios clínicos ou antivirais (TOURET; LAMBALLERIE, 2020).

No Brasil, assim como em outros países, esses medicamentos foram utilizados precocemente no início do tratamento de pacientes com COVID-19, apesar de nenhuma evidência conclusiva de seu benefício (MEHRA et al., 2020).

Em 20 de maio de 2020, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro divulgou diretrizes para o tratamento precoce de pacientes com COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina no Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com o próprio Ministério, o objetivo era ampliar o acesso de pacientes com COVID-19 ao tratamento medicamentoso nos primeiros dias de sintomas da doença (BRASIL, 2020b). Todavia, em 22 de maio de 2020, o Conselho Nacional de Saúde (2020) recomendou a suspensão imediata dessas orientações pela falta de evidências científicas robustas que possibilitassem a indicação de terapia farmacológica específica e por estarem embasadas em referências de estudos já criticados pela comunidade científica. Destaca-se que a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (2020) também não recomenda o uso rotineiro desses medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19.

Em 2020, a hidroxicloroquina foi aprovada para uso nos Estados Unidos da América (EUA) com base em resultados provenientes de um estudo francês

conduzido com 20 pacientes com COVID-19 (WHO, 2020). Segundo os pesquisadores, a hidroxicloroquina foi associada à redução ou ao desaparecimento da carga viral nos pacientes com COVID-19 e seu efeito foi potencializado quando combinado com a azitromicina (GAUTRET et al., 2020). Entretanto, em 3 de abril de 2020, os autores responsáveis pelo estudo emitiram declaração afirmando falhas metodológicas que poderiam ter comprometido os resultados e recomendaram remover o artigo de circulação e a não o citar como referência (COHEN; NIGAM, 2020).

Ademais, um recente estudo envolvendo dados de 96.032 pacientes com COVID-19 recém diagnosticada, provenientes de 671 hospitais de seis continentes, revelou que ambos os medicamentos, cloroquina e hidroxicloroquina, foram associados à diminuição da sobrevida intra-hospitalar e ao aumento da frequência de arritmias cardíacas quando utilizados isoladamente ou em associação com um macrolídeo (MEHRA et al., 2020). A partir desse estudo, em 25 de maio de 2020, a OMS suspendeu as pesquisas com a cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 até que os resultados fossem avaliados. Posteriormente, em 3 de junho de 2020, a OMS publicou nota informando a retomada dos testes com hidroxicloroquina e cloroquina, uma vez que, após revisão dos dados, verificou-se que a mortalidade entre os pacientes em tratamento com esses medicamentos não foi aumentada (WHO, 2020).

A cloroquina e a hidroxicloroquina podem resultar em eventos adversos que incluem distúrbios de visão, irritação gastrointestinal, alterações neurológicas e cardiovasculares, dentre as quais, o aumento do intervalo QT (MENEZES; SANCHER; CHEQUER, 2020). Destaca-se que, no Brasil, a maioria dos estudos (MELO, et al., 2021) focou na associação entre o tratamento medicamentoso com cloroquina ou hidroxicloroquina nas alterações cardíacas, sendo limitados os estudos nacionais voltados para a identificação de outros eventos adversos associados a essas terapias em pacientes com COVID-19. Tendo em vista as lacunas ainda existentes e as discussões acerca da eficácia desses tratamentos e que, em Vitória no Espírito Santo (ES), tais medicamentos foram incluídos em protocolos assistenciais no período da pandemia (BRASIL, 2020c), o presente estudo se faz necessário e foi proposto para responder à seguinte pergunta: a cloroquina e a hidroxicloroquina melhoram os desfechos clínicos e a sobrevida de pacientes com COVID-19?

Embora os ensaios clínicos duplo-cegos randomizados sejam os desenhos de estudo ideais, em razão da necessidade urgente de responder à pandemia da COVID-19, no ES, Brasil, foi proposto um estudo de coorte retrospectivo.

2 Objetivos

2.1 GERAIS

1. Comparar os desfechos clínicos de pacientes adultos com COVID-19 expostos e não expostos ao tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina.
2. Analisar a taxa de sobrevivência dos pacientes com COVID-19 internados no hospital do estudo.

2.2 ESPECÍFICOS

1. Descrever o perfil demográfico, clínico e terapêutico dos pacientes com COVID-19;
2. Analisar associações entre os desfechos clínicos dos pacientes com COVID-19 expostos e não expostos ao tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina;
3. Identificar a necessidade de ventilação mecânica nos pacientes com COVID-19 tratados e não tratados com cloroquina e hidroxicloroquina.

3.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. O estudo de coorte é definido como uma forma de pesquisa observacional, longitudinal e analítica onde os indivíduos são selecionados segundo a sua exposição (grupo exposto e grupo não exposto) (WANG; KATTAN, 2020).

O estudo retrospectivo é aquele em que todas as informações sobre a exposição e o desfecho já ocorreram antes do início do estudo (HULLEY et al., 2007). O método foi proposto para esta pesquisa porque, segundo Oliveira, Vellarde e de Sá (2015), os estudos de coorte podem ser uma ferramenta importante para estudar os riscos e benefícios de determinado medicamento. Ademais, este tipo de delineamento permite avaliar a sobrevida e os efeitos indesejados de medicamentos já aprovados para uso. Destaca-se que este estudo foi descrito de acordo com a diretriz *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (STROBE STATEMENT, 2014) (APÊNDICE A).

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Trata-se de um hospital geral, de caráter filantrópico, que agrega atividades de ensino, pesquisa e assistência. Está localizado na cidade de Vitória, capital do Espírito Santo. A instituição possui um total de 209 leitos, sendo 165 destinados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e 44 destinados ao Convênio Particular (SANTA CASA DE VITÓRIA, 2020).

O hospital possui sistema de prontuário eletrônico do paciente que é operacionalizado pelo sistema de gestão hospitalar Soul MV®. Logo, o sistema reúne, em um único local, as informações clínicas e assistenciais de todos os atendimentos, incluindo as prescrições médicas.

3.3 PARTICIPANTES

Foram incluídos neste estudo, todos os pacientes de enfermarias e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de COVID-19, ou seja, com PCR positivo para a infecção, atendidos no

hospital entre 26 de fevereiro a 31 de dezembro de 2020, com registro de alta hospitalar por motivo de óbito ou não óbito.

O SARS-CoV-2 foi definido como resultado positivo para a presença de RNA viral na amostra de *swab* nasal ou faríngeo. A COVID-19 é diagnosticada, no local do estudo, com base nas orientações da OMS (2020). Destaca-se que apenas um teste positivo foi necessário para a inclusão do paciente na pesquisa (MEHRA et al., 2020). A coorte iniciou no mês de fevereiro porque foi o período do primeiro caso confirmado de COVID-19 no hospital.

Foram excluídos os pacientes que iniciaram tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina após 48 horas do diagnóstico de COVID-19, os que o tratamento foi iniciado durante ventilação mecânica e os que receberam terapia com remdesivir. Estes critérios de exclusão foram necessários para evitar a inclusão de pacientes que tiveram o tratamento iniciado em momentos distintos durante o curso da doença e para excluir indivíduos que iniciaram o tratamento durante a fase crítica da doença, o que poderia impactar a interpretação dos resultados (MEHRA et al., 2020). Os pacientes foram identificados a partir dos registros de admissão e alta e divididos em dois grupos: pacientes com COVID-19 expostos ao tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina e pacientes com COVID-19 não expostos aos medicamentos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do estudo de coorte.



Fonte: adaptado de MOTA (2014).

3.4 COLETA DE DADOS

Os dados de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, internados no período de 26 de fevereiro a 31 de dezembro de 2020, foram disponibilizados em planilhas do Excel pelo Serviço de Tecnologia de Informação (STI) do hospital e organizados com auxílio de um formulário para coleta de dados (APÊNDICE B).

Baseado em pesquisa prévia (MEHRA et al., 2020), obteve-se as seguintes variáveis:

- *Demográficas*: data de admissão; data de nascimento; estado de origem; sexo; etnia; estado civil; escolaridade; profissão / ocupação.
- *Clínicas*: diagnóstico médico principal, segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10); Índice de Massa Corporal (IMC); comorbidades associadas, segundo o CID-10, tais como doença cardiovascular (incluindo doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e história de arritmia cardíaca); história atual ou pregressa de tabagismo; hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); presença de condições que podem predispor o indivíduo à imunossupressão, como uso de corticoides, doença imunológica pré-existente e uso atual de quimioterapia para tratamento de câncer; necessidade de ventilação mecânica durante a internação e escore SOFA simplificado (em inglês, *quick Sequential Organ Failure Assessment* - qSOFA) (SEYMOUR et al., 2016).

O qSOFA é uma ferramenta utilizada à beira leito para triar pacientes adultos com maior probabilidade de desfechos clínicos desfavoráveis, caso apresentem infecção. O escore é positivo quando o paciente apresenta pelo menos dois dos critérios clínicos a seguir: frequência respiratória > 22 incursões por minuto, alteração do nível de consciência (escore obtido por meio da Escala de Coma de Glasgow) ou pressão arterial sistólica < 100 mmHg (SEYMOUR et al., 2016).

- *Terapêuticas*: medicamentos em uso no decorrer da internação (nome, dose, via e frequência de administração); data de início do uso de cloroquina ou hidroxicloroquina.

Outrossim, no presente estudo, polifarmácia foi definida como o uso rotineiro e concomitante de quatro ou mais medicamentos por um paciente (OMS, 2017).

- Data da alta.
- Desfecho da alta: óbito / não óbito.

Os eventos adversos foram identificados no prontuário eletrônico do paciente, a partir do registro de Parada Cardiorrespiratória (PCR) e achados anormais do Eletrocardiograma (ECG), como prolongamento do intervalo QT e presença de arritmias, além da existência de informações sobre diarreia e hipoglicemia.

Ademais, as causas do óbito foram codificadas segundo a CID-10. Os dados disponibilizados pelo STI foram armazenados em computador protegido por senha, de modo que somente a pesquisadora e sua orientadora tiveram acesso.

3.5 DESFECHOS

Os **desfechos primários** de interesse foram: taxa de óbito intra-hospitalar e tempo de internação. Os **desfechos secundários** foram a ocorrência de PCR e achados do ECG anormais (arritmia ou prolongamento do intervalo QT). Outros eventos adversos de interesse foram diarreia e hipoglicemia durante o tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

O tempo zero da coorte (T₀) foi a data da admissão do paciente com diagnóstico de COVID-19 e o tempo de seguimento (ΔT) foi o tempo decorrido da internação até o desfecho (alta/óbito).

Para a análise das variáveis qualitativas, utilizou-se frequências absolutas e relativas, enquanto as variáveis contínuas foram analisadas por meio de medidas de tendência central (mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão) ou intervalos interquartis.

Para avaliar a existência de associação entre as variáveis independentes: Sexo (Masculino, Feminino), Etnia (Branca, Negra, Parda), Estado Civil (Casado(a), Divorciada(a), Solteiro(a), Viúvo(a)), IMC (Kg/m²), Número de comorbidades (0, 1, 2+), Uso de Ventilação Mecânica (Sim, Não), Diarreia (Sim, Não), Hipoglicemia (Sim, Não), PCR (Sim, Não), Escore q-SOFA (Positivo, Negativo), e Polifarmácia (Sim, Não) com o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina (Sim, Não), utilizou-se os testes Exato de Fisher e Qui-Quadrado de Pearson (AGRESTI, 2007). Para avaliar a existência de

diferenças nas médias em relação ao uso dos medicamentos e as variáveis Idade e IMC, usou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

Para efetuar a comparação do tempo de internação até a ocorrência do óbito em relação às variáveis: Sexo (Feminino, Masculino), Etnia (Branca, Negra, Parda, Indígena), Estado civil (Casado, Separado, Divorciado, Viúvo), Ventilação mecânica (Sim, Não), Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina (Sim, Não), Diarreia (Sim, Não), Hipoglicemia (Sim, Não), PCR (Sim, Não), Escore q-SOFA (Positivo, Negativo), Polifarmácia (Sim, Não) e Comorbidades (0, 1, 2+), fez-se o teste de Peto-Peto (PETO-PETO, 1972).

Por fim, para analisar o tempo de internação até a ocorrência de óbito, aplicou-se o modelo de regressão de Cox (COX, 1972), o qual permite a análise de dados provenientes de estudos de tempos de vida em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, ajustado por covariáveis (COLOSIMO, 2006). O modelo é definido como:

$$\lambda(x) = \lambda_0(t)g(x'\beta) \quad (1)$$

Em que $g(x'\beta)$ é uma função paramétrica não negativa que deve ser especificada, tal que $g(0) = 1$ e $\lambda_0(t)$ é uma função não-paramétrica e não negativa que não é especificada. Ele é conhecido como função de taxa de falha de base, pois $\lambda(x) = \lambda_0(t)$ quando $x = 0$. A componente $g(x'\beta)$ é usualmente escrita como:

$$g(x'\beta) = \exp(x'\beta) = \exp(x_1\beta_1 + \dots + x_p\beta_p) \quad (2)$$

Em que β é o vetor de parâmetros associados às covariáveis. Este modelo também é denominado modelo de taxas proporcionais, pois a razão de taxas de falhas proporcionais de dois indivíduos diferentes é constante no tempo.

Para avaliar a suposição de taxas proporcionais no modelo de Cox, efetuou-se a análise dos resíduos de Schoenfeld (1982), os quais consistem em uma técnica gráfica na qual tem-se no eixo "x" a respectiva informação de tempo do i-ésimo indivíduo e no eixo "y" o respectivo valor do resíduo de Schoenfeld do i-ésimo indivíduo. Se a suposição de taxa de falhas proporcionais é válida, então os valores do gráfico devem seguir uma linha horizontal (GRAMBSCH; THERNEAU, 1994).

Um teste para avaliar a hipótese global de proporcionalidade das taxas de falha sobre todas as covariáveis do modelo pode ser realizado utilizando-se a estatística do teste:

$$T = \frac{(g - \underline{g})' S^* I S^{*'} (g - \underline{g})}{d \sum_k (g_k - \underline{g})^2} \quad (3)$$

Onde $g = g(t)$, I é a matriz de informação observada, d é o número de falhas e $S^* = dRI^{-1}$, sendo R a matriz $d \times p$ dos resíduos de Schoenfeld não observados. Sob a hipótese nula de proporcionalidade das taxas de falha, T tem aproximadamente uma distribuição Qui-Quadrado com p graus de liberdade (COLOSIMO, 2006).

Adicionalmente, a hipótese de proporcionalidade pode ser avaliada para cada uma das covariáveis. O teste para a q -ésima covariável ($q = 1, \dots, p$) é dado por:

$$T_q = \frac{d(\sum_k (g - \underline{g})_{sqk}^*)^2}{I_q^{-1} \sum_k (g_k - \underline{g})^2} \quad (4)$$

Em que I_q^{-1} é o q -ésimo elemento da diagonal do inverso da matriz de informação observada. Sob a hipótese nula de proporcionalidade das taxas de falha, T_q tem aproximadamente uma distribuição Qui-Quadrado com 1 grau de liberdade.

Em caso de rejeição da hipótese nula de proporcionalidade das taxas de falha, a solução a ser adotada consiste na estratificação dos dados e avaliar se, dentro de cada estrato, a validade da hipótese nula. A análise estratificada consiste em efetuar os procedimentos (1)-(4) para cada um dos estratos. A equação do modelo para cada estrato é dada por:

$$\lambda(x_{ij}) = \lambda_{0j}(t) g(x_{ij}' \beta) \quad (5)$$

Onde $j = 1, \dots, m$ e $i = 1, \dots, n_j$ onde n_j representa o número de observações no j -ésimo estrato e $\lambda_{01}(t), \dots, \lambda_{0m}(t)$ as respectivas funções de taxas de falhas de base de cada estrato.

Da mesma forma que no modelo geral, a função de verossimilhança parcial também é construída para cada um dos estratos e a estimação do vetor β é baseada na soma dos logaritmos da função de verossimilhanças parciais, conforme a seguir:

$$l(\beta) = l(\beta_1) + \dots + l(\beta_m) \quad (6)$$

Com $l(\beta_j) = \log(L(\beta_j))$ obtida usando-se somente os dados dos indivíduos do j -ésimo estrato (PRENTICE, 2002). O modelo de Cox estratificado assume as covariáveis que atuam de modo similar na função de taxa de falha de base de cada estrato, ou seja, β é assumido ser comum para todos os estratos. A suposição pode ser avaliada pelo teste da Razão de Verossimilhanças, conforme a seguir:

$$TRV = -2[l(\hat{\beta}) - \sum_{j=1}^m l(\hat{\beta}_j)] \quad (7)$$

Onde $l(\hat{\beta})$ é a função de logaritmo da função de verossimilhança parcial sob o modelo que assume β 's comuns em cada estrato e $\sum_{j=1}^m l(\hat{\beta}_j)$ o logaritmo da função de verossimilhança parcial sob o modelo que assume β 's distintos em cada estrato. Sob H_0 , a estatística segue uma distribuição com $(m - 1) \cdot p$ graus de liberdade, em que m é o número de estratos e p é a dimensão do vetor β .

Para a realização das análises, considerou-se o nível de significância de 5% e o uso do programa R (R Core Team, 2021) versão 4.1.2, além dos pacotes do R *survivor* (THERNEAU, 2021) e *survminer* (KASSAMBARA; KOSINSKI; BIECEK, 2021).

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP-USP), conforme previsto na Resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde que aborda a ética em pesquisa com seres humanos (CAEE: 40876320.7.000.5393) (ANEXO 1). Tendo em vista que foram utilizados dados de fonte secundária, solicitou-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2).

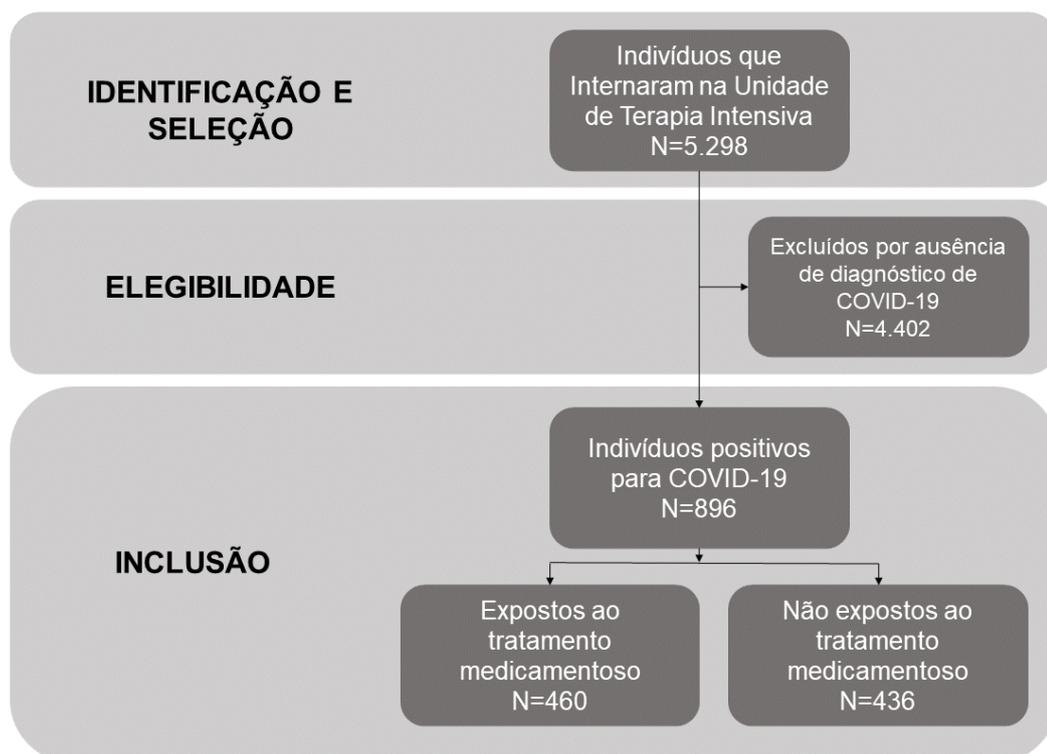
Os riscos incluíram a divulgação de dados confidenciais e de segurança dos prontuários. Entretanto, esses riscos foram manejados da seguinte maneira: as planilhas em Excel disponibilizadas pelo STI do hospital foram armazenadas em computador protegido por senha, de modo que somente a pesquisadora e sua orientadora tiveram acesso aos arquivos. O nome dos pacientes foi excluído da planilha pelo próprio STI.

4 Resultados

Resultados

Um total de 896 pessoas com COVID-19 internadas no hospital de Vitória, ES, foram incluídas na pesquisa (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de seleção dos participantes. Espírito Santo. Brasil, 2023.



Fonte: a autora (2023).

No que tange às características da amostra, a média de idade dos pacientes com COVID-19 foi de 53,4 anos (mín=24; máx=83), a maioria era do sexo feminino (563; 66,2%), da etnia parda (507; 56,6%), casada (468; 52,2%) e com ensino médio completo (360; 40,2%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização demográfica dos pacientes adultos com COVID-19 internados no hospital (N=896). Espírito Santo. Brasil, 2023.

Variáveis	n	%
Sexo		
Feminino	593	66,2

Continua

		Continuação
Masculino	303	33,8
Etnia		
Branca	233	26
Indígena	29	3,2
Negra	127	14,2
Parda	507	56,6
Estado civil		
Casado (a)	468	52,2
Divorciado (a)	23	2,6
Solteiro (a)	285	31,8
Viúvo (a)	120	13,4
Escolaridade		
Ensino Fundamental completo	21	2,3
Ensino Fundamental incompleto	47	5,2
Ensino Médio completo	360	40,2
Ensino Médio incompleto	104	11,6
Nível Superior completo	231	25,8
Nível Superior incompleto	68	7,6
Pós-graduação incompleta	1	0,1
Pós-graduação	64	7,1

Fonte: a autora

A tabela 2 apresenta a distribuição das comorbidades apresentadas pelos pacientes em tratamento de COVID-19. A maioria apresentou mais de duas (mín=1; máx=5) e as mais frequentes foram: diabetes mellitus tipo 2 (403; 45%), hipertensão arterial (402; 44,9%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (131, 14,6%).

Tabela 2. Principais comorbidades identificadas nos pacientes internados com COVID-19 (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	n	%
Diabetes Mellitus tipo 1		
Não	493	55
Sim	403	45
Diabetes Mellitus tipo 2		
Não	848	94,6
Sim	48	5,4
Hipertensão Arterial (HA)		
Não	494	55,1
Sim	402	44,9
Doença cardiovascular		

Continua

		Continuação
Não	820	91,5
Sim	76	8,5
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)		
Não	765	85,4
Sim	131	14,6
Dislipidemia		
Não	895	99,9
Sim	1	0,1

Fonte: a autora.

Durante o período de internação, 16,4% (n=147) dos pacientes com COVID-19 precisaram de ventilação mecânica e 51,3% (n=460) utilizaram cloroquina ou hidroxicloroquina durante o tratamento da doença. Dentre os pacientes internados no hospital do estudo, 260 (23%) manifestaram hipoglicemia, 26,6% (n=235) diarreia e 16% (n=143) evoluíram para PCR. Ainda, 84,5% (n=757) dos pacientes com PCR não foram submetidos ao ECG. Quanto ao desfecho principal, 11% (n=99) evoluíram para o óbito (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes adultos com COVID-19 internados no hospital (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	n	%
<i>Especialidade</i>		
Cardiologia	150	16,7
Clínica Geral	686	76,6
Nefrologia	7	0,8
Oncologia	53	5,9
<i>Tabagismo</i>		
Não	629	70,2
Sim	267	29,8
<i>Número de comorbidades</i>		
0	220	24,6
1	299	33,4
2+	377	42,1
<i>Ventilação mecânica</i>		
Não	749	83,6
Sim	147	16,4
<i>Uso de cloroquina ou hidroxicloroquina durante a internação</i>		
Não	436	48,7

Continua

		Continuação
Sim	460	51,3
<i>Diarreia</i>		
Não	661	73,8
Sim	235	26,2
<i>Hipoglicemia</i>		
Não	690	77
Sim	206	23
<i>Parada cardiorrespiratória</i>		
Não	753	84
Sim	143	16
<i>Realizou ECG^a</i>		
Não	757	84,5
Sim	139	15,5
<i>Desfecho</i>		
Alta	797	89
Óbito	99	11

Fonte: a autora.

^aECG: Eletrocardiograma.

A média de peso encontrada nos pacientes foi de 68,88kg (mín=45; máx=94), a altura, 1,70m (mín=1,44; máx=1,97) e o IMC, 23,93 Kg/m². A média de frequência respiratória foi de 18 incursões por minuto e a de pontuação da Escala de Coma de Glasgow foi de 13,65. Ademais, a média de pressão arterial sistólica foi de 131mmHG e a da diastólica, 80mmHG (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das variáveis clínicas dos pacientes adultos com COVID-19 internados no hospital (N=896). Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	n	Média	DP ^a	Mín ^b	Q0,25 ^c	Q0,5 ^d	Q0,75 ^e	Máx ^f
Peso	896	68,88	11,68	45	62	69	77	94
Altura	896	1,70	0,10	1,44	1,62	1,69	1,74	1,97
Valor da glicemia	197	55,09	4,57	40	52	55	59	65
Frequência respiratória	896	18,07	3,90	10	16	18	22	25
Nível de consciência*	896	13,65	2,69	6	14	15	15	15
PAS ^g	896	131,31	20,76	70	120	130	150	170
PAD ^h	896	80,43	8,62	60	77	80	88	100
Idade	892	53,74	15,73	24	41	52	67	83
IMC ⁱ	896	23,93	4,06	15,94	21,2	24,39	26,53	34,53
Tempo de tratamento	446	7,13	10,49	0	1	3	9	94
Tempo de internação	882	9,77	13,81	0	4	6	11	219

Fonte: a autora.

Nota: Conforme Escala de Coma de Glasgow.

^aDP: Desvio Padrão; ^bMín: Valor mínimo; ^cQ0,25: Primeiro Quartil; ^dQ0,5: Segundo Quartil; ^eQ0,75: Terceiro Quartil; ^fMáx.: Valor Máximo; ^gPAS: Pressão Arterial Sistólica; ^hPAD: Pressão Arterial Diastólica; ⁱIMC: Índice de Massa Corporal.

Quanto ao tempo de tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina, os pacientes com COVID-19 apresentaram média de 7,13 dias. Já a média do tempo de internação foi de 9,77, conforme apresentado na Tabela 4.

Ao analisar o número de medicamentos utilizados por paciente, encontrou-se predominância de mais de três (873; 97,4%), sendo um o mínimo e nove o máximo.

No que diz respeito aos medicamentos mais prescritos para os pacientes deste estudo, houve destaque para: dipirona (886; 98,9%), bromoprida (879; 98,1%), furosemida (822; 91,7%), azitromicina (790; 88,2%), insulina (474; 52,9%), cloroquina (458; 51,1%), hidroxiclороquina (457; 51%), losartana (418; 46,7%) e noradrenalina (97; 10,8%).

A tabela 5 revela que, dentre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica (147; 16,7%), 24% fizeram uso de cloroquina ou hidroxiclороquina e a diferença foi significativa ($p=0,0010$). Ainda, dentre os pacientes que apresentaram diarreia, hipoglicemia e PCR durante a internação, a maioria fez uso dos medicamentos e essa diferença foi estatisticamente significativa, exceto para diarreia ($p=0,8120$).

Tabela 5. Associação entre tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina pelos pacientes com COVID-19 e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	Tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina			p-valor ^a
	Não	Sim	Total	
	424 (43,3%)	454 (50,5%)	878 (100,0%)	
Sexo				0,2290
Feminino	289 (68,2)	292 (64,3)	581 (51,1)	
Masculino	135 (31,8)	162 (35,7)	297 (48,8)	
Etnia				0,2800
Branca	108 (25,5)	121 (26,7)	229 (26,0)	
Indígena	18 (4,2)	9 (2,0)	27 (3,0)	
Negra	59 (13,9)	66 (14,5)	125 (14,2)	
Parda	239 (56,4)	258 (56,8)	497 (56,8)	
Estado Civil				0,3650
Casado (a)	228 (53,8)	228 (50,2)	456 (51,9)	
Divorciado (a)	8 (1,9)	15 (3,3)	23 (2,61)	
Solteiro (a)	128 (30,2)	152 (33,5)	280 (31,8)	

Continua

				Continuação
Viúvo (a)	60 (14,2)	59 (13,0)	119 (13,5)	
Ventilação Mecânica				0,0010
Não	386 (91,0)	345 (76,0)	731 (83,2)	
Sim	38 (9,0)	109 (24,0)	147 (16,7)	
Diarreia				0,8120
Não	314 (74,1)	333 (73,3)	647 (73,6)	
Sim	110 (25,9)	121 (26,7)	231 (26,4)	
Hipoglicemia				0,0310
Não	339 (80,0)	335 (73,8)	674 (76,7)	
Sim	85 (20,0)	119 (26,2)	204 (23,3)	
Parada Cardiorrespiratória				0,0010
Não	387 (91,3)	348 (76,7)	735 (83,7)	
Sim	37 (8,7)	106 (23,3)	143 (16,3)	
Escore qSOFA^b				0,0790
Negativo	408 (96,2)	425 (93,6)	833 (94,8)	
Positivo	16 (3,8)	29 (6,4)	45 (5,2)	
Polifarmácia				<0,0010
Não	22 (5,2)	1 (0,2)	23 (2,6)	
Sim	402 (94,8)	453 (99,8)	855 (97,4)	
Número de Comorbidades				<0,0010
0	161 (38)	50 (11,0)	211 (24,0)	
1	87 (20,5)	208 (45,8)	295 (33,5)	
2+	176 (41,5)	196 (43,2)	372 (42,3)	
Desfecho				<0,0010
Óbito	38 (4,2)	61 (6,8%)	99 (11,0)	
Não óbito	398 (44,1)	399 (44,2)	797 (88,4)	

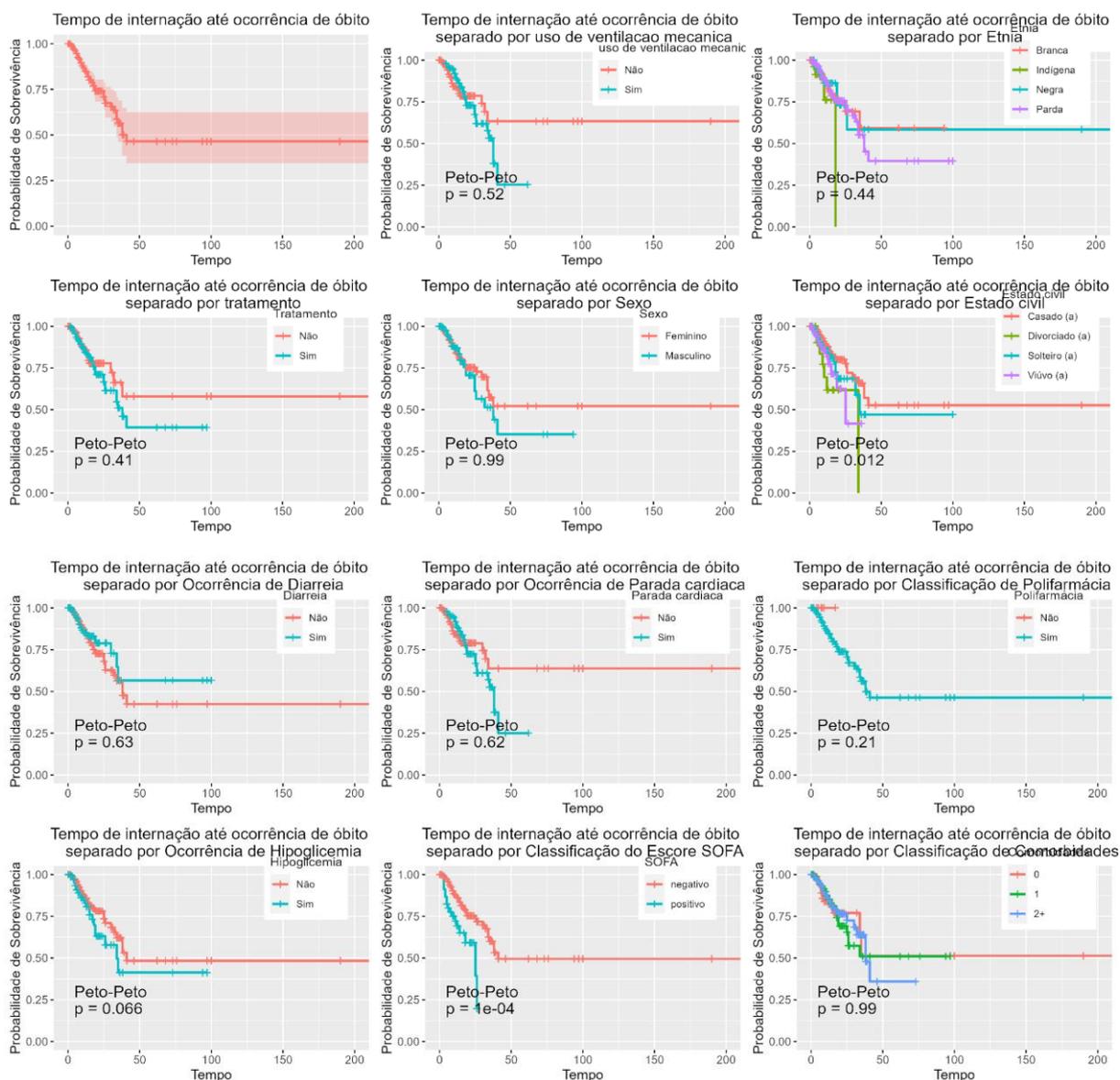
Fonte: a autora.

^aTestes Exato de Fisher ou Qui-Quadrado de Pearson; ^bqSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment*.

A Tabela 5 também demonstra que do total de pacientes que evoluíram para o óbito (99; 11,0%), 6,8% fizeram uso de cloroquina ou hidroxiclороquina e o resultado foi significativo ($p < 0,0010$).

Na análise de comparação do tempo de internação até a ocorrência do óbito em relação às variáveis sexo, etnia, estado civil, ventilação mecânica, tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina, diarreia, hipoglicemia, PCR, escore qSOFA, polifarmácia e comorbidades, o teste de Peto-Peto demonstrou que a probabilidade de sobrevivência é menor em pacientes indígenas, do sexo masculino, viúvos, que fizeram uso de ventilação mecânica e de tratamento medicamentoso com cloroquina ou hidroxiclороquina. Contudo, as diferenças não foram significativas, exceto para estado civil ($p = 0,012$) (Figura 3).

Figura 3. Comparação do tempo de internação até a ocorrência do óbito em relação às variáveis de interesse. Espírito Santo, Brasil, 2023.



Fonte: a autora.

Ainda de acordo com a figura 3, a probabilidade de sobreviver foi menor entre as pessoas que não manifestaram diarreia durante a internação, apresentaram PCR, faziam uso de polifarmácia, desenvolveram hipoglicemia, apresentaram escore qSOFA positivo e possuíam duas ou mais comorbidades. Novamente, as diferenças não foram significativas, exceto para qSOFA positivo ($p=1e-04$).

Quando avaliada a associação entre o tratamento medicamentoso com cloroquina ou hidroxicloroquina com as variáveis idade e IMC, observou-se significância estatística apenas com a primeira ($p=0,0045$) (Tabela 6).

Tabela 6. Associação entre tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina e variáveis independentes numéricas. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina		p-valor ^a
	Sim	Não	
	n (média)	n (média)	
Idade	454 (52,27)	424 (55,23)	0,0045
IMC ^a	454 (23,94)	424 (23,90)	0,9658

Fonte: a autora.

^aTeste não paramétrico de Mann-Whitney; ^bIMC: Índice de Massa Corporal.

Os resultados desta pesquisa também demonstram que 24% dos pacientes que fizeram uso de cloroquina ou hidroxicloroquina necessitaram de ventilação mecânica, contra 9% dos pacientes críticos e ventilados mecanicamente que não fizeram uso dos medicamentos. Ainda, utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina não reduziu a chance de ventilação mecânica, conforme evidenciado nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7. Ajuste dos efeitos principais entre tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina e necessidade de ventilação mecânica. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR ^a	z ^b	IC95% ^c	p-valor
Ventilação mecânica	0,9060	-0,4303	-0,0987-0,2293	0,6670
Tratamento	1,2512	1,0202	1,2512-0,2196	0,3076

Fonte: a autora.

^aOR: *Odds Ratio*. ^bz: Desvio Padrão da Média. ^cIC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Tabela 8. Ajuste dos efeitos principais entre a interação do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina e uso de ventilação mecânica. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR ^a	z ^b	IC95% ^c	p-valor
Ventilação mecânica	0,7430	-0,6559	-0,2971-0,4529	0,5119
Tratamento	1,1672	0,6026	0,1546-0,2567	0,5468
Ventilação mecânica e Tratamento	1,3077	0,5190	0,2682-0,5168	0,6038

Fonte: a autora.

^aOR: Odds Ratio. ^bz: Desvio Padrão da Média. ^cIC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Os resultados dos ajustes do modelo de Cox são apresentados na sequência. As tabelas 9 e 10 contém somente as variáveis principais do estudo. Nesta etapa, o propósito foi avaliar se os efeitos (sem a presença das demais variáveis) possuem significância estatística. Considerando que as análises não demonstraram significância estatística, o termo de interação foi removido do modelo.

A tabela 9 demonstra que a taxa de ocorrência de óbito entre pessoas divorciadas é 2,49 vezes maior do que a de pessoas casadas (OR: 2,4904; $p=0,398$; IC 95%: 0,9125-0,4438). Ainda, a taxa de ocorrência de óbito entre pessoas viúvas é 1,98 vezes superior à das pessoas casadas (OR: 1,9823; $p=0,0277$; IC 95%: 0,6842-0,3108). Verificou-se também que a taxa de ocorrência de óbito entre pessoas com escore qSOFA positivo é 2,70 vezes a das pessoas com escore qSOFA negativo (OR: 2,7018; $p=0,0009$; IC 95%: 0,9939-0,2981).

Tabela 9. Ajuste dos efeitos principais em modelo de risco proporcional completo entre mortalidade e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR ^a	IC95% ^b	p-valor	z ^c
<i>Idade</i>	0,9972	-0,0028-0,0072	0,6992	-0,3864
<i>Sexo</i>				
Feminino	1			
Masculino	1,0547	0,0533-0,2244	0,8123	0,2375
<i>Etnia</i>				
Branca	1			
Indígena	1,9426	0,6640-0,5520	0,2290	1,2030
Negra	0,8864	-0,1206-0,3556	0,7345	-0,3391
Parda	0,9015	-0,1036-0,2413	0,6675	-0,4295
<i>Estado civil</i>				
Casado(a)	1			
Divorciado(a)	2,4904	0,9125-0,4438	0,0398	2,0558
Solteiro(a)	1,4537	0,3741-0,2445	0,1260	1,5300
Viúvo(a)	1,9823	0,6842-0,3108	0,0277	2,2013
<i>Ventilação mecânica</i>				
Não	1			
Sim	0,7986	-0,2249-0,2513	0,3708	-0,8951
<i>Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina</i>				

Continua

Continuação				
Não	1			
Sim	1,1899	0,1739-0,2409	0,4704	0,7218
<i>Diarreia</i>				
Não	1			
Sim	0,9402	-0,0617-0,2516	0,8064	-0,2451
<i>Hipoglicemia</i>				
Não	1			
Sim	1,2145	0,1944-0,2403	0,4186	0,8088
<i>Escore qSOFA^d</i>				
Negativo	1			
Positivo	2,7018	0,9939-0,2981	0,0009	3,3344
<i>Número de comorbidades</i>				
1	0,8887	-0,1180-0,3169	0,7097	-0,3722
2 ou mais	0,9956	-0,0044-0,2984	0,9882	-0,0148
<i>IMC^c</i>				
	0,9625	-0,0382-0,0259	0,1394	-1,4781

Fonte: a autora.

Nota: estão destacados em negrito os valores estatisticamente significantes.

^aOR: *Odds Ratio*; ^bIC95%: Intervalo de Confiança de 95%; ^cz: Desvio Padrão da média; ^dIMC: Índice de Massa Corporal.

De acordo, ainda, com a tabela 9, os resultados apontam que indivíduos em uso de ventilação mecânica com IMC maior apresentaram menor chance de óbito em comparação aos pacientes com menor índice.

A tabela 10 revela que a necessidade de ventilação mecânica não é proporcional nos dois grupos. Assim, recusa-se a hipótese inicial deste estudo. Portanto, os resultados destacam que os indivíduos que fizeram uso dos medicamentos (cloroquina ou hidroxicloroquina), em comparação com aqueles que não o fizeram, não necessariamente necessitaram de ventilação mecânica, visto que a proporção é semelhante em ambos os grupos (Figura 4).

Tabela 10. Teste de risco proporcional. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	chisq ^a	df ^b	p-valor
Idade	0,0512	1	0,8210
Sexo	1,3026	1	0,2537
Etnia	3,8962	3	0,2729
Estado civil	1,0246	3	0,7953
IMC ^c	0,1902	1	0,6628

Continua

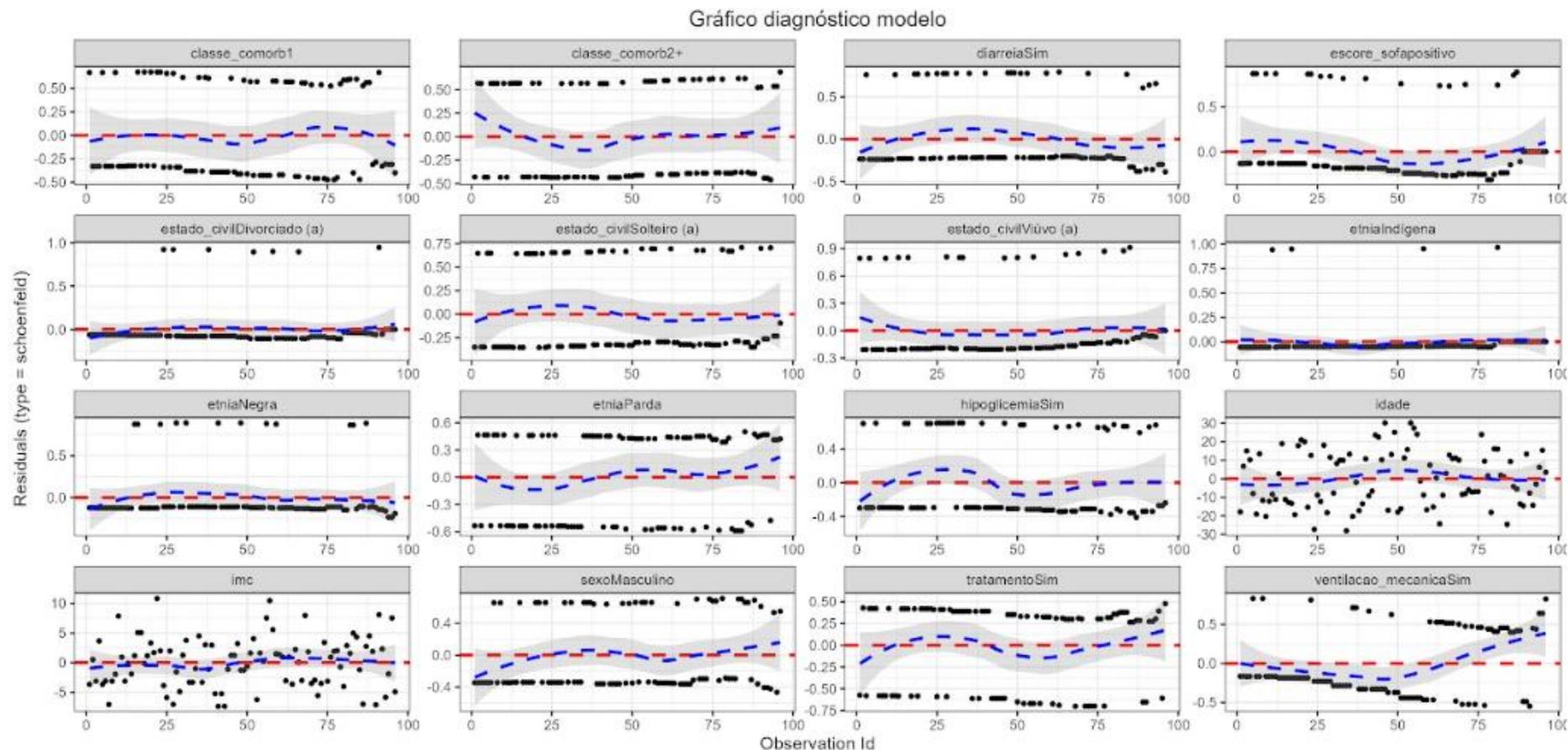
			<i>Continuação</i>
Ventilação mecânica	12,1786	1	0,0005
Tratamento	0,6736	1	0,4118
Diarreia	1,1133	1	0,2914
Hipoglicemia	0,0681	1	0,7942
Escore qSOFA ^d	0,5356	1	0,4643
Classe de comorbidades	0,5538	2	0,7581
Global	26,3927	16	0,0487

Fonte: a autora.

Nota: os resultados estatisticamente significantes estão apresentados em negrito.

^aChisq: qui-quadrado; ^bdf: Graus de Liberdade; ^cIMC: Índice de Massa Corporal.

Figura 4. Gráficos dos resíduos de Schoenfeld do modelo completo do teste de risco proporcional. Espírito Santo, Brasil, 2023.



Fonte: a autora.

Em seguida, todas as variáveis independentes foram separadas para o ajuste do modelo de Cox, ou seja, a variável PCR foi removida pelo VIF, enquanto a variável Polifarmácia apresentou inconsistência na estimativa (Tabela 11).

Tabela 11. Análise de multicolinearidade entre variáveis independentes selecionadas para o modelo final de regressão logística. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	VIF ^a
Idade	1,09
Sexo Masculino	1,09
Etnia Indígena	1,17
Etnia Negra	1,32
Etnia Parda	1,38
Estado Civil Divorciado(a)	1,26
Estado Civil Solteiro(a)	1,25
Estado Civil Viúvo(a)	1,26
IMC ^b	1,04
Ventilação Mecânica Sim	340436539,72
Tratamento com cloroquina ou hidroxiclороquina Sim	1,28
Diarreia Sim	1,09
Hipoglicemia Sim	1,18
PCR ^c Sim	340436539,94
Escore qSOFA ^d Positivo	1,19
Polifarmácia Sim	1,00
Classe 1 Comorbidade	2,28
Classe 2 ou mais Comorbidades	2,08

Fonte: a autora.

Nota: o negrito significa presença de multicolinearidade (VIF acima de 5).

^aVIF: Fator de Inflação de Variância. ^bIMC: índice de Massa Corporal. PCR^c: Parada Cardiorrespiratória. ^dqSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment*.

Ao analisar a associação entre a não utilização da ventilação mecânica e as demais variáveis independentes, verificou-se que a taxa de ocorrência de óbito entre pessoas viúvas é 2,12 vezes maior em comparação com a das pessoas casadas (OR: 2,1189; p=0,0428; IC 95% 0,7509-0,3708). Ainda, indivíduos com escore qSOFA positivo apresentam 5,38 vezes mais chance de óbito em comparação com as pessoas com escore qSOFA negativo (OR: 5,3764; p=0,0000; IC 95% 1,6820-0,3931). Ou seja, entre os indivíduos que não faziam o uso da ventilação mecânica, os viúvos e os pacientes com escore qSOFA positivo apresentaram mais chance de morrer (Tabela 12).

Tabela 12. Modelo completo do ajuste de efeitos principais no estrato “ausência de ventilação mecânica” e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR	IC95%	p-valor	z
<i>Idade</i>	0,9962	-0,0038-0,0087	0,6627	-0,4351
<i>Sexo</i>				
Feminino	1			
Masculino	0,8781	-0,1300-0,2842	0,6473	-0,4575
<i>Etnia</i>				
Branca	1			
Indígena	2,3660	0,8612-0,6464	0,1828	1,3323
Negra	0,6472	-0,4351-0,4778	0,3626	-0,9105
Parda	0,7508	-0,2866-0,2948	0,3310	-0,9721
<i>Estado civil</i>				
Casado (a)	1			
Divorciado (a)	2,3875	0,8702-0,5005	0,0821	1,7388
Solteiro (a)	1,6779	0,5175-0,3124	0,0976	1,6568
Viúvo (a)	2,1189	0,7509-0,3708	0,0428	2,0263
<i>IMC</i>	0,9851	-0,0150-0,0300	0,6174	-0,4996
<i>Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina</i>				
Não	1			
Sim	0,9998	-0,0002-0,2869	0,9994	-0,0007
<i>Diarreia</i>				
Não	1			
Sim	1,3270	0,2829-0,2941	0,3362	0,9618
<i>Hipoglicemia</i>				
Não	1			
Sim	1,2145	0,1944-0,2403	0,4186	0,6558
<i>Escore qSOFA</i>				
Negativo	1			
Positivo	5,3764	1,6820-0,3931	<0,001	4,2784
<i>Número de comorbidades</i>				
1	0,8518	-0,1604-0,3768	0,6703	-0,4257
2 ou mais	1,0979	0,0934-0,3446	0,7863	0,2711

Fonte: a autora.

Nota: os valores estatisticamente significantes estão em negrito.

IMC: Índice de Massa Corporal. z: Desvio Padrão da média. OR: *Odds Ratio*. IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Ademais, a taxa de ocorrência de óbito diminui em 10,97% para cada aumento de 1 unidade no IMC entre os indivíduos que precisaram de ventilação mecânica

durante a internação para o tratamento da COVID-19 (OR: 0,8903; p=0,0209; IC 95% -0,1162-0,0503) (Tabela 13).

Tabela 13. Modelo completo do ajuste de efeitos principais no estrato “utilização de ventilação mecânica” e variáveis independentes. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR	IC95%	p-valor	z
<i>Idade</i>	0,9956	-0,0044-0,0147	0,7652	-0,2986
<i>Sexo</i>				
Feminino	1			
Masculino	1,2836	0,2496-0,4137	1,2836	0,6033
<i>Etnia</i>				
Branca	1			
Indígena	3,0277	1,1078-1,1448	0,3332	0,9677
Negra	2,6441	0,9723-0,6159	0,1144	1,5788
Parada	1,6370	0,4929-0,4603	0,2843	1,0708
<i>Estado civil</i>				
Divorciado (a)	10,337	2,3358-1,2081	0,0532	1,9335
Solteiro (a)	1,1848	0,1696-0,4381	0,6987	0,3871
Viúvo (a)	2,5883	0,9510-0,6497	0,1433	1,4636
<i>IMC</i>	0,8903	-0,1162-0,0503	0,0209	-2,3099
<i>Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina</i>				
Não	1			
Sim	0,9809	-0,0193-0,5611	0,9726	-0,0343
<i>Diarreia</i>				
Não	1			
Sim	0,4112	-0,8886-0,6150	0,1485	-1,4449
<i>Hipoglicemia</i>				
Não	1			
Sim	1,2213	0,2000-0,4277	0,6401	0,4675
<i>Escore qSOFA</i>				
Negativo	1			
Positivo	1,2722	0,2407-0,4598	0,6006	0,5235
<i>Número de comorbidades</i>				
1	0,5597	-0,5597-0,6905	0,4006	-0,8405
2 ou mais	0,2451	-1,4061-0,7962	0,0774	-1,7660

Fonte: a autora.

Nota: os valores estatisticamente significantes estão destacados em negrito.

IMC: Índice de Massa Corporal. z: Desvio Padrão da média. OR: *Odds Ratio*. IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

O teste de riscos proporcionais e o correspondente gráfico dos resíduos de Schoenfeld são apresentados na sequência com a finalidade de testar a hipótese de proporcionalidade para a variável Ventilação Mecânica. Os resultados da tabela 14 demonstram que a hipótese de proporcionalidade foi rejeitada. A tabela revela o modelo realizado com base nos estratos dos casos de pessoas com COVID-19 que fizeram uso de ventilação mecânica, com o propósito de verificar se os estratos são homogêneos. Verifica-se que a taxa de ocorrência de óbito entre pessoas divorciadas foi 2,46 vezes maior em comparação com a das pessoas casadas (OR: 2,4619, $p=0,0431$; IC 95% 0,9009-0,4453). Outrossim, a taxa de óbito em pessoas viúvas é 1,85 vezes maior em comparação com as casadas (OR: 1,8550; $p=0,0468$; IC 95% 0,6179-0,3108). Já a ocorrência de óbito entre pessoas com escore qSOFA positivo é 2,98 vezes maior que a das pessoas com escore qSOFA negativo (OR: 2,9812; $p=0,0003$; IC 95% 1,0923-0,3030) (Figura 5).

Tabela 14. Modelo completo estratificado com base no uso de ventilação mecânica pelos pacientes com COVID-19. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Parâmetros	OR ^a	IC95% ^b	p-valor	z ^c
<i>Idade</i>	0,9961	-0,0039-0,0072	0,5899	0,5390
<i>Sexo</i>				
Feminino	1			
Masculino	1,0202	0,0200-0,2232	0,9287	0,0895
<i>Etnia</i>				
Branca	1			
Indígena	1,9626	0,6743-0,5533	0,2230	1,2185
Negra	0,9297	-0,0729-0,3548	0,8372	0,2055
Parda	0,9350	-0,0672-0,2414	0,7808	0,2783
<i>Estado civil</i>				
Divorciado(a)	2,4619	0,9009-0,4453	0,0431	2,0232
Solteiro(a)	1,3475	0,2983-0,2456	0,2246	1,2144
Viúvo(a)	1,8550	0,6179-0,3108	0,0468	1,9884
<i>Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina</i>				
Não	1			
Sim	1,1214	0,1146-0,2425	0,6364	0,4727
<i>Diarreia</i>				
Não	1			
Sim	1,0552	0,0537-0,2523	0,8314	0,2129

Continua

Continuação

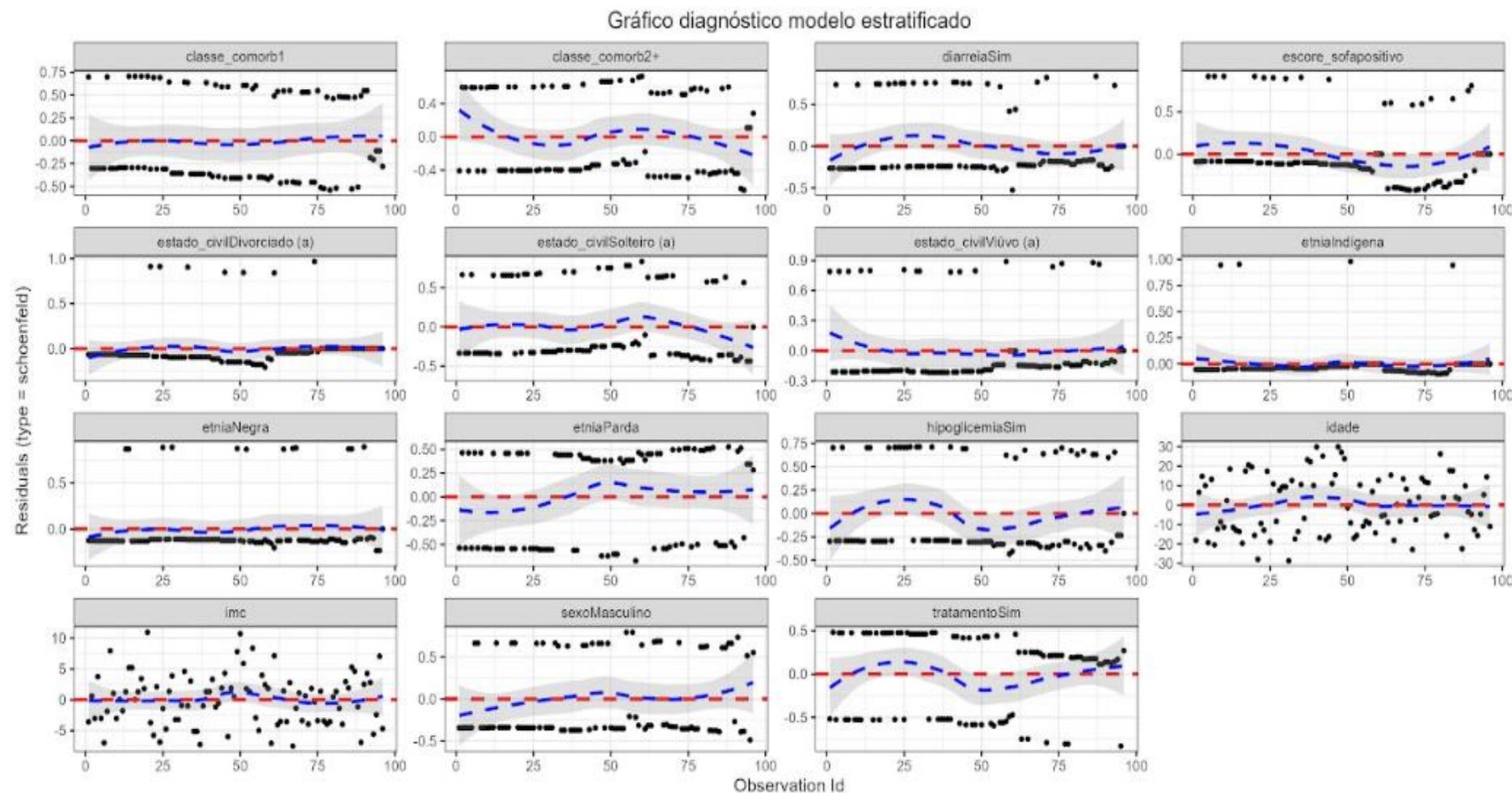
<i>Hipoglicemia</i>				
Não	1			
Sim	1,2156	0,1953-0,2421	0,4199	0,8067
<i>Escore qSOFA^d</i>				
Negativo	1			
Positivo	2,9812	1,0923-0,3030	0,0003	3,6048
<i>Número de comorbidades</i>				
1	0,8499	-0,1627-0,3156	0,6062	0,5155
2 ou mais	0,9238	-0,0793-0,2981	0,7902	0,2660
<i>IMC^e</i>	0,9628	-0,0379-0,0256	0,1398	1,4764

Fonte: a autora.

Nota: os valores estatisticamente significantes estão destacados em negrito.

^aOR: *Odds Ratio*; ^bIC95%: Intervalo de Confiança à 95%; ^cz: Desvio Padrão da média;^dqSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment*; ^eIMC: Índice de Massa Corporal.

Figura 5. Teste de risco proporcional por estratos. Gráficos de resíduos de Schoenfeld do modelo completo. Espírito Santo, Brasil, 2023.



Fonte: a autora.

Por fim, efetuou-se os ajustes separados por nível de ventilação mecânica. Para testar a hipótese de que os parâmetros de cada estrato são iguais, realizou-se um ajuste considerando-se os parâmetros de cada estrato iguais e depois o teste da Razão de Verossimilhança (H0: parâmetros iguais, H1: parâmetros distintos). A tabela 15 demonstra que não há outra variável responsável pela homogeneidade.

Tabela 15. Teste de risco proporcional por estratos. Espírito Santo, Brasil, 2023.

Variáveis	Chisq	df	p-valor
Idade	0,0041	1	0,9487
Sexo	1,1676	1	0,2799
Etnia	3,9040	3	0,2720
Estado civil	2,5094	3	0,4736
IMC	0,0859	1	0,7695
Tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina	0,0959	1	0,7568
Diarreia	0,0232	1	0,8791
Hipoglicemia	0,0286	1	0,8658
Escore qSOFA	2,4940	1	0,1143
Classe de comorbidades	0,4701	2	0,7905
Global	13,4136	15	0,5704

Fonte: a autora.

Chisq: Qui-quadrado. df: graus de liberdade.

5 Discussão

O objetivo geral da pesquisa foi comparar os desfechos clínicos de pacientes adultos com COVID-19 expostos e não expostos a tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina, atendidos em um hospital público da cidade de Vitória, Espírito Santo.

Mais da metade dos pacientes fez uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e destes, a maioria era do sexo feminino, parda e casada. Ainda, grande parte não fez uso de ventilação mecânica, apresentou uma ou mais comorbidades e recebeu pelo menos quatro medicamentos.

Os resultados revelaram que 11% dos pacientes evoluíram para o óbito e, destes, 6,8% fizeram uso de cloroquina ou hidroxicloroquina contra 4,2% que não fizeram uso dos medicamentos ($p < 0,0010$).

Pesquisadores demonstraram que a cloroquina e a hidroxicloroquina não reduzem a mortalidade intra-hospitalar pela COVID-19, tampouco reduzem o tempo de internação e a necessidade de ventilação mecânica (WHO, 2021; SIEMIENIUK et al., 2020). Contrariamente, tais medicamentos foram associados à presença de reações adversas graves. De acordo com Melo et al. (2021a), pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina apresentaram duas vezes mais chance de apresentar reações adversas graves, prioritariamente no sistema cardíaco, enquanto aqueles que utilizaram cloroquina apresentaram chance seis vezes maior do que os que não fizeram uso do medicamento (MELO et al., 2021a).

No que diz respeito ao tempo de internação, o teste Peto-Peto revelou que os pacientes que fizeram uso de cloroquina ou hidroxicloroquina apresentaram menor probabilidade de sobreviver em relação aos que não fizeram uso dos medicamentos. Contudo, o resultado não foi significativo ($p = 0,41$). Este achado corrobora o da literatura, que não encontra efeito protetor da hidroxicloroquina em relação à hospitalização e mortalidade de indivíduos com COVID-19 (TANNI et al., 2021). Assim, não se considera este medicamento eficaz na profilaxia e tratamento para a doença, não sendo recomendado por evidências científicas (TANNI et al., 2021; LUCCHETTA et al., 2023).

Ao comparar a ocorrência de eventos adversos em pacientes com COVID-19 que fizeram uso ou não de cloroquina ou hidroxicloroquina, os resultados explicitaram que houve diferença significativa entre os grupos no que diz respeito aos episódios de hipoglicemia ($p = 0,0310$) e PCR ($p = 0,0010$). Todavia, é preciso ter cautela ao interpretar esse resultado, pois há variáveis que podem causar confusão, o que

dificulta o estabelecimento de causa e efeito. Apesar dessa limitação, estudos progressos encontraram que o prolongamento do intervalo QT foi o evento mais detectado nos pacientes em uso desses medicamentos (MELO et al., 2021a; PADRÓN; VÁZQUEZ, 2022). Diarreia, prurido e a elevação das transaminases, provocados principalmente pela cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina, também foram reportados (MELO et al., 2021a).

No início da pandemia, houve a defesa e a distribuição do chamado “Kit-COVID” para as instituições de saúde brasileiras com a finalidade de prevenção contra a infecção pelo SARS-CoV-2 (CELESTINO, 2020). O kit era constituído por hidroxiclороquina ou cloroquina associada à azitromicina, à ivermectina e à nitazoxanida, além dos suplementos de zinco e das vitaminas C e D (MELO et al., 2021b). Todavia, estes medicamentos não possuem nenhuma comprovação científica de eficácia ou efetividade clínica para o tratamento ou prevenção da doença (MELO et al., 2021b). Ademais, a OMS não recomendou o uso desses medicamentos no tratamento da COVID-19, independente do estágio e severidade da doença e do tempo de duração dos sintomas (DIAZ, et al, 2021; WHO, 2021).

Sendo assim, torna-se fundamental que as práticas em saúde, em especial da equipe de enfermagem, sejam baseadas em evidências científicas, para garantia de confiabilidade das intervenções dos profissionais e consequente promoção da melhoria na qualidade do cuidado (SILVA et al., 2021c).

Os resultados apontaram diferença significativa entre os pacientes em ventilação mecânica que fizeram uso ou não de cloroquina ou hidroxiclороquina ($p=0,0010$). Outrossim, conforme verificado nas tabelas 7 e 8, utilizar ambos os medicamentos não reduziu a chance de ser submetido a este procedimento invasivo para manutenção da vida.

A ventilação mecânica é geralmente empregada em casos de insuficiência respiratória, quando o indivíduo é incapaz de manter valores adequados de O_2 e CO_2 sanguíneos (CARVALHO et al., 2007). Comumente, este suporte ventilatório é empregado ao paciente nas unidades de emergência ou de terapia intensiva (CARVALGO et al., 2007). Nos pacientes com COVID-19, tal intervenção foi comum nos pacientes com a doença em fase mais grave, que apresentavam grande comprometimento da função respiratória independente de fazerem uso dos medicamentos (BASTOS et al., 2020; CORRÊA et al., 2021). Ademais, estudos progressos (CORRÊA; VILARINHO; BARROSO, 2020) não excluíram o potencial

desses medicamentos aumentarem, ainda que ligeiramente, o risco de óbito em pacientes submetidos à ventilação mecânica. De acordo com os pesquisadores, o efeito desses fármacos sobre desfechos menos graves, tais como tempo de resolução dos sintomas, admissão hospitalar e duração da ventilação mecânica, permanecem incertos e carecem de estudos.

Investigação realizada com macacos verdes africanos infectados com SARS-CoV-2 demonstrou que a hidroxicloroquina apresentou atividade antiviral em células do rim, entretanto não foi detectada ação em um modelo de epitélio reconstituído das vias aéreas humanas. Os pesquisadores concluíram que a hidroxicloroquina não foi eficaz nos diversos estágios da infecção, apesar de ter sido encontrada grande concentração do fármaco no sangue e nos pulmões dos macacos. Afirmaram ser improvável que o medicamento tenha ação antiviral no sistema respiratório humano e desaconselharam o seu uso em pacientes com COVID-19, mesmo combinado a outros medicamentos (MAISONNASSE, 2020).

A tabela 5 revelou que, dentre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, a maioria fez uso de cloroquina ou hidroxicloroquina. Ademais, dentre os pacientes que apresentaram diarreia, hipoglicemia e PCR durante a internação, a maioria fez uso dos medicamentos e essa diferença foi estatisticamente significativa, exceto para diarreia ($p=0,8120$).

Durante a pandemia de COVID-19, houve preocupação em relação ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina devido ao efeito hipoglicemiante (BARETIĆ, 2020), que já era bem conhecido antes da pandemia (GOYAL; BORDIA, 1995). Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado identificou que o grupo que recebeu hidroxicloroquina apresentou redução da glicemia em 60 minutos após a intervenção, enquanto o grupo controle apresentou aumento da glicemia, concluindo que o uso de hidroxicloroquina pode aumentar o nível sérico de insulina em pacientes intolerantes à glicose e em interações medicamentosas causar graves danos ao paciente (SHEIKHBAHAIE et al., 2014).

Na presente pesquisa, identificou-se associação ($p=0,0010$) entre uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e evento adverso cardíaco, particularmente a PCR. Esse resultado corrobora o de estudo prévio (TLYJEH et al., 2021) que demonstrou o risco aumentado de taquicardia ventricular ou PCR na proporção de 3 para cada 1.000 pacientes.

A cloroquina e a hidroxicloroquina provocam toxicidade cardíaca (TLYJEH et al., 2021), que é um evento grave e potencialmente fatal. Estes medicamentos são considerados tóxicos para miócitos cardíacos, principalmente em exposição por mais de três meses (ASKIN; TANRIVERDI; ASKIN, 2020). De acordo com Deng et al. (2021), a chance de o paciente apresentar prolongamento do segmento QT foi 182% maior quando comparada com os pacientes que não fizeram uso dos medicamentos (DENG et al., 2021). O prolongamento do intervalo de QT é fortemente associado a graves arritmias e óbito; em pacientes com SARS-CoV-2, o evento foi preditor de elevada mortalidade na admissão hospitalar (BARBOSA et al., 2023).

Diante da escassez de estudos relacionados ao tratamento eficaz da COVID-19, cabe ao profissional de saúde gerenciar, controlar e indicar o medicamento de acordo com as condições do paciente e sintomatologia de COVID-19 (GHASEMI et al., 2022). A conduta dos profissionais deve pautar-se na literatura científica e conhecimento disponível sobre a temática até o momento.

Os resultados também apontaram associação entre o uso de cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento de COVID, polifarmácia e presença de uma ou mais comorbidades. A associação destas classes medicamentosas, na polifarmácia, foi responsável por desfechos desfavoráveis em indivíduos com COVID-19, com aumento da morbimortalidade (ILOANUSI; MGBERE; ESSIEN, 2020).

A polifarmácia é uma condição cada vez mais frequente, principalmente em idosos e indivíduos com comorbidades. Porém, ainda não se sabe muito bem sobre seu efeito nos resultados clínicos de pacientes com coronavírus. A utilização de vários medicamentos e de diferentes classes apresentam relação com o risco de eventos adversos nos pacientes com COVID-19. Medicamentos que apresentam propriedades anticolinérgicas, poder sedativo, depressão respiratória e medicamentos do trato gastrointestinal se mostraram com maior potencial para a ocorrência de efeitos adversos em pacientes com COVID-19, o que evidencia a importância do conhecimento sobre medicamentos e a ponderação em sua prescrição (ILLOANUSI; MGBERE; ESSIEN, 2021).

Além disso, a polifarmácia apresenta correlação com efeitos colaterais, como problemas renais, mortalidade e morbidade de pacientes com COVID-19. Esse fato é agravado, pois não existe uma cura definitiva para a COVID-19 e, devido a isso, a grande gama de medicamentos utilizados pode influenciar em sua gravidade e em

seus outros efeitos relacionados às interações medicamentosas nos usuários que fazem uso de polifarmácia (GHASEMI et al., 2022).

Indivíduos com COVID-19 que apresentavam uma ou mais comorbidades, como hipertensão, doença pulmonar, problemas cardiovasculares e diabetes mellitus apresentam pior prognóstico da doença e maiores chances de complicações, como síndrome do desconforto respiratório agudo e pneumonia. Pessoas com doença renal crônica, cancro e idosos institucionalizados possuem chances superiores de adquirir a COVID-19 e de morrer (SANYAOLU et al., 2020). De acordo com Corrêa et al. (2021), as comorbidades mais comuns dos pacientes internados em uma unidade terapia intensiva de um centro de referência para COVID-19 na Itália, eram hipertensos, seguidos de diabéticos e obesos.

As decisões relacionadas à COVID-19, como, por exemplo, a adoção do tratamento adequado, sofrem influência de diversos fatores, dentre eles, a presença de comorbidades. Estas acabam por afetar a saúde do indivíduo, o qual fica mais propenso a complicações e maior risco de óbito. Nesse sentido, a utilização de medicamentos e a adoção de medidas como internação devem ser definidas a partir da avaliação do paciente e da presença de comorbidades (RUSSEL; LONE; BAILLIE, 2023).

Pesquisadores observaram a relação entre múltiplas comorbidades e piores desfechos clínicos em pacientes com COVID-19, principalmente entre aqueles com diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença renal crônica e pneumopatias crônicas (NIQUINI et al., 2020). O conjunto de doenças prévias à COVID-19 acelerou o progresso dos sintomas devido à fragilidade do organismo e ocasionou piores prognósticos (KOLIFARHOOD et al., 2020). Logo, os serviços de saúde necessitam estar preparados para gerenciar o cuidado, por meio de estratégias e ferramentas adequadas, da população com riscos acumulados, principalmente diante de uma emergência em saúde pública (NUNES et al., 2020).

No que diz respeito à análise de comparação do tempo de internação até a ocorrência do óbito, houve diferença estatisticamente significativa somente para a variável estado civil ($p=0,012$). Observou-se maior chance de óbito entre pessoas divorciadas e viúvas em comparação com as casadas. A solidão, que ganhou destaque na pandemia de COVID-19 devido ao isolamento social, aumentou os sintomas de insônia, ansiedade, raiva, mau humor, perda de energia, elevada carga

emocional e física, o que proporcionou o desencadeamento de transtornos mentais e agravamento de doenças físicas (FARO et al., 2020; MEIRELLES; TEIXEIRA, 2021).

A presença de um companheiro(a) pode ser considerada um fator de proteção à saúde mental, conforme verificado em estudo realizado com idosos de Uberaba-MG. De acordo com os pesquisadores, as pessoas que possuíam companheiro apresentaram índices melhores de qualidade de vida, relações sociais e intimidade quando comparados àqueles que não possuíam companheiro (MARCHIORI; DIAS; TAVARES, 2013).

Além disso, também se identificou aumento no número de divórcios durante a pandemia de COVID-19. O fator estressor causado pelas medidas restritivas somou-se ao aumento da responsabilidade doméstica, problemas de comunicação e compromisso com a relação (SILVA et al., 2020; MEIRELLES; TEIXEIRA, 2021). O conjunto destes fatores também impactou a qualidade de vida das pessoas e contribuiu com o surgimento ou agravamento de doenças mentais.

O estado civil exerce influência direta em seu contentamento com a vida, o que pode desencadear o desenvolvimento de depressão, o que afeta significativamente a saúde do indivíduo. O estado civil não casado é um fator de risco para a depressão, principalmente em idosos e adultos de meia-idade. Ademais, sintomas depressivos também estão relacionados com o estado civil e são observados com mais frequência na população solteira; logo, a falta de um companheiro pode favorecer o desenvolvimento de depressão (PAN et al., 2022; ZHAO et al., 2022).

O escore qSOFA positivo apresentou-se como fator de risco para o óbito nos pacientes com COVID-19 incluídos nesta pesquisa. Resultados semelhantes foram encontrados em investigações conduzidas por Akdur et al. (2021), que retratou que o índice qSOFA positivo associado ao *National Early Warning Score* (NEWS) se mostraram úteis como preditores de óbito. Além disso, o índice qSOFA elevado somado a idade avançada representaram fatores de risco para a morte em adultos com coronavírus, bem como evidenciado em outras pesquisas, nas quais o índice se mostrou preditor de sepse (FERREIRA et al. (2020), choque séptico e morte (SILVA et al., 2021b).

Entretanto, Covino et al. (2020) evidenciaram que a precisão do índice qSOFA foi baixa nos pacientes internados em uma UTI de um centro de referência para COVID-19 na Itália. Os resultados revelaram que o escore não representou fator de risco para óbito. Outrossim, Heldt et al. (2022) apontaram que o índice qSOFA não

deve ser usado como ferramenta exclusiva para prever estabilidade clínica ou não de pacientes, evidenciando-se assim ausência de consenso sobre sua utilização como preditor de deterioração fisiológica em pacientes com COVID-19.

O escore é tradicionalmente utilizado para avaliar a gravidade (LIU et al., 2020) de pacientes com sepse à beira do leito (FERREIRA et al., 2020) e é considerado um importante sistema de avaliação da predição de mortalidade em UTIs (CUNHA et al., 2022). Contudo, sua aplicação em pacientes com COVID é questionável (FERREIRA et al., 2020; HELDT et al., 2022).

Akdur et al. (2021) evidenciaram que os pacientes que faleceram por COVID-19 apresentaram pontuações maiores no qSOFA, todavia a ferramenta de avaliação NEWS demonstrou melhores resultados. Apesar disto, concluíram que ambos escores podem ser utilizados na predição de mortalidade por COVID-19 (AKDUR et al., 2021).

Outros pesquisadores, no entanto, se propuseram a avaliar a eficácia de ferramentas na predição de óbito em pacientes com COVID-19. Os resultados mostraram que o escore qSOFA não foi preciso e sugeriram a utilização de outras ferramentas para avaliar a gravidade desses pacientes (COVINO et al., 2020; RUANGSOMBOON et al., 2021).

A enfermagem é fundamental na gestão do cuidado nas unidades de saúde, com o objetivo de oferecer um tratamento seguro e de qualidade aos indivíduos (MORORÓ et al., 2017). Entre as práticas de gestão de cuidado com papel importante estão o planejamento da assistência que engloba ações de seleção ou elaboração de instrumentos administrativos e operacionais do cuidado (SANTOS et al., 2013).

Os resultados também apontaram que indivíduos em uso de ventilação mecânica com maior IMC apresentaram menor chance de óbito em comparação aos com menor índice. Tal resultado diverge de outros estudos (CAUSSY et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; SILVA et al., 2021a). De acordo com os pesquisadores, a obesidade é um fator de risco para os piores desfechos em pacientes com COVID-19 e, conseqüentemente, um aspecto que aumenta a chance de internação na UTI e óbito.

Um estudo de coorte retrospectivo, que investigou a relação entre IMC e a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) em pacientes internados em unidade de terapia intensiva por SARS-CoV-2, encontrou que indivíduos com obesidade (IMC > 30) e obesidade grave (IMC > 35) foram as pessoas que mais

necessitaram de internação em UTI, além de necessitar, com mais frequência, de VMI. Ainda, a gravidade aumentou conforme acréscimo no IMC (SIMONNET et al., 2020).

A divergência detectada pode ser justificada pela diferença no perfil dos pacientes incluídos na presente pesquisa. Conforme verificado na tabela 4, a média do IMC foi de 23,93 (eutrófico) (WHO, 2010) e 75% dos pacientes foram classificados como pré-obesos, pois apresentaram IMC = 26,53 (WHO, 2010). Ademais, o IMC mínimo verificado entre os pacientes foi de 15,94 Kg/m². Considerando que o emagrecimento também é um fator de risco para desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID (FIELDING et al., 2011; CRUZ-JENTOFT; SAYER, 2019; BELLI et al., 2020; ALI; KUNUGI, 2021), o aumento do IMC foi considerado um fator de proteção contra o óbito nesta investigação.

Este estudo apresenta várias limitações. Foram incluídos dados das primeiras hospitalizações, logo, possíveis readmissões em outras unidades ou hospitais podem não ter sido capturadas. A análise da mortalidade foi limitada à intra-hospitalar e os pacientes que receberam alta foram considerados ainda vivos durante o período do estudo. Alguns potenciais fatores de confusão, como marcadores inflamatórios associados à gravidade da COVID-19, não foram medidos e, por esse motivo, não estavam disponíveis para modelagem. As informações sobre os eventos adversos de interesse (hipoglicemia, diarreia, ocorrência de PCR e achados do ECG anormais) foram coletados como tendo ocorrido em qualquer momento durante a hospitalização, por conseguinte, alguns casos podem ter ocorrido antes do início da medicação com cloroquina ou hidroxicloroquina. Ademais, o estabelecimento da relação entre a ocorrência desses eventos adversos com o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina é dificultado pelo uso de outros medicamentos que ocasionam as mesmas manifestações clínicas.

Estudos futuros devem ser conduzidos com a finalidade de avaliar o início desses eventos em relação ao momento exato do uso dos medicamentos. Ainda, os intervalos de confiança para alguns dos resultados são amplos, refletindo limites no poder do estudo para algumas análises.

Ensaio clínico ainda são necessários para fornecer provas causais definitivas do efeito da cloroquina e hidroxicloroquina na mortalidade intra-hospitalar, bem como na ocorrência de eventos adversos em pacientes com COVID-19. No entanto, as conclusões do presente estudo devem ser consideradas em conjunto com as recentes diretrizes de tratamento da doença disponibilizadas pela OMS e Ministério da Saúde

brasileiro. Por fim, há necessidades de estudos futuros acerca da relação do IMC e estado civil com o uso de ventilação mecânica, gravidade e óbito por COVID-19.

6 Conclusão

Os resultados deste estudo apontaram que 11% dos pacientes com COVID-19 evoluíram para o óbito e que destes, 6,8% fizeram uso de cloroquina ou hidroxicloroquina. Ainda, as taxas de sobrevivência apresentaram-se menores em pacientes indígenas, do sexo masculino, viúvos e que fizeram uso de ventilação mecânica.

Quanto ao tempo de internação, os pacientes que fizeram uso dos medicamentos apresentaram menor probabilidade de sobreviver em relação aos que não utilizaram. Além disso, ao comparar a ocorrência de eventos adversos entre os pacientes expostos e não expostos ao tratamento medicamentoso, verificou-se diferença significativa entre os grupos no que diz respeito aos episódios de hipoglicemia e PCR, sendo estes eventos mais frequentes naqueles que fizeram uso dos medicamentos. Ademais, utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina durante a internação não reduziu a chance de os pacientes serem submetidos à ventilação mecânica para a manutenção da vida.

Resultado interessante também foi verificado entre estado civil e desfechos desfavoráveis nos pacientes com COVID-19 expostos e não expostos ao tratamento medicamentoso. Ao comparar o tempo de internação até a ocorrência do óbito, observou-se que pessoas divorciadas e viúvas apresentaram maior chance de morrer em comparação com as casadas.

Outro resultado surpreendente foi detectado nos indivíduos em uso de ventilação mecânica e com maior IMC. Os resultados revelaram que estas pessoas apresentaram menor chance de óbito em comparação com aquelas com menor índice. Logo, o baixo IMC foi considerado fator de risco para a mortalidade em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica, já o estado civil destacou-se como fator protetor em pessoas casadas.

AGRESTI, A. **An Introduction to Categorical Data Analysis**, Copyright © 2007 by John Wiley & Sons, Inc. 2007.

AKDUR, G. et al. Prediction of mortality in COVID-19 through combining CT severity score with NEWS, qSOFA, or peripheral perfusion index. **American Journal of Emergency Medicine**, v.50, p. 546–552, 2021.

ALI, A. M.; KUNUGI, H. Screening for sarcopenia (physical frailty) in the covid-19 era. **International Journal of Endocrinology**, 2021.

AMIB. ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. 2020. 77 p. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/05/97a9b85bc883622481e642a4714063027e35084002b20f7c48851d05bc3e20e4.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2020.

ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H. S. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 114, n. 5, p. 817–822, maio 2020.

BARBOSA, S. et al. O Prolongamento do Intervalo QTc na Admissão está Associado ao Aumento da Mortalidade em Pacientes com SARS-COV-2 durante a Hospitalização. **Arq Bras Cardiol.**, v. 120, n. 1, p. 1-6, 2023.

BARETIĆ, M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? **Diabetes Metab Syndr.**, v. 14, n. 4, p. 355-356, 2020.

BARROS, A. L. B. L. Brazilian Nursing Process Research Network contributions for assistance in the COVID-19 pandemic Contribuciones de la Red de Investigación en Proceso de Enfermería para la asistencia en la pandemia de COVID-1. **Rev Bras Enferm.**, v. 73, n. Suppl 2, p. 1012, 2020.

BASTOS, G. A. N. et al. Características clínicas e preditores de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 hospitalizados no sul do país. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 32, n. 4, p. 487–492, out. 2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200082>.

BASTOS, W. D. G. et al. Análise da segurança do paciente crítico com uso de medicamentos de alta vigilância na rede sentinela. **Rev. Recien**. São Paulo, v. 13, n. 41, p. 148-157, 2023. <https://doi.org/10.24276/rrecien2023.13.41.148-157>.

BELLI, S. et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in covid-19 patients who survived hospitalisation. **European Respiratory Journal.**, v. 56, n. 4, p. 2002096, 2020.

BEÇA, H. P. A morte na USF Espinho em 2012: vivências pessoais e familiares. 2015. 101p. Dissertação de Mestrado- Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico e tratamento da COVID-19**. Brasília, DF, 2020a. 397 p. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>. Acesso em 28 mai. 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020c. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 28 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de contingência nacional para infecção humana pelo novo coronavírus COVID-19**. Brasília, DF, 2020b. 26 p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/13/plano-contingencia-coronavirus-COVID19.pdf>. Acesso em: 28 mai. 2020b.

CAO, M.D.B. et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 2020.

CARVALHO, C. R. R.; TOUFEN JUNIOR, C.; FRANCA, S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **J. bras. pneumol.**, v. 33, p. 54–70, jul. 2007.

CAUSSY, C. al. Prevalence of obesity among adult inpatients with Covid-19 in France. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 8, n. 7, p. 562-4, 2020.

CELESTINO C. Centro de Triagem entregou mais de 12 mil kits de medicamentos para tratamento da Covid-19. Governo do Mato Grosso – Notícias 2020; 2 set. <http://www.mt.gov.br/-/15304126-centro-de-triagem-entregoumais-de-12-mil-kits-de-medicamentos-paratratamento-da-covid-19>.

COHEN, E; NIGAM, M. **Publisher of hydroxychloroquine study touted by Trump says the research didn't meet its standards**. 10 abr. 2020. Disponível em: <https://edition.cnn.com/2020/04/08/health/drug-hydroxychloroquine-french-study/index.html>. Acesso em: 28 mai. 2020.

COLOSIMO, E. A. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. Enrico Antônio Colosimo, Suely Ruiz Giolo. São Paulo: Blucher, 2006.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Recomendação nº 042, de 22 de maio de 2020**. Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1193-recomendacao-n-042-de-22-de-maio-de-2020>. Acesso em: 28 mai. 2020.

CORRÊA, T. D. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. **Einstein**, v. 19, p. eAO6739, 2021. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021AO6739.

CORRÊA, M. C. D. V.; VILARINHO, L.; BARROSO, W. B. G. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. **Physis**, v. 30, n. 2, p. e300217, 2020. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312020300217>.

COVINO, M. et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.*, v.156, p. 84–91, nov. 2020.

COX, D. R. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34: 187-202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>

CRUZ-JENTOFT, A. J.; SAYER, A. A. Sarcopenia. **Lancet.**, v. 393, n. 10191, p. 2636-46, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.

CUNHA, M. C. A. et al. Impact of prone positioning on patients with COVID-19 and ARDS on invasive mechanical ventilation: a multicenter cohort study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 48, n. 2, p. e20210374, 2022.

DENG, J. et al. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. **Future Virol**, 2021. Doi: 10.2217/fvl-2021-0119.

FALAVIGNA, M. et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v. 32, n. 2, p.166-196, 2020.

FARO, A. et al. COVID-19 e saúde mental: a emergência do cuidado. *Estudos de Psicologia*, v. 37, p. e200074, 2020.

FERNANDEZ, R. et al. Implications for COVID-19: A systematic review of nurses' experiences of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic. **Int J Nurs Stud**, v. 111, 103637, 2020.

FERREIRA, M, et al. Critically ill SARS-CoV-2-infected patients are not stratified as sepsis by the qSOFA. **Ann. Intensive Care**, v.10, n. 43, p.1-3, 2020.

FIELDING, R. A. et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc.**, v. 12, n. 4, p. 249-56, 2011. Doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.

GAUTRET, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, online. 20 mar. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>. Acesso em: 28 mai. 2020.

GHASEMI, H. et al. Global prevalence of polypharmacy among the COVID-19 patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. I. **Tropical Medicine and Health**, v. 50, n. 60, p. 1-12, 2022.

GRAMBSCH P. M., THERNEAU T. M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals, **Biometrika**, v. 81, n. 3, p. 515–526, set. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/biomet/81.3.515>. Acesso em: 10 jul. 2023.

GOYAL, V.; BORDIA, A. The hypoglycemic effect of chloroquine. **J Assoc Physicians India.**, v. 43, n. 1, p. 17-8, 1995.

GUAN, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 1708-1720, 2020.

HERNANDEZ, A. V. et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Med.**, v. 10, n. 11, p. 2503, 2021. Doi: 10.3390/jcm10112503.

HONARMAND, H. et al. Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. **DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 1, p. 1-7, 2012.

HULLEY, S, B. et al. Designing Clinical Research. **Library of Congress Cataloging-in-Publication Data**. 3^o ed. p. 1-386. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4280619/mod_resource/content/1/Stephen%20B.%20Hulley%2C%20Steven%20R.%20Cummings%2C%20Warren%20S.%20Br%20owner%2C%20Deborah%20G.%20Grady%2C%20Thomas%20B.%20Newm.pdf. Acesso em 28 mai. 2020.

ILLOANUSI, S.; MGBERE, O.; ESSIEN, E. Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 61, p. e14-e25, 2021.

JANZ, D. et al. Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis trial. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 534-541, 2015.

KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. **The Statistical Analysis of Failure Time Data**, Second Edition ISBN:9780471363576 Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Inc.

KOLIFARHOOD, G. et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19: a narrative review. **Arch Acad Emerg Med**, v. 8, e41, 2020.

KASSAMBARA, A.; KOSINSKI, M.; BIECEK, P. Survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'. **R package version 0.4.9**. 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>. Acesso em: 10 jul. 2023.

ILOANUSI, S.; MGBERE, O.; ESSIEN, E. J. Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. **J Am Pharm Assoc**, v. 61, n. 5, p. e14-e25, 2021.

LANSBURY, L. et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. **Cochrane database of systematic reviews (online)**, v. 2, n. 2, 2019.

LI, Qun et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316.

LINTON, N.M. et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: a statistical analysis of publicly available case data. **Journal of Clinical Medicine**. v. 9, n. 538, p. 1-0, 2020.

LIU, S. et al. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. **Am J Emerg Med**, v. 38, n. 10, 2074-2080, 2020.

LUCCHETTA, R. et al. Hidroxicloroquina para Pacientes com COVID-19 não Hospitalizados: Uma Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 120, n. 4, p. e20220380, 2023.

MAISONNASSE, P. et al. Hydroxychloroquine use against Sars-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature*, v. 585, n. 7826, p. 584-587, 2020.

MARCHIORI, G. F.; DIAS, F. A.; TAVARES, D. M. S. Qualidade de vida entre idosos com e sem companheiro. **Rev enferm UFPE on line.**, Recife, v. 7, n. 4, p. 1098-106, abr., 2013.

MEHRA, M.R. et al. Articles hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet**, p. 1–10, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext). Acesso em: 27 mai. 2020.

MEIRELLES, T. V. S.; TEIXEIRA, M. B. Fatores estressores e protetores da pandemia da Covid-19 na saúde mental da população mundial: uma revisão integrativa. **Saúde debate**, v. 45, n. spe2, p. 156-170, 2021.

MELO, J. R. R. et al. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con COVID-19 en Brasil: análisis de las notificaciones espontáneas del sistema de farmacovigilancia brasileño. **Cad. Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. 1-17, 2021a.

MELO, J. R. R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cad. Saúde Pública**, v. 37, n. 4, 2021.

MENEZES, C. R.; SANCHES, C; CHEQUER, F.M.D. Effectiveness and toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine associated (or not) with azithromycin for the treatment of COVID-19. What do we know so far?. **J. Health Biol Sci**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

MOTA, M.S. **Estudos de coorte e estudos de casos e controlos**. 2014, 19 p. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2014. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/79665>. Acesso em: 28 mai. 2020.

MORORÓ, D. D. DE S. et al. Análise conceitual da gestão do cuidado em enfermagem no âmbito hospitalar. **Acta Paul Enferm**, v. 30, n. 3, p. 323–332, mai. 2017.

NIQUINI, R. P. et al. SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 7, p. e00149420, 2020.

NUNES, B. P. et al. Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, v. 36, n. 12, p. e00129620, 2020.

OLIVEIRA, M.A.; VELLARDE, G.C.; SÁ, R.A.M. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. **Femina**; v. 43, n. 3, p. 105-110, 2015.

OMS. **OMS suspende temporariamente uso da cloroquina para tratamento da Covid-19**. 25 mai. 2020. Disponível em: <https://www.instagram.com/p/CAn1TWjplk1/?igshid=199bwpetcfhdt>. Acesso em 28 mai. 2020.

OPAS. **OMS pré-qualifica primeiro anticorpo monoclonal para tratar COVID-19 grave**. 11 fev. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/11-2->

2022-oms-pre-qualifica-primeiro-anticorpo-monoclonal-para-tratar-covid-19-grave. Acesso em: 23 abr. 2023.

PADRÓN, L. C. F.; VÁZQUEZ, P. M. M. Prolongación del intervalo QT por fármacos utilizados en el tratamiento de la COVID-19. *Inmedsur [Internet]*, v. 5, n. 3, p. 1-9, 2022.

PAN, L. et al. Association of depressive symptoms with marital status among the middle-aged and elderly in Rural China—Serial mediating effects of sleep time, pain and life satisfaction. *Journal of Affective Disorders*, n. 303, p. 52–57, 2022.

PESSOA, G. R. et al. Segurança do paciente em tempos de pandemia: reflexão a partir dos atributos de qualidade do cuidado. *Esc. Anna. Nery*, v. 26, n. spe, p. e20220109, 2022.

PETO, R.; PETO, J. Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. *J Royal Statistical Society*, v. 135, n. 2, p. 186–207, 1972. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/2344317JSTOR>. Acesso em: 10 jul. 2023.

PETRILLI, C. M. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *BMJ.*, n. 369, p. m1966, 2020. Doi: 10.1136/bmj.m1966.

R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.*, v. 383, n. 21, p. 2030-2040, 2020.

RICHARDSON, Safiya et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *Journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

RICHTER, T. et al. Validation of the qSOFA and CRB-65 in SARS-CoV-2-infected community-acquired pneumonia. *ERJ Open Res*, v. 9, n. 3, p. 00168-2023, 2023.

ROSA, T. E. C. et al. Aspectos estruturais e funcionais do apoio social de idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 12, p. 2982-2992, dez., 2007.

RUANGSOMBOON, O. et al. The utility of the rapid emergency medicine score (REMS) compared with SIRS, qSOFA and NEWS for Predicting in-hospital Mortality among Patients with suspicion of Sepsis in an emergency department. *BMC Emerg Med.*, v. 7, n. 21, jan. 2021.

RUSSEL, C. D.; LONE, N. I.; BAILLIE, J. K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature Medicine*, v. 29, p. 334–343, 2023.

SANTA CASA VITÓRIA. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. 2020. Disponível em: <http://www.santacasavitoria.org/>. Acesso em: 10 set. 2020.

- SANTOS, J. L. G. et al. Práticas de enfermeiros na gerência do cuidado em enfermagem e saúde: revisão integrativa. **Rev. Bras. Enferm**, v. 66, n. 2, p. 257–263, mar. 2013.
- SANYAOLU, A. et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. **SN Compr Clin Med.**, v.2, n. 8, p. 1069–1076, 2020.
- SCHOENFELD, D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. **Biometrika**, v. 69, n. 1, p. 239–241, abr. 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/biomet/69.1.239>. Acesso em: 10 jul. 2023.
- SELF, W. H. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 324, n. 21, p. 2165-2176, 2020.
- SEYMOUR, C.W. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016. Erratum in: **JAMA**, v. 315, n. 20, p. 2237, 2016.
- SEYMOUR, C.W. et al. Marital Status and the Epidemiology and Outcomes of Sepsis. **Chest**, v. 137, n. 6, p. 1289-1296, 2010.
- SHEIKHBAHAIE, F. et al. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. **Adv Biomed Res.**, v. 5, p. 145, 2016.
- SIEMIENIUK, R. A.C. et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 163, n. 7, p. 519-528, 2015.
- SILVA, C. B. et al. Associação do índice de massa corporal aos desfechos clínicos dos casos de COVID-19. **Cogit. Enferm**, v. 26, p. e81396, 2021a.
- SILVA, I. M. et al. As relações familiares diante da COVID-19: recursos, riscos e implicações para a prática da terapia de casal e família. **Pensando fam.**, v. 24, n. 1, p. 12-28, jun. 2020.
- SILVA, L. M. F. DA. et al. Performance of scores in the prediction of clinical outcomes in patients admitted from the emergency service. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 29, p. e3479, 2021b.
- SILVA, J. DE O. M. et al. Utilização da Prática Baseada em Evidências por enfermeiros no serviço hospitalar. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, p. e67898, 2021c.
- SILVESTRINI, T. L.; CRUZ, C. E. R. N. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica em Centro de Tratamento Intensivo*. **RBTI**, v. 16, n.4, p. 228-233, 2004.
- SIMONNET, A. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity (Silver Spring)**, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.
- STEWART, M. et al. COVID-19 Evidence Accelerator: A parallel analysis to describe the use of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin among hospitalized COVID-19 patients. **PLoS One**, v. 16, n. 3, e0248128, 2021.

STROBE STATEMENT. **Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology**. Switzerland: University of Bern. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>, 2014. Acesso em: 28 mai. 2020.

TANNI, S. E. et al. Use of hydroxychloroquine to prevent SARS-CoV-2 infection and treat mild COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **J. bras. pneumol**, v. 47, n. 5, p. e20210236, 2021.

THERNEAU, T. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-11, 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>. Acesso em: 10 jul. 2023.

TLEYJEH, I. M. et al. Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. **Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes**, v.5, n. 1, p. 137-150, 2021.

TOURET, F; LAMBALLERIE, X. De cloroquina e COVID-19. **Antiviral Research**. v. 177, p. 1-2, 2020.

VICENT, L, A. et al. Observed Trends in Indices of Daily Temperature Extremes in South America 1960–2000. **Virology Journal**. v. 69, p. 1-10, 2005.

WANG, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020a.

WANG, M. et al. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. **Global Health Research and Policy**, v. 5, n. 4, p. 1-16, 2020.

WHO. **A healthy lifestyle - WHO recommendations**. 2010. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Acesso em: 23 jul. 2023.

WHO. **ATC/DDD Index 2023**. 2023. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 23 jul. 2023.

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected**: interim guidance. 13 mar. 2020. 19 p. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. Acesso em: 27 mai. 2020.

WHO. **Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety**. Geneva: World Health Organization, 2017.

WHO. **WHO Health Emergency Dashboard. WHO (COVID-19)**. 2023. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 23 abr. 2023.

XU, Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. **Nature. Medicine**. v. 26, p. 502–505, 2020.

YAO, X. et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, online. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>. Acesso em 28 mai. 2020.

ZHAO, L. Y. The relationship between gender, marital status and depression among Chinese middle-aged and older people: Mediation by subjective well-being and moderation by degree of digitization. **Front. Psychol.**, v.13, n. 923597, p. 1-14, 2022.

Apêndices e Anexos

APÊNDICE A- STROBE STATEMENT- CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED IN REPORTS OF COHORT STUDIES

CHECKLIST STROBE STATEMENT- CHECKLIST OF ITEMS THAT SHOULD BE INCLUDED IN REPORTS OF COHORT STUDIES			
	Item nº	Recomendação	Local no texto (página)
Título e resumo	1	(a) Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com o termo comumente utilizado.	8
		(b) Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado.	8
Introdução			
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.	24
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.	26
Métodos			
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.	28
Contexto (setting)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados	29
Participantes	6	Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.	NA
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.	32
Fontes de dados/ Mensuração	8	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.	31
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.	65
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.	30
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.	31

Métodos estatísticos	12	(a) Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento.	32
		(b) Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações.	32
		(c) Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”)	32
		(d) Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem.	NA
		(e) Descreva qualquer análise de sensibilidade.	32
Resultados			
Participantes	13	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados).	38
		Descreva as razões para as perdas em cada etapa.	39
		Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.	NA
Dados descritivos	14	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial.	39
		Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.	NA
Desfecho	15	Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.	NA
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos.	45
		Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados.	NA
		Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.	45
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.	46

Discussão			
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.	57
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de viéses em potencial.	65
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.	58
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.	65
Outras informações			
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.	NA

Legenda: NA = Não se aplica.

APÊNDICE B- FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Fatores de risco para óbito e tempo de internação em pacientes com COVID-19 em uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina: Estudo de coorte retrospectivo

1. Data/Hora: _____

2. ID do paciente: _____

3. Data da Coleta: _____

4. Especialidade:

- Cardiologia
- Clínica Geral
- Nefrologia
- Oncologia

5. Data de Nascimento: _____

6. Sexo:

- Feminino
- Masculino

7. Etnia:

- Branco
- Indígena
- Negra
- Parda

8. Estado de origem:

- Espírito Santo

9. Estado Civil:

- Casado(a)
- Solteiro(a)
- Divorciado(a)
- Viúvo(a)

10. Escolaridade:

- Ensino Fundamental Incompleto
- Ensino Fundamental Completo
- Ensino Médio Completo
- Ensino Médio Incompleto
- Nível Superior Completo
- Nível Superior Incompleto
- Pós-Graduação
- Pós-Graduação Incompleto

11. Profissão/Ocupação: _____

12. Data de admissão na Unidade/Enfermaria: _____

13. Data do diagnóstico de COVID-19: _____

14. Diagnóstico médico principal (CID-10):

Infecção Respiratória pelo novo Coronavirus (COVID 19)

15. Peso: _____

16. Altura: _____

17. Comorbidades Associadas:

Nega Comorbidades

Diabetes Millitus - Tipo I

Diabetes Millitus - Tipo II

Hipertensão Arterial

Doença Pulmonar Crônica - DPOC

Dislipdemia

Doença Cardiovascular

Outros: _____

Nega Comorbidades

18. Necessidade de ventilação mecânica durante a internação?

Sim

Não

19. Paciente em uso :

Cloroquina e Hidroxicloroquina

NA

20. Data de início do uso de Cloroquina/Hidroxicloroquina: _____

21. Medicamentos em uso no decorrer da internação (nome, dose, via e frequência de administração):

22. Data da alta: _____

23. Desfecho da alta:

Não óbito

Óbito

24. Tabagismo ?

Sim

Não

25. Apresentou diarreia ?

- Sim
- Não

26. Apresentou Hipoglicemia durante o uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina?

- Sim
- Não

27. Valor da Hipoglicemia: _____

28. Frequência Respiratória: _____

29. Nível de consciência (Glasgow): _____

30. Pressão Arterial: _____

31. Apresentou Parada Cardíaca ?

- Sim
- Não

32. Data da Parada Cardíaca: _____

33. Realizou ECG?

- Sim
- Não

34. Achados anormal no ECG ?

- Sim
- Não
- NA

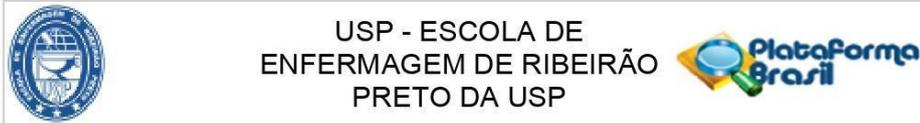
35. Arritmia ou prolongamento do intervalo de QT?

- Sim
- Não
- Normal

36. Resultado:

- Atividade Eletrica sem pulso
- Fibrilação Ventricular
- Taquicardia Ventricular sem pulso
- Normal
- NA

ANEXO 1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados à óbito e tempo de internação em pacientes com covid-19 em uso de cloroquina e hidroxicloroquina: estudo de coorte.

Pesquisador: INGRED LOPES DA COSTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40876320.7.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.512.794

Apresentação do Projeto:

Este parecer trata-se das respostas às pendências do Parecer Número: 4.478.074

Na sua introdução aborda a evolução da Pandemia do Coronavírus-19, publicamente conhecido como COVID-19. E os tratamentos com a cloroquina ou hidroxicloroquina

Hipótese: Pacientes com COVID-19, em tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina apresentam maior tempo de internação e maior risco de óbito intrahospitalar, quando comparados com os pacientes com a doença, mas não expostos ao tratamento..

Será realizado um estudo de coorte retrospectivo, serão selecionados indivíduos segundo a sua exposição (grupo exposto e grupo não exposto).

LOCAL DO ESTUDO - O estudo será realizado no hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. O hospital possui sistema de prontuário eletrônico do paciente que é operacionalizado pelo sistema de gestão hospitalar Soul MV®. Logo, o sistema reúne, em um único local, as informações clínicas e assistenciais de todos os atendimentos, incluindo as prescrições médicas. Serão incluídos no estudo, todos os pacientes de enfermarias e UTI com idade igual ou superior a 18 anos, exceto indígenas, com diagnóstico confirmado de COVID- 19, ou seja, com PCR positivo para a infecção, atendidos no hospital a partir de 26 de fevereiro de 2020 até 31 de dezembro do mesmo ano, com registro de alta hospitalar por motivo de óbito ou não óbito. Serão excluídos os pacientes que iniciaram tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina após

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.512.794

48 horas do diagnóstico de COVID-19, pacientes para os quais o tratamento foi iniciado durante ventilação mecânica e pacientes que receberam terapia com remdesivir.

Os pacientes serão identificados a partir dos registros de admissão e alta e serão divididos em dois grupos: pacientes com COVID-19 expostos ao tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina e pacientes com COVID-19 não expostos aos medicamentos.

A coleta de dados:

Serão disponibilizados para a pesquisadora em planilhas do Excel pelo serviço de tecnologia de informação (STI) do hospital.

Serão obtidas as seguintes variáveis:

DEMOGRÁFICAS: data de admissão; data de nascimento; estado de origem; sexo; cor da pele; estado civil; escolaridade; profissão/ocupação.

CLÍNICAS: diagnóstico médico principal, segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10); índice de massa corporal (IMC); comorbidades associadas, segundo o CID-10, tais como doença cardiovascular (incluindo doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e história de arritmia cardíaca); história atual ou pregressa de tabagismo; história de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); presença de condições que podem predispor o indivíduo à imunossupressão, como uso de corticóides, doença imunológica pré-existente e uso atual de quimioterapia para tratamento de câncer; e escore SOFA simplificado

TERAPÊUTICAS: medicamentos em uso no decorrer na internação (nome, dose, via e frequência de administração); data de início do uso de cloroquina e hidroxicloroquina.

DATA DA ALTA

DESFECHO DA ALTA: óbito / não óbito.

O número de participantes estimado é de 100, 50 em cada grupo

O tempo zero da coorte (T0) será a data da admissão do paciente com diagnóstico de COVID-19, e o tempo de seguimento (T) será até o desfecho (alta/óbito). Para a análise das variáveis independentes, empregar-se-á os recursos das estatísticas descritivas (frequência absoluta e relativa) e para verificar a associação entre as variáveis independentes tempo de internação e óbito, será utilizado o teste do Quiquadrado, considerando IC95%. As variáveis contínuas serão analisadas por meio de medidas de tendência central (mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão). Para estimar a probabilidade de óbito e maior tempo de internação, será utilizado o método de Kaplan Meier, utilizando o teste log-rank de 95%, para avaliar as diferenças entre as curvas (HULLEY et al., 2007). Para o modelo final, no modelo explicativo dos fatores de risco para o óbito e maior tempo de internação, será utilizada a regressão de Cox, com os respectivos riscos

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

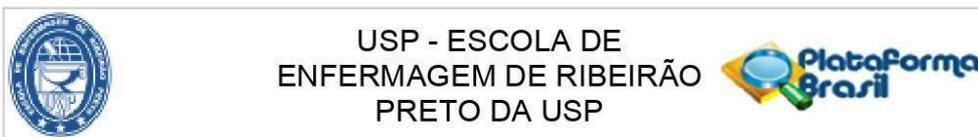
CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.512.794

bruto (crude hazard ratio) e ajustado (adjusted hazard ratio) das variáveis independentes (HULLEY et al., 2007). As variáveis independentes que demonstrarem significância estatística pela análise univariada, considerando log-rank de entrada no modelo $<0,10$, serão incluídas no modelo de regressão multivariada de Cox, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) (HULLEY et al., 2007).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar os desfechos clínicos de pacientes adultos com COVID-19 expostos e não expostos a tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes com COVID-19

Analisar associações entre os desfechos clínicos (tempo de internação e óbito) em pacientes com COVID19, expostos e não expostos a tratamento medicamentoso com cloroquina e hidroxicloroquina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as pesquisadoras:

Riscos:

Os riscos incluem divulgação de dados confidenciais e de segurança dos prontuários. Entretanto, esses riscos serão gerenciados da seguinte maneira: as planilhas em Excel disponibilizadas pelo Serviço de Tecnologia de Informação do hospital serão armazenadas em computador protegido por senha, de modo que somente a pesquisadora e sua orientadora terão acesso aos arquivos.

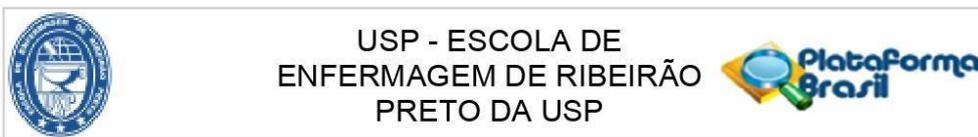
Benefícios:

Os benefícios para os usuários são indiretos, uma vez que os conhecimentos produzidos neste estudo podem oportunizar a elaboração de tratamentos para os pacientes com COVID-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa será desenvolvida pela aluna Ingrid Lopes da Costa mestranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, sob a orientação da Profa. Dra. Fernanda Raphael Escobar Gimenes de Sousa. Tem como coparticipante instituição IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA.

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.512.794

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Ofício de encaminhamento do protocolo assinado pelas pesquisadoras responsáveis;
2. Novo Documento de solicitação de dispensa do TCLE
3. Anuência da instituição onde será realizada a pesquisa

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. A Folha de Rosto não se encontra totalmente preenchida. Caso não seja possível a obtenção da assinatura do responsável na instituição proponente. O CEP autoriza, em caráter excepcional, a dispensa de assinaturas nos documentos necessários à submissão de protocolos de pesquisa junto a Plataforma Brasil, durante o tempo necessário à instalação da segurança e saúde pública. Diante do exposto, solicita-se, assim que possível, seja encaminhada nova folha de rosto, por meio de notificação na Plataforma Brasil com o campo "Instituição Proponente" devidamente PREENCHIDO E assinado pelo responsável legal (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.a).

RESPOSTA: as pesquisadoras justificam a ausência da assinatura

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA, com a recomendação que assim que possível, seja encaminhada nova folha de rosto, por meio de notificação na Plataforma Brasil.

2. Quanto aos documentos: Projeto.pdf e PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1655313.pdf, quanto ao item BENEFÍCIOS DA PESQUISA, salienta-se que segundo o item II.4 da Resolução 466/2012 benefícios da pesquisa - proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, AUFERIDO PELO PARTICIPANTE E/OU SUA COMUNIDADE EM DECORRÊNCIA DE SUA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA.. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1655948.pdf lê-se: "Os benefícios da pesquisa serão diretos e indiretos. Com relação aos benefícios diretos, acompanhamento mais frequente do andamento da doença, acesso a tratamentos promissores, colaboração das terapias para melhor oferta de tratamentos futuros com medicamentos mais eficazes e seguros." Solicita-se a adequação desse item, deixando claro como o participante dessa pesquisa será beneficiado diretamente se ele já foi a óbito ou já teve alta. Além disso, solicita-se que a pesquisadora esclareça como se dará o "acompanhamento mais frequente" do participante e que tipo de "acesso a tratamentos promissores" será providenciado.

RESPOSTA: as pesquisadoras reformulam o texto dos Benefícios da pesquisa, deixando claro que

Endereço: BANDEIRANTES 3900	CEP: 14.040-902
Bairro: VILA MONTE ALEGRE	
UF: SP	Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197	E-mail: cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.512.794

os mesmos são indiretos, uma vez que os conhecimentos produzidos neste estudo podem oportunizar a elaboração de tratamentos para os pacientes com COVID-19.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Quanto ao documento "Termo de Dispensa do TCLE.pdf:

Em relação a solicitação da dispensa do TCLE, no item IV.8 da Resolução CNS 466/2012: Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser JUSTIFICADAMENTE solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento. Nesse sentido solicitamos que a justificativa para a dispensa do TCLE seja reformulada contendo:

- a. o compromisso do pesquisador assegurando a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados e a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.
- b. contenha a impossibilidade de se aplicar o TCLE para os participantes que não foram a óbito.
- c. que use como referência a Resolução CNS 466/2012, pois a Resolução CNS510/2016 para área de Ciências Humanas e Sociais.
- d. que seja formatada de tal forma que as assinaturas dos pesquisadores estejam junto com o texto.

RESPOSTA: as pesquisadoras reformulam a solicitação de Dispensa do TCLE

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

4- Solicitamos incluir na Plataforma Brasil a anuência da Instituição na qual será desenvolvido o estudo, a IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA/ES, ou o compromisso da pesquisadora de que essa anuência será obtida antes da coleta dos dados.

RESPOSTA: as pesquisadoras anexam a anuência da instituição.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado ad referendum.

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



**USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP**



Continuação do Parecer: 4.512.794

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1655948.pdf	19/01/2021 21:44:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/01/2021 21:43:46	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Outros	oficiorespostapendencia.pdf	12/01/2021 20:10:13	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Outros	anuenciaverso.pdf	05/01/2021 18:20:17	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Outros	anuenciameio.pdf	05/01/2021 18:19:52	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Outros	anuencia.pdf	05/01/2021 18:19:37	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Outros	oficio.pdf	09/12/2020 19:04:52	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Orçamento	Orcamentodetalhado.pdf	09/12/2020 19:03:40	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	09/12/2020 18:57:39	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	09/12/2020 18:56:58	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	29/11/2020 22:32:37	INGRED LOPES DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 27 de Janeiro de 2021

**Assinado por:
Rosane Pilot Pessa
(Coordenador(a))**

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

ANEXO 2- DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Vimos através deste solicitar a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto de pesquisa intitulado “Fatores associados à óbito e tempo de internação em pacientes com covid-19 em uso de cloroquina e hidroxiclороquina: estudo de coorte”. O estudo será desenvolvido de modo a garantir o cumprimento dos preceitos da Resolução CNS nº 510/2016 sobre a ética na pesquisa no Brasil, conforme artigo V, que coloca as condições de dispensa de tal termo por se tratar de análise secundária de bancos de dados, com informações agregadas, sem possibilidade de identificação individual, tendo em vista:

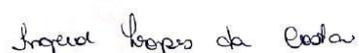
1. O volume de prontuários a ser avaliado;
2. Por tratar-se de estudo retrospectivo;
3. O fato dos usuários não estarem presentes no local da coleta de dados e, não havendo a dispensa, inviabilizando a investigação.

Para a realização deste estudo serão utilizados dados secundários, provenientes do prontuário eletrônico dos pacientes e disponibilizados pelo serviço de tecnologia de informação do hospital, quais sejam: relação de pacientes internados no período de 26 de fevereiro de 2020 a 31 de dezembro do mesmo ano e que tiveram diagnóstico confirmado de COVID-19; variáveis demográficas, como: data de admissão; data de nascimento; estado de origem; sexo; cor da pele; estado civil; escolaridade; profissão/ocupação, clínicas, tais como: diagnóstico médico principal, segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10); índice de massa corporal (IMC); comorbidades associadas, segundo o CID-10, tais como doença cardiovascular (incluindo doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e história de arritmia cardíaca); história atual ou pregressa de tabagismo; história de hipertensão arterial, diabetes, dislipdemia e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); presença de condições que podem predispor o indivíduo à imunossupressão, como uso de corticóides, doença imunológica pré-existente e uso atual de quimioterapia para tratamento de câncer; e escore SOFA simplificado.

O hospital possui sistema de prontuário eletrônico do paciente que é operacionalizado pelo sistema de gestão hospitalar Soul MV®. Logo, o sistema reúne, em um único local, as informações clínicas e assistenciais de todos os atendimentos, incluindo as prescrições médicas. Os dados serão disponibilizados em um CD pelo serviço de tecnologia de informação do hospital de modo que somente as pesquisadoras terão acesso aos bancos de dados.

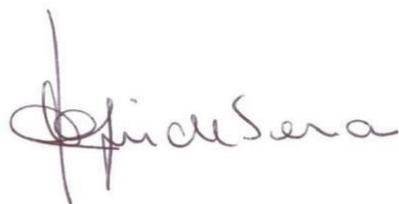
Ressalta-se que não haverá identificação dos participantes, com respeito e proteção ao anonimato dos mesmos, inclusive por ocasião da apresentação dos resultados em eventos e periódicos científicos.

Ribeirão Preto, 19 de Janeiro de 2021.



Ingrid Lopes da Costa

*Mestranda do Programa de Enfermagem Fundamental
da EERP-USP*



Fernanda Raphael Escobar Gimenes

Prof.^a Dra. da EERP-USP

Orientadora