



CURSO DE MEDICINA

MARIA CLARA TANAJURA SPÍNOLA MATIAS

**PERFIL CLÍNICO, SOCIODEMOGRÁFICO E TAXA DE LETALIDADE POR
SÍNDROME DO CONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19 EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME METABÓLICA - ESTADO
DA BAHIA, 2020-2022**

SALVADOR- BA

2024

Maria Clara Tanajura Spínola Matias

**PERFIL CLÍNICO, SOCIODEMOGRÁFICO E TAXA DE LETALIDADE POR
SÍNDROME DO CONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO POR COVID-19 EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME METABÓLICA - ESTADO
DA BAHIA, 2020-2022**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito como requisito parcial para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Prof.^aCristiane Maria Carvalho Costa Dias.

Coorientadora: Prof.^a Marcela Moura

SALVADOR-BA

2024

Dedico esse trabalho aos meus avôs, Artur e José, pelo exemplo de coragem e simplicidade

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Gilberto e Karina que sempre apoiaram minha jornada e me mostraram o verdadeiro significado de cuidar e amar.

Às minhas irmãs, Maria Luiza e Maria Helena, minhas eternas companheiras.

À minha família, pelo apoio, compreensão e por acreditarem que a conquista desse sonho seria possível.

À minha primeira melhor amiga, Maria Julia, por ser meu alicerce incondicional em todas as fases da minha vida.

Aos meus grandes amigos conquistados nessa caminhada, Lu, Isa, Leo e Bruna que trouxeram leveza e resiliência ao processo.

Às minhas orientadoras, Cristiane Dias e Marcela Moura pelo incentivo e por me acolherem nesse processo árduo.

Por fim, ao Prof. Juarez Dias pela paciência e dedicação durante o desenvolvimento desse trabalho,

RESUMO

Introdução: A COVID-19, desde sua emergência em Wuhan, China, no final de 2019, representa uma séria ameaça à saúde global, principalmente ao Brasil. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma complicação grave associada à doença, caracterizada por insuficiência respiratória. A sobreposição de fatores de risco cardiovascular, como na Síndrome Metabólica (SM), pode estar associada a um pior prognóstico da doença. **Objetivos:** Analisar o perfil clínico e sociodemográfico e mortalidade, de pacientes hospitalizados com SM que desenvolveram SDRA devido à COVID-19 no estado da Bahia, Brasil, entre 2020 e 2022. **Metodologia:** O estudo adotou um desenho transversal, retrospectivo e descritivo, com abordagem quantitativa e utilização de dados secundários. Foram analisadas notificações de casos de SDRA por COVID-19 na Bahia entre 2020 e 2022. A amostra foi selecionada por conveniência, considerando critérios de inclusão baseados em diagnóstico confirmado de COVID-19 e portadores de SM, além de excluir pacientes residentes fora da Bahia ou com comorbidades específicas. Os dados foram coletados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) e analisados estatisticamente utilizando o software SPSS versão 14.0, com testes de Qui-Quadrado e Mann-Whitney. As variáveis estudadas incluíram características demográficas, clínicas, evolutivas e relacionadas ao suporte ventilatório, sendo expressas em frequências relativas e medianas com intervalo interquartil. **Resultados:** Entre 2020-2022, de 131.089 casos de SRAG notificados, 82.459 foram confirmados como COVID-19. A amostra final foi de 38.561 pacientes, dos quais 1,4% tinham SM. Os pacientes com SM, predominantemente do sexo feminino (n=295; 56%) e de raça/cor da pele parda (n=281; 53,3%), eram mais velhos, com mediana de 63,00 IIQ (53,0-74,0) anos, enquanto aqueles sem SM, mais jovens, tinham mediana de idade 53,00 IIQ (40-67) e eram do sexo masculino (n=21.379; 56,2%). Os sintomas mais comuns foram tosse, dispneia, febre e desconforto respiratório. Pacientes com SM apresentaram maior prevalência de febre isolada (61,7% vs 59,2%, p=0,040) e tosse (73,4% vs 72,8%, p=0,015), além de maior necessidade de UTI (56,9% vs 38,6%, p<0,001) e suporte ventilatório invasivo (29,4% vs 16,8%, p= p<0,001). A maioria desses pacientes era do Núcleo Regional de Saúde Leste (n=403; 76,5%). A taxa de letalidade foi maior em pacientes com SM (32,6% vs 25,4%, p=0,004), com mais óbitos entre mulheres (59,3% v 43,6%, p<0,001) e pacientes com SM que necessitaram de UTI (88,4% vs 66,5%, p= 0,001) e ventilação mecânica (70,3% vs 49,9%, p<0,001). **Conclusão:** O estudo encontrou uma associação entre SM e desfechos desfavoráveis em pacientes com SDRA por COVID-19 na Bahia, Brasil. Pacientes com SM mostraram características clínicas distintas, incluindo uma faixa etária mais avançada e predominância de mulheres. A presença dessa síndrome foi associada a maior necessidade de cuidados intensivos, suporte ventilatório invasivo e taxa de letalidade mais elevada em comparação com aqueles não portadores. Isso ressalta a importância de considerar a SM como um fator de risco importante na avaliação e manejo de pacientes com SDRA por COVID-19 e a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas específicas para essa população.

Palavras chaves: Síndrome Metabólica; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo Grave; COVID-19

ABSTRACT

Introduction: COVID-19, since its emergence in Wuhan, China, in late 2019, represents a serious threat to global health, particularly in Brazil. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a severe complication associated with the disease, characterized by respiratory failure. The overlap of cardiovascular risk factors, such as Metabolic Syndrome (MS), may be associated with a worse prognosis. **Objectives:** To analyze the clinical and sociodemographic profile and mortality of hospitalized patients with MS who developed ARDS due to COVID-19 in Bahia, Brazil, between 2020 and 2022. **Methodology:** This study adopted a cross-sectional, retrospective, and descriptive design, with a quantitative approach and the use of secondary data. Notifications of ARDS cases due to COVID-19 in Bahia between 2020 and 2022 were analyzed. The sample was selected for convenience, considering inclusion criteria based on confirmed COVID-19 diagnosis and MS carriers, and excluding patients residing outside Bahia or with specific comorbidities. Data were collected from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) and statistically analyzed using SPSS version 14.0, with Chi-square and Mann-Whitney tests. The variables studied included demographic, clinical, evolutionary, and ventilatory support-related characteristics, expressed in relative frequencies and medians with interquartile range. **Results:** Between 2020 and 2022, out of 131,089 notified ARDS cases, 82,459 were confirmed as COVID-19. The final sample consisted of 38,561 patients, of which 1.4% had MS. Patients with MS, predominantly female (n=295; 56%) and of brown skin color (n=281; 53.3%), were older, with a median age of 63.00 IQR (53.0-74.0) years, while those without MS, younger, had a median age of 53.00 IQR (40-67) and were male (n=21,379; 56.2%). The most common symptoms were cough, dyspnea, fever, and respiratory discomfort. Patients with MS had a higher prevalence of isolated fever (61.7% vs. 59.2%, p=0.040) and cough (73.4% vs. 72.8%, p=0.015), as well as a higher need for ICU (56.9% vs. 38.6%, p=0.000) and invasive ventilatory support (29.4% vs. 16.8%, p=0.000). Most of these patients were from the Eastern Regional Health Core (n=403; 76.5%). The mortality rate was higher in patients with MS (32.6% vs. 25.4%, p=0.004), with more deaths among women (59.3% vs. 43.6%, p=0.000) and patients with MS requiring ICU (88.4% vs. 66.5%, p=0.001) and mechanical ventilation (70.3% vs. 49.9%, p=0.000). **Conclusion:** The study found an association between MS and unfavorable outcomes in patients with ARDS due to COVID-19 in Bahia, Brazil. Patients with MS showed distinct clinical characteristics, including an older age group and a predominance of women. The presence of this syndrome was associated with a higher need for intensive care, invasive ventilatory support, and a higher mortality rate compared to those without MS. This underscores the importance of considering MS as a significant risk factor in the evaluation and management of patients with ARDS due to COVID-19 and the need for specific preventive and therapeutic strategies for this population.

Key-Words: Metabolic Syndrome; Acute Respiratory Distress Syndrome; COVID-19

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVO.....	9
	2.1 Geral.....	9
	2.2 Específicos.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	MÉTODOS.....	14
	4.1 Desenho de Estudo.....	14
	4.2 Local e Período de Estudo.....	14
	4.3 População e Amostra.....	14
	4.4 Operacionalização da Pesquisa.....	14
	4.5 Variáveis de estudo.....	15
	4.6 Plano de Análise.....	15
	4.7 Aspectos Étnicos.....	15
5	RESULTADOS.....	16
6	DISCUSSÃO.....	21
7	CONCLUSÕES.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26

1 Introdução

. A COVID-19, uma doença viral altamente infecciosa originada em Wuhan, China, no final de 2019, pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, se propagou globalmente, afetando mais de 223 países e resultando em cerca de 593 milhões de casos e 6 milhões de mortes até dezembro de 2022, marcando a maior crise de saúde mundial desde 1918.¹ Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou-a como pandemia. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 25 de fevereiro de 2020 e o país tornou-se rapidamente o terceiro com maior número de infecções por SARS-CoV-2 na América Latina.² Nesse contexto, é válido destacar o estado da Bahia o qual, devido a um alto índice de vulnerabilidade social, lidou com uma grande desvantagem no enfrentamento da pandemia, associada a um quadro de desigualdades sociais e concentração de renda.³

A compreensão da patogênese do COVID-19 é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento eficazes. O vírus SARS-CoV-2 compartilha semelhanças com outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV⁴ e a proteína spike (S) desempenha um papel crucial na entrada do vírus nas células hospedeiras.⁵ Os testes diagnósticos são cruciais em todas as etapas de uma doença, permitindo o acompanhamento e prognóstico adequados. Desde o surgimento da COVID-19, vários métodos foram desenvolvidos para diagnosticá-la, com destaque para o teste baseado em análises genéticas moleculares, como o RT-PCR. Além disso, outras técnicas, como testes sorológicos, de amplificação de ácidos nucleicos e tomografia computadorizada, também mostram eficácia no diagnóstico da doença. No entanto, a identificação de casos assintomáticos permanece desafiadora na prevenção da propagação do vírus.⁶

A presença de pacientes assintomáticos, principalmente em indivíduos imunocompetentes, desempenha um papel importante na rápida expressão da doença, uma vez que a transmissão do vírus ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias de indivíduos infectados, apresentando ou não sintomatologia.^{7,8} Por outro lado, em indivíduos sintomáticos, o curso da doença pode seguir vários estágios. A avaliação clínica e laboratorial é essencial para identificar

pacientes com maior risco de desenvolver complicações graves por COVID-19. Além dos sintomas clássicos, como febre, tosse e falta de ar, parâmetros como linfopenia, neutrofilia, aumento de enzimas hepáticas e marcadores inflamatórios têm sido associados a um curso mais grave da doença.^{9,10} Os pacientes que necessitam de tratamento hospitalar têm um risco consideravelmente aumentado de morte pela doença.¹¹⁻¹⁴ Portanto, para fins de estratificação de risco, é crucial entender os parâmetros que predisõem os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 a um curso grave de COVID-19, que é caracterizado por insuficiência respiratória aguda e o desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).¹⁵

A SDRA é uma experiência grave da COVID-19 e é caracterizada pela presença de insuficiência respiratória grave. O diagnóstico da SDRA requer critérios clínicos e ventilatórios, e sua gravidade está associada ao aumento do risco de morte.^{16,17} A idade avançada e o sexo masculino são fatores de risco bem estabelecidos para COVID-19 grave. Ademais, estudos recentes relataram que comorbidades metabólicas associadas a um maior risco de desenvolver SDRA e morte em pacientes com COVID-19, com destaque para a síndrome metabólica (SM), uma condição caracterizada pela presença de múltiplos componentes de risco cardiovascular, incluindo hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, distúrbios do metabolismo da glicose e obesidade.¹⁸⁻²²

A SM é uma constelação de fatores de risco cardiovascular que incluem obesidade abdominal, pressão arterial elevada, disglícemia, dislipidemia aterogênica, estado pró-trombótico e estado pró-inflamatório. Clinicamente, esta síndrome é definida pela presença de três ou mais dos seguintes fatores: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia (níveis anormais de triglicerídeos e colesterol HDL), distúrbios do metabolismo da glicose e obesidade.²³ Indivíduos com síndrome metabólica correm maior risco de desenvolver formas graves de COVID-19 associadas às complicações e mortalidade pela doença. A complicação mais comum é a deterioração clínica progressiva ou súbita, levando a insuficiência respiratória aguda, SDRA e/ou falência múltipla de órgãos. Ademais, pacientes com SM apresentam maior chance de desenvolver SDRA e resultados graves em geral, do que pacientes com COVID-19 sem SM, mas com presença de alguns dos seus componentes (*Diabetes mellitus*, hiperlipidemia, obesidade ou hipertensão arterial). Os mecanismos fisiopatológicos dessas observações não foram totalmente elucidados. Provavelmente, o meio pró-

inflamatório observado em pacientes com SM pode contribuir para desregulação imunológica do hospedeiro mediada por COVID-19, incluindo respostas imunes abaixo do ideal, hiperinflamação, disfunção microvascular e trombose.^{8,24,25}

Nesse sentido, a SM tem se mostrado um fator de risco importante, aumentando a probabilidade de complicações e morte em pacientes com COVID-19. O surto da doença agravou os problemas sanitários, econômicos, sociais e políticos do país, colapsando o sistema de saúde brasileiro que já era precário, especialmente no Estado da Bahia que se destaca pelo seu alto nível de disparidades sociais. A proposta deste estudo é ampliar o conhecimento sobre o padrão de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com problemas metabólicos na região, visando auxiliar na elaboração de medidas de prevenção e tratamento a nível local. Essas medidas não apenas visam conter o vírus, mas também gerenciar adequadamente os fatores de risco metabólicos. Dessa forma, o Estado, que enfrentou um grande desafio durante a pandemia e ainda lida com o COVID-19, poderá reduzir o impacto da doença na saúde da população.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral: Analisar o perfil clínico, demográfico e a taxa de letalidade dos pacientes hospitalizados com SM que desenvolveram SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia entre os anos de 2020-2022.

2.2 Específicos:

Descrever o perfil demográfico dos pacientes que desenvolveram SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia entre os anos de 2020-2022;

Descrever a distribuição epidemiológica dos pacientes que desenvolveram SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia entre os anos de 2020-2022;

Descrever o perfil clínico, sintomatologia, evolução dos pacientes que desenvolveram SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia entre os anos de 2020-2022;

Compara o perfil clínico, epidemiológico, demográfico e sintomatológico dos pacientes com e sem SM que desenvolveram SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia entre os anos de 2020-2022.

3 Revisão de Literatura

A COVID-19 é uma doença altamente infecciosa causada SARS-CoV-2. Surgiu em Wuhan, China, no final de 2019 e impactou o mundo inteiro, desencadeando a maior crise mundial de saúde desde a pandemia de influenza em 1918. O vírus se espalhou para mais de 223 países, causando cerca de 593 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes reportadas, até dezembro de 2022. Em 2020, nos Estados Unidos, se tornou a terceira principal causa de morte no país, ficando atrás somente de doenças cardiovasculares e câncer.¹ A rápida disseminação da doença em pouco tempo levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declará-la como uma pandemia mundial em 11 de março de 2020 e, até 30 de março de 2020, a COVID-19 já havia afetado 203 países.²⁶

O surto global de COVID-19 teve um impacto significativo no Brasil, agravando os problemas de saúde, políticos, econômicos, sociais e educacionais já existentes. O país registrou seu primeiro caso em 25 de fevereiro de 2020 e rapidamente se tornou o epicentro da epidemia na América Latina, apresentando o maior número de casos e a mais alta taxa de transmissão do vírus.² As desigualdades econômicas e sociais existentes, associadas a questões políticas, contribuíram para os efeitos adversos da pandemia no país.²⁷ O sistema de saúde pública brasileiro, já fragilizado, enfrentou uma sobrecarga considerável, incapaz de lidar adequadamente com o aumento significativo de casos. Embora a propagação do vírus tenha sido rápida, os testes em larga escala não foram amplamente implementados, resultando em uma subnotificação estimada de infecções. A primeira morte por COVID-19 foi relatada em 17 de março de 2020 e, em questão de meses, o Brasil ocupava posições de destaque no *ranking* mundial de casos e mortes. Dessa forma, além das milhares de vidas perdidas, a pandemia também trouxe consequências da acentuação de problemas estruturais do país, como o desemprego e a insegurança alimentar.²⁸

A patogênese do COVID-19 envolve a estrutura e fisiopatologia do vírus SARS-CoV-2, que é semelhante aos vírus SARS-CoV e MERS-CoV, sendo composto por diversas proteínas³. A proteína *spike* (S), localizada na superfície externa do vírus, desempenha um papel crucial na incorporação do vírus nas células hospedeiras⁴. A infecção desencadeia uma resposta imune, com o recrutamento de células do sistema

imunológico e a liberação de citocinas, resultando em inflamação local e sistêmica. Em casos graves, a resposta imune exagerada pode levar a uma "tempestade de citocinas", causando danos adicionais nos tecidos²⁹. Entre eles, nota-se o aumento da permeabilidade vascular e o subsequente desenvolvimento de edema pulmonar.³⁰

Apesar do COVID-19 ser descrito como uma doença que afeta primariamente os sistemas respiratório e vascular, também pode afetar outros órgãos, como o trato gastrointestinal, cardiovascular, renal e o sistema nervoso central. Tal comprometimento pode ser explicado por um combinado de mecanismos patogênicos da doença, incluindo toxicidade viral, injúria isquêmica por vasculite ou trombose, disfunção imune e do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).³¹ É ainda importante ressaltar que o SARS-CoV-2 apresenta alta capacidade de mutação ao longo do tempo, resultando em variantes com diferentes características, algumas das quais são consideradas preocupantes devido ao seu potencial de maior transmissibilidade ou evasão da resposta imune adquirida por infecção ou vacinação.¹

O SARS-CoV-2, é transmitido principalmente por gotículas respiratórias exaladas por indivíduos sintomáticos ou assintomáticos que estão infectados. Embora a transmissão por meio de aerossóis também tenha sido implicada na disseminação do vírus, ainda não é universalmente reconhecida. Além disso, a transmissão por meio de fômites, ou seja, objetos ou superfícies contaminadas, também é bem caracterizada em diversos estudos.⁷ A prevalência de pacientes assintomáticos varia significativamente, de 20% a 86%, e desempenha um papel importante na rápida disseminação do vírus.⁸ O período médio de incubação é estimado em cerca de 5,1 dias, e a maioria dos pacientes desenvolverá sintomas dentro de 11,5 dias após a infecção.³²

Após a infecção com SARS-CoV-2, os indivíduos podem permanecer assintomáticos ou apresentar diferentes estágios da doença, desde sintomas leves até uma forma mais complicada com maior gravidade. A maioria dos pacientes sintomáticos apresenta febre, tosse e falta de ar, sendo menos comuns como dor de garganta, anosmia, anorexia, náusea, mal-estar, mialgias e diarreia(10). Os parâmetros clínicos e laboratoriais que podem indicar uma doença mais grave por COVID-19 incluem linfopenia, neutrofilia, aumento da lactato desidrogenase (LDH), elevação da proteína C reativa (PCR), elevações das enzimas hepáticas, altas de ferritina, D-dímero e pró-

calcitonina. Tal análise é essencial, uma vez que pacientes hospitalizados com COVID-19 têm um risco consideravelmente aumentado de mortalidade, que variou de 10% a 26% nos EUA, Reino Unido, Itália e Alemanha, entre os anos de 2020 e 2022.^{9,11-13}

Com base na gravidade da doença, incluindo sintomas clínicos, achados laboratoriais e anormalidades radiográficas, hemodinâmicas e funcionais, o *National Institutes of Health*/Instituto Nacional de Saúde (NIH) classificou a COVID-19 em 5 tipos distintos, sendo o estágio 5 o mais grave, caracterizado por falência respiratória aguda, choque séptico e falência múltipla de órgãos, podendo levar ao desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). A SDRA é uma condição caracterizada pela presença de insuficiência respiratória grave de início recente ou agravamento de um quadro respiratório já identificado. O seu diagnóstico requer a avaliação de critérios clínicos e ventilatórios, como radiografia de tórax, tomografia computadorizada ou ultrassonografia pulmonar, que indicam a presença de opacidades bilaterais (infiltrados pulmonares >50%) não completamente explicadas por efusões ou colapso lobular.¹⁷

A idade avançada e o sexo masculino são fatores de risco bem estabelecidos para COVID-19 grave. A idade média dos pacientes hospitalizados varia entre 47 e 73 anos, e a maioria dos estudos de coorte relatou uma porcentagem de homens em torno de 60%. Além disso, de 60% a 90% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 possuem comorbidades.³³ Estudos recentes de meta-análise relataram que comorbidades metabólicas, como Diabetes *mellitus*^{18,19}, obesidade²⁰, dislipidemia²¹ e HAS²², estão associadas a um risco maior de desenvolver SDRA e mortalidade em pacientes com COVID-19. Dessa forma, uma possibilidade é que o agrupamento de obesidade, pré-diabetes ou diabetes, hipertensão e dislipidemia, como o fenótipo da síndrome metabólica (SM), esteja associado a alto risco de doença grave.^{23,34}

A SM é uma condição caracterizada pela presença de cinco fatores de risco relacionados à morbimortalidade cardiovascular, incluindo HAS, dislipidemia (níveis anormais de triglicerídeos e colesterol HDL), distúrbios do metabolismo da glicose e obesidade. Para ser diagnosticada com SM, é necessário que pelo menos três desses fatores estejam presentes.²³ Estudos recentes investigaram a associação entre SM e seus componentes com a mortalidade em pacientes com COVID-19 e SDRA. Uma

metanálise de estudos de coorte, incluindo dados sobre mais de 2.400 indivíduos, mostrou que a SM está melhor associada à SDRA e à mortalidade em pacientes com COVID-19 do que seus componentes individuais.²⁵

Em outro estudo de coorte prospectivo internacional e multicêntrico, envolvendo 29.040 adultos hospitalizados com COVID-19, identificou-se que a SM, diagnosticada pelo agrupamento de obesidade, pré-diabetes ou diabetes, hipertensão e dislipidemia, foi associada a um aumento significativo de mortalidade e SDRA em uma população global de pacientes hospitalizados com COVID-19. Esse risco aumentado foi cumulativo, com a proporção de SDRA aumentando a cada critério de SM adicionado. Além disso, esses pacientes apresentaram uma maior necessidade de cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica invasiva ou ECMO, aumento da ventilação não invasiva ou suporte de oxigênio de alto fluxo e aumento do uso de oxigênio suplementar em comparação com pacientes sem SM. Acredita-se que o estado inflamatório crônico de baixo grau caracterizado por níveis sutilmente elevados de reagentes de fase aguda e disfunção endotelial, que também são observados na COVID-19, possam desempenhar um papel importante na predisposição dos pacientes à SDRA e à mortalidade.²⁴

Portanto, diante dos dados apresentados, fica evidente que a pandemia de COVID-19 teve um impacto abrangente mundial, especialmente no Brasil. Destaca-se a importância dos mecanismos de entrada viral, propagação e efeitos patológicos, bem como fatores de risco associados, como a SM. Esta síndrome é importante devido aos seus componentes, como obesidade, DM e HAS, que são fatores de risco modificáveis, muitas vezes tratáveis por intervenções no estilo de vida. Nesse sentido, diante da relevância da temática, o presente trabalho é importante, pois busca elucidar o perfil clínico, sociodemográfico e a taxa de letalidade por SDRA por COVID-19 em pacientes com SM, a nível local, no Estado da Bahia. O objetivo é auxiliar na elaboração de novas políticas públicas, alertando sobre a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de suas complicações.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo, de abordagem quantitativa, com utilização de dados secundários.

4.2 Local e período do estudo

Os dados foram referentes as notificações de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 na Bahia em 2020-2022. O Estado possui extensão de 564.760,429km²e população estimada de 14.141.626 pessoas habitantes, densidade demográfica de 25,04hab/km².³⁵

4.3 População e amostra

A população foi constituída por todos os pacientes hospitalizados por SDRA por COVID-19 no Estado da Bahia. A amostra foi de conveniência.

4.3.1 Critérios de inclusão

Casos notificados de SDRA e hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 pelos critérios: laboratorial, clínico, clínico-epidemiológico e clínico-imagem.

Foram considerados pacientes portadores de SM àqueles que possuíam pelo menos três dos seguintes fatores de risco (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade)

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes não residentes na Bahia. Pacientes com os seguintes fatores de risco: cardiopatias, hematológicos, Síndrome de Down, hepáticos, asma, neurológicos, pneumopatias, imunodeficiências, renais.

4.4 Operacionalização da Pesquisa

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe) disponibilizado pela Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da Superintendência de Vigilância e Proteção à Saúde (SUVISA) da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB).

4.5 Variáveis do estudo

Idade (em anos e faixa etária); Sexo (masculino e feminino); Raça/cor da pele (branca, preta, parda, amarela, indígena e ignorada); Local de residência: Núcleo Regional de Saúde da Bahia (Leste, Nordeste, Sudoeste, Sul, Norte, Centro-Leste, Centro-Norte, Extremo Sul, Oeste); Sinais/sintomas (febre, tosse, dispneia, desconforto respiratório, dor de garganta, dor abdominal, fadiga, diarreia, vômito, anosmia, algesia) UTI (sim, não e ignorado); Evolução (ignorado, alta hospitalar, óbito por SDRA e óbito por outra causa); Suporte Ventilatório (ventilação mecânica, oxigenoterapia, não, não especificado); Síndrome Metabólica: (não, sim)

4.6 Plano de análises

Após os dados serem coletados, foi construído um Banco de Dados no Programa Excel® for Windows versão 2016. As variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e frequências relativas (porcentagens) e as quantitativas em medianas e intervalo interquartil, de acordo com os pressupostos de normalidade, utilizando o teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Para verificação de diferenças estatisticamente significantes das variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-Quadrado e para as variáveis quantitativas paramétricas o teste t de *student* e não paramétricas, o teste de *Mann Whitney*. Foi considerado como significância estatística $p < 0,05$. O armazenamento e a análise estatística dos dados coletados foram realizados por meio do software *Statistical Package for Social Sciences*, versão 14.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, Il).

4.7 Aspectos éticos

Como o projeto utilizou dados secundários sem identificação dos indivíduos da pesquisa, como nome, endereço residencial (rua e número do domicílio) e nem nome

da mãe. O estudo foi conduzido de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde de nº 466 de 12 de outubro de 2012. As informações obtidas foram utilizadas com fins restritos à pesquisa a que se destina garantindo a confidencialidade dos mesmos e anonimato dos participantes. Após a construção do banco de dados e suas análises, ele será deletado no prazo máximo de 5 anos do início da pesquisa. Os pesquisadores se comprometem a utilizar as informações obtidas somente para fins acadêmicos e sua divulgação exclusivamente em eventos científicos. Se tratando de um estudo de dados secundários públicos, dito isso este projeto não tem recomendação da submissão e apreciação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

5 RESULTADOS

A extração dos dados conferiu 131.089 notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SDRA), no período estudado 2020-2022, destes 82.459 são casos confirmados da COVID-19. Aplicando os critérios de exclusão, sendo eles os indivíduos não residentes da BA e aqueles com outros fatores de risco (cardiopatias, hematológicos, Síndrome de Down, hepáticos, asma, neurológicos, pneumopatias, imunodeficiências, renais), resulta em uma amostra final de 38.561 pacientes. Dentre esses registros, 527 (1,4%) indivíduos, a partir dos critérios de inclusão apresentavam Síndrome Metabólica (SM) e 38.034 (98,6%) não eram portadores dessa Síndrome.

Pacientes com SM que desenvolveram SDRA devido à COVID-19 eram predominantemente mais velhos (mediana de idade 63,00 anos IIQ [53,0-74,0]), do sexo feminino (n=295; 56%) e de raça/cor da pele parda (n=281; 53,3%). Em contrapartida, aqueles sem SM eram mais jovens (mediana de idade: 53,00 anos), predominantemente do sexo masculino (56,2%) e de raça/cor da pele parda (54,0%). Houve diferenças estatisticamente significativas em idade e sexo ($p \leq 0,001$) entre os grupos. Em relação aos dados faltantes, foram observados 3 casos omissos em relação à idade, 39 casos relacionados ao sexo e 73 casos relacionados à raça entre os pacientes não portadores de SM. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à raça/cor da pele ($p=0,404$).

TABELA 1. Caracterização sociodemográfica da amostra de indivíduos hospitalizados com SDRA por COVID-19, na Bahia, no período de março de 2020 a dezembro de 2022.

	TOTAL (n= 38561)	PACIENTES SEM SM (n=38.034)	PACIENTES COM SM (n=527)
Características			
Sociodemográficas			
Idade Mediana [IIQ]	53 [40-68]	53 [40-67]	63 [53-74]
Sexo n (%)			
Feminino	16911(43,9)	16616 (43,7)	295 (56)
Masculino	21611 (56,0)	21379 (56,2)	232 (44)
Raça n (%)			
Branca	3362 (8,7)	3317 (8,7)	45 (8,5)
Preta	2541 (6,6)	2516 (6,6)	25 (4,7)
Amarela	245 (0,6)	243 (0,6)	2 (0,4)
Parda	20810 (54,0)	20529 (54,0)	281(53,3)
Indígena	62 (0,2)	61 (0,2)	1 (0,2)
Não informado	11471 (29,7)	11298 (29,7)	173 (32,8)

IIQ= Intervalo Interquartil; SM= Síndrome Metabólica

Os sintomas mais comuns foram tosse, dispneia, febre e desconforto respiratório, seguidos por dor de garganta, fadiga, diarreia, vômito, ageusia e anosmia. Pacientes com SM apresentaram uma tendência significativa de febre isolada (61,7% vs 59,2%, $p=0,040$) e tosse (73,4% vs 72,8%, $p=0,015$), em comparação com aqueles sem SM. Por outro lado, entre os pacientes sem SM, houve uma prevalência maior de dor de garganta (13,2% vs 9,5%, $p\leq 0,001$) e anosmia (8,6% vs 7,2%, $p=0,034$). Não foram observadas diferenças significativas em relação a dispneia, desconforto respiratório, diarreia, vômito, dor abdominal, fadiga e ageusia, (Tabela 2). Houve a seguinte quantidade de casos omissos: febre ($n=5620$, 14,6%); tosse ($n=3927$, 10,2%); dor de garganta ($n=10.555$, 27,4%); dispneia ($n=5128$, 13,3%); desconforto respiratório ($n=6349$, 16,5%); diarreia ($n=10.733$, 27,8%), vômito ($n=11.163$, 28,9%); dor abdominal ($n=12.702$, 32,9%); fadiga ($n=12.013$, 31,2%); anosmia ($n=12.443$, 32,1%); ageusia ($n=12.443$, 32,3%).

Ademais, pacientes portadores de SM apresentaram uma maior necessidade de cuidados em uma unidade de terapia intensiva (56,9% vs 38,6%, $p\leq 0,001$), e do uso de suporte ventilatório invasivo (29,4% vs 16,8%, $p\leq 0,001$), quando comparados com o total da amostra. Não houve diferença estatística em relação ao uso de oxigenoterapia.

TABELA 2. Perfil clínico da amostra de indivíduos hospitalizados com SDRA por COVID-19, na Bahia, no período de março de 2020 a dezembro de 2022.

	TOTAL (n= 38561)	PACIENTES SEM SM (n=38.034)	PACIENTES COM SM (n=527)
Características Clínicas			
Sintomas Covid - 19 n (%)			
Febre	22845 (59,2)	22520 (59,2)	225 (61,7)
Dispneia	24631 (63,9)	24285 (63,8)	346 (65,7)
Tosse	28088 (72,8)	27701 (72,8)	387 (73,4)
Dor de Garganta	5086 (13,2)	5036 (13,2)	50 (9,5)
Desconforto Respiratório	20809 (54,0)	20494 (53,9)	315 (59,8)
Diarreia	4461 (11,6)	4385 (11,5)	76 (14,4)
Vômito	2724 (7,1)	2689 (7,1)	35 (6,6)
Dor abdominal	1955 (5,1)	1927 (5,1)	28 (5,3)
Fadiga	5205 (13,5)	5133 (13,5)	72 (13,7)
Ageusia	3212 (8,3)	3173 (8,3)	39 (7,4)
Anosmia	3292 (8,5)	3254 (8,6)	38 (7,2)
Internação em UTI n (%)	14988 (38,9)	14688 (38,6)	300 (56,9)
Oxigenoterapia	17879 (46,4)	17639 (46,4)	240 (45,5)
Ventilação Mecânica n (%)	6545 (17,0)	6390 (16,8)	155 (29,4)

SM= Síndrome Metabólica

Os pacientes incluídos neste estudo foram provenientes de todas as regiões da Bahia, com predominância de moradores com SM no Núcleo Regional de Saúde (NRS) Leste (n=403; 76,5%), seguido pelo NRS Sudoeste (n=39; 7,4%), NRS Sul (n=39; 7,4%), NRS Oeste (n=26; 4,9%), NRS Extremo Sul (n=7; 1,3%), NRS Centro Leste (n=5; 0,9%), NRS Centro Norte (n=5; 0,9%), NRS Norte (n=3; 0,6%). Não houve residentes do NRS Nordeste. A distribuição demográfica da amostra total seguiu um padrão semelhante. Houve 58 (0,2%) casos omissos em relação à residência por NRS, (Tabela 3).

TABELA 3: Número de notificações de indivíduos hospitalizados com SDRA por COVID-19, por Núcleo Regional de Saúde da Bahia no período de março de 2020 a dezembro de 2022.

NÚCLEO REGIONAL DE SAÚDE	TOTAL (n= 38561)	PACIENTES SEM SM (n=38.034)	PACIENTES COM SM (n=527)
Leste n (%)	20606(53,4)	20203 (53,1)	403 (76,5)
Sudoeste n (%)	4964 (12,9)	4925 (12,9)	39 (7,4)
Centro Norte n (%)	646 (1,7)	641 (1,7)	5 (0,9)
Centro Leste n (%)	1916 (5,0)	1911 (5,0)	5 (0,9)
Extremo Sul n (%)	2097 (5,4)	2090 (5,5)	7 (1,3)
Norte n (%)	1837 (4,8)	1834 (4,8)	3 (0,6)
Oeste n (%)	2032 (5,3)	2006 (5,3)	26 (4,9)
Sul n (%)	3869 (10,0)	3830 (10,1)	39 (7,4)
Nordeste n (%)	537 (1,4)	537 (1,4)	0 (0)

SM= Síndrome Metabólica

A análise do desfecho clínico revelou que 25,5% dos pacientes na amostra estudada faleceram devido a SDRA por COVID-19, totalizando 9.816 óbitos. Dentre estes, 32,6% dos pacientes com SM e 25,4% dos pacientes sem SM faleceram. A diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,004$), indicando uma taxa de letalidade maior em pacientes com SM hospitalizados por SDRA por COVID-19. Houve 1788 (4,6%) casos de omissão nessa variável.

Quando comparados os grupos, observou-se uma predominância de óbitos entre mulheres com SM (59,3% vs 43,6%, $p\leq 0,001$). A idade não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,159$). Além disso, houve uma prevalência de óbito entre os pacientes com SM que necessitaram de internação em UTI (88,4% vs 66,5%, $p=0,001$) e ventilação mecânica (70,3% vs 49,9%, $p=0,000$) comparados com àqueles sem SM. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à raça e uso de oxigenoterapia entre os grupos. Houve 10 (0,1%) omissões em relação ao sexo, 36 (0,4%) em relação à raça, 1411 (14,4%) em relação ao uso de oxigenoterapia, 1136 (11,6%) em relação à

necessidade de UTI e 1413 (14,4%) em relação ao uso de suporte ventilatório. (Tabela 4)

TABELA 4: Características dos óbitos em indivíduos hospitalizados com SDRA por COVID-19, na Bahia, no período de março de 2020 a dezembro de 2022.

	TOTAL (n= 9816)	PACIENTES SEM SM (n=9654)	PACIENTES COM SM (n=172)
Características			
Sociodemográficas			
Idade Mediana [IIQ]	64 [51-77]	66 [55,25-76]	64 [51-77]
Sexo n (%)			
Feminino	4314 (43,9)	4212 (43,6)	102 (59,3)
Masculino	5502 (56,0)	5432 (56,3)	70 (40,7)
Raça n (%)			
Branca	1003 (10,2)	985 (10,2)	18 (10,5)
Preta	863 (8,8)	852 (8,8)	11 (6,4)
Amarela	58 (0,6)	57 (0,6)	1 (0,6)
Parda	5726 (58,3)	5631 (58,3)	95 (55,2)
Indígena	28 (0,3)	27 (0,3)	1 (0,6)
Não informado	2112 (21,5)	2066 (21,4)	46 (26,7)
Características Clínicas			
Internação em UTI n (%)	6574 (66,8)	6422 (66,5)	152 (88,4)
Oxigenoterapia	2799 (28,5)	2763 (28,6)	36 (20,9)
Ventilação Mecânica n (%)	4842 (49,3)	4721 (48,9)	121 (70,3)

IIQ= Intervalo Interquartil; SM= Síndrome Metabólica

6 DISCUSSÃO

O estudo destacou uma diferença significativa na mediana de idade entre o total da amostra e os pacientes diagnosticados com SM, evidenciando uma população mais velha entre os portadores dessa condição. Os idosos, reconhecidos como um grupo vulnerável, frequentemente apresentam um maior número de comorbidades, o que pode explicar a maior prevalência dessa faixa etária entre os indivíduos com SM. Além disso, devido à potencial deficiência na defesa imunológica contra doenças infecciosas e ao estado pró-inflamatório crônico associado ao processo de envelhecimento, os idosos podem estar mais suscetíveis aos danos teciduais causados por infecções³⁶, aumentando a incidência de hospitalização por SDRA relacionada ao COVID-19. Em um estudo de coorte multicêntrico, foi observada uma prevalência significativa da faixa etária entre 61-70 anos em pacientes com SM, os quais também tendiam a ser mulheres mais velhas, em comparação com o grupo de controle.²⁴

Em relação ao sexo, observou-se uma predominância do sexo masculino na amostra sem SM, o que está em linha com relatórios iniciais da pandemia na China, onde os homens representavam cerca de 60% dos pacientes com COVID-19^{37,38}. No entanto, entre os pacientes hospitalizados com SM, houve uma predominância de mulheres, um achado também constatado em estudos anteriores envolvendo adultos negros em Nova Orleans com SM e hospitalizados por COVID-19³⁴. Essa disparidade pode ser atribuída à maior prevalência de SM no sexo feminino, especialmente na população brasileira³⁹. Nas mulheres, a redução dos níveis de estrogênio com o avanço da idade pode influenciar o surgimento de dislipidemias, devido à redução dos receptores hepáticos, e promover uma maior deposição de gordura abdominal, contribuindo para o aumento dos fatores associados à SM⁴⁰. Ademais, os papéis sociais de gênero feminino, que frequentemente incluem responsabilidades domésticas e uma carga de trabalho aumentada, podem exercer uma forte influência no risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis.⁴¹

A população negra no Brasil, composta por indivíduos pretos e pardos, representa aproximadamente 53,92% do total da população, uma associação que pode ser explicada por semelhanças em suas características socioeconômicas e pela vulnerabilidade à discriminação.⁴² No estudo em questão, a maioria dos pacientes

com SM se autodeclarou como pardos, uma proporção que reflete a amostra total. Esses resultados são congruentes com análises sistemáticas, incluindo estudos realizados nos Estados Unidos, onde populações afro-americanas/negras e hispânicas apresentaram taxas mais elevadas de infecção por SARS-CoV-2 e mortalidade relacionada à COVID-19 em comparação com populações brancas não-hispânicas.⁴³ Isso evidencia o impacto negativo maior da infecção pelo novo coronavírus na população negra em comparação com a população branca. Essa disparidade pode ser atribuída à determinação social da saúde e da doença, à alta prevalência de doenças crônicas na população negra e às diferenças no acesso a hospitais públicos ou privados com estrutura adequada para atender a essa população.⁴⁴

De acordo com outros estudos, os sintomas mais comuns da COVID-19 incluem tosse, dispneia e febre, enquanto sintomas gastrointestinais e mucocutâneos são menos frequentes. Uma análise abrangente dos sintomas de 20.133 pacientes hospitalizados no Reino Unido com COVID-19 revelou uma alta prevalência de tosse, febre e dispneia. Cerca de 29% dos pacientes relataram sintomas gastrointestinais, frequentemente associados aos sintomas respiratórios, mas apenas uma minoria apresentou exclusivamente sintomas gastrointestinais, evidenciando a diversidade de manifestações clínicas da doença.¹³ Apesar de ser conhecido por afetar principalmente o sistema respiratório e vascular, o COVID-19 pode impactar outros órgãos, como o trato gastrointestinal, cardiovascular, renal e o sistema nervoso central. Essa multifacetada expressão clínica da doença pode ser atribuída a uma combinação de mecanismos patogênicos, incluindo ação viral direta, lesão isquêmica por vasculite ou trombose, disfunção imunológica e alterações no SRAA.³¹

A maioria dos pacientes hospitalizados com SM residia na região do Núcleo Regional de Saúde (NRS) Leste, que engloba a região metropolitana da capital do estado, Salvador. A alta prevalência desses pacientes nessa região pode ser atribuída a uma infraestrutura mais desenvolvida, uma rede de saúde mais consolidada e uma maior disponibilidade de profissionais de saúde, os quais são geralmente concentrados nos grandes centros urbanos. Em áreas periféricas e rurais, como o NRS Sul, o acesso aos serviços de saúde pode ser mais limitado devido à distância física, escassez de serviços e profissionais de saúde, o que pode resultar em subnotificação de casos.

Além disso, os dados indicam que pacientes com SM tendem a apresentar prognósticos menos favoráveis durante a hospitalização por SDRA devido ao COVID-19. Eles demonstram uma maior incidência de indicadores de gravidade, como internação em unidades de terapia intensiva e necessidade de suporte ventilatório invasivo, em comparação com a população total da amostra. A literatura já evidencia que pacientes com comorbidades, como diabetes, doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas, apresentam um risco aumentado de desenvolver COVID-19 grave ou crítica.^{47,48} Estudos indicam que entre 20% e 51% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 têm pelo menos uma comorbidade.^{49,50}

Conforme discutido anteriormente, o COVID-19 não se restringe ao sistema respiratório, mas também afeta a vasculatura. A infecção direta por SARS-CoV-2 de células endoteliais resulta em endotelite em vários órgãos, indicando que a COVID-19 é uma doença infecciosa que compromete a função endotelial.^{30,51-53} A presença de multimorbidade cardiometabólica pode predispor a resultados mais graves da COVID-19, enfraquecendo as células endoteliais e tornando-as mais suscetíveis à infecção viral.⁵⁴ Além disso, os estados pró-coagulantes e pró-inflamatórios frequentemente observados em pacientes cardiometabólicos podem contribuir para a formação de múltiplos coágulos sanguíneos e para a tempestade de citocinas observada nos casos mais graves de COVID-19.⁵⁵⁻⁵⁷ Análises ajustadas de resultados revelaram que a SM esteve associada a um aumento significativo na necessidade de UTI, ventilação mecânica invasiva e desenvolvimento SDRA em comparação com pacientes sem SM.⁵⁸

Como evidenciado em estudos anteriores^{59,60}, a idade avançada está diretamente relacionada ao aumento do risco de mortalidade em pacientes com COVID-19, possivelmente devido à maior suscetibilidade a infecções e à presença de comorbidades, que amplificam a gravidade da doença. A análise por sexo revelou uma maior prevalência de mortalidade entre os pacientes do sexo masculino na amostra total, alinhando-se aos achados anteriores que associam o sexo masculino a desfechos adversos em casos de COVID-19.⁶¹ No entanto, entre os pacientes hospitalizados com SM, observou-se uma predominância de mortes entre as mulheres. Essa discrepância contrasta com um estudo abrangente que caracterizou 20.133 pacientes hospitalizados com COVID-19 no Reino Unido, onde o sexo feminino

foi associado a uma menor taxa de mortalidade.⁽¹³⁾ A diferença nessas descobertas pode ser atribuída à prevalência da SM em mulheres e à associação dessa síndrome com um aumento na morbidade e mortalidade intra-hospitalar.

Ademais, o estudo revelou que pacientes com SM que necessitaram de assistência em terapia intensiva e suporte ventilatório invasivo apresentaram uma maior taxa de mortalidade. Análises multivariadas confirmaram que a presença da síndrome metabólica permaneceu significativamente associada à mortalidade intra-hospitalar.^{24,34} Esta associação pode ser atribuída à superposição de fatores patogênicos associados às comorbidades da SM, como hipertensão, obesidade e diabetes, particularmente a inflamação crônica de baixo grau, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, desregulação do sistema imunológico adaptativo e hipercoagulabilidade. Tais fatores contribuem para um prognóstico desfavorável, especialmente em pacientes submetidos a terapias intensivas invasivas.

Um estudo multicêntrico retrospectivo demonstrou que o risco de mortalidade primária em pacientes com multimorbidade cardiometabólica foi significativamente maior em comparação com aqueles sem fatores de risco cardiometabólico. Além disso, esses pacientes apresentavam um risco aumentado quando comparados com pacientes que possuíam apenas um fator de risco cardiometabólico.⁶²

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar seus resultados. Primeiramente, devido ao seu desenho transversal e retrospectivo, há uma limitação na capacidade de estabelecer relações de causa e efeito entre as variáveis estudadas. Em segundo lugar, a exclusão de pacientes com comorbidades, como cardiopatias, hematológicos, Síndrome de Down, entre outros, pode ter influenciado na representatividade da amostra, limitando a generalização dos resultados para a população total de pacientes com COVID-19 e SDRA na Bahia. Além disso, a amostra foi constituída por pacientes hospitalizados, o que pode ter excluído casos menos graves da doença, potencialmente subestimando a prevalência de certos sintomas ou desfechos. Ademais, a omissão de dados em algumas variáveis, como idade, sexo, raça, sintomas e desfechos clínicos, pode ter impactado na análise e interpretação dos resultados, introduzindo viés na avaliação das associações entre as variáveis estudadas. A utilização de um único banco de dados

para a coleta de informações também pode ter limitado a abrangência e a precisão dos dados, podendo não capturar todas as nuances relevantes para a pesquisa. Por fim, embora tenham sido utilizadas técnicas estatísticas adequadas para a análise dos dados, é importante considerar a possibilidade de viés de confusão ou residual na interpretação dos resultados, dada a complexidade dos dados e a natureza retrospectiva do estudo.

7 CONCLUSÕES

Diante o exposto, o estudo investigou aspectos fundamentais da interação entre a SDRA por COVID-19 e a Síndrome Metabólica, objetivando compreender sua influência na morbidade e mortalidade dos pacientes. O contexto epidemiológico delineou a severidade da pandemia e sua ampla repercussão global, enfatizando as ramificações sociais, econômicas e de saúde pública, especialmente na Bahia, caracterizada por disparidades socioeconômicas substanciais. Dessa forma, é fundamental a implementação de medidas preventivas e terapêuticas não apenas para conter a disseminação do vírus, mas também para gerenciar de forma eficaz as comorbidades associadas, com o intuito de mitigar formas mais graves da COVID-19, como a SDRA.

O estudo auxiliou na construção de um suporte fundamental para o desenvolvimento de políticas de saúde mais eficazes e centradas no paciente portador de SM, destacando a importância de estratégias preventivas e terapêuticas personalizadas para atenuar desfechos adversos em pacientes com comorbidades cardiometabólicas acometidos por infecções virais. Por fim, destaca-se a incumbência do poder público e dos profissionais de saúde para o manejo adequado da SDRA por COVID-19, com especial ênfase nesse grupo vulnerável.

REFERÊNCIAS

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. 18 de agosto de 2023 [citado 15 de abril de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. Sott MK, Bender MS, da Silva Baum K. Covid-19 Outbreak in Brazil: Health, Social, Political, and Economic Implications. Int J Health Serv [Internet]. 1º de outubro de 2022 [citado 15 de abril de 2024];52(4):442–54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062608/>
3. Natividade M dos S, Bernardes K, Pereira M, Miranda SS, Bertoldo J, Teixeira M da G, et al. Social distancing and living conditions in the pandemic COVID-19 in Salvador-Bahia, Brazil. Cien Saude Colet [Internet]. 2020 [citado 15 de abril de 2024];25(9):3385–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876242/>
4. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020). Trends Immunol [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 15 de abril de 2024];41(6):545. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362491/>
5. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2009 [citado 15 de abril de 2024];7(3):226–36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19198616/>
6. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 15 de abril de 2024];23(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400058/>

7. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 22 de abril de 2024];382(16):1564–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>
8. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology* [Internet]. 1º de outubro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];161(10). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603424/>
9. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 22 de abril de 2024];127. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305884/>
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 19 de junho de 2020 [citado 22 de abril de 2024];69(24):759–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32555134/>
11. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1º de outubro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];180(10):1345–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669/>
12. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1º de novembro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];180(11):1436–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667668/>
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 22 de maio de 2020 [citado 22 de abril de 2024];369. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444460/>

14. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];8(9):853–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735842/>
15. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 22 de abril de 2024];17(3):135–49. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479538/>
16. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 13 de junho de 2012 [citado 22 de abril de 2024];307(23):2526–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797452/>
17. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 1º de dezembro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];46(12):2200–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728965/>
18. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 1º de junho de 2021 [citado 22 de abril de 2024];22(2):275–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33616801/>
19. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 1º de julho de 2020 [citado 22 de abril de 2024];14(4):395–403. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334395/>
20. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 5 de fevereiro de 2021 [citado 22 de abril de 2024];8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33634150/>

21. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, Henrina J, Yonas E, Vania R, et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. fevereiro de 2021 [citado 22 de abril de 2024]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33584063/>
22. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 10 de março de 2021 [citado 22 de abril de 2024];31(3):745–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549450/>
23. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 28 de setembro de 2010 [citado 22 de abril de 2024];56(14):1113–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863953/>
24. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, Brown M, Pham T, Yoshida Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* [Internet]. 22 de dezembro de 2021 [citado 15 de abril de 2024];4(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34935924/>
25. Rico-Martín S, Calderón-García JF, Basilio-Fernández B, Clavijo-Chamorro MZ, Muñoz-Torrero JFS. Metabolic Syndrome and Its Components in Patients with COVID-19: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 22 de abril de 2024];8(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34940517/>
26. Xu S, Li Y. Beware of the second wave of COVID-19. *Lancet* [Internet]. 25 de abril de 2020 [citado 22 de abril de 2024];395(10233):1321–2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277876/>
27. Gomes DS, Andrade LA, Ribeiro CJN, Peixoto MVS, Lima SVMA, Duque AM, et al. Risk clusters of COVID-19 transmission in northeastern Brazil: prospective space-time modelling. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 [citado 22 de abril de 2024];148. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829732/>

28. Nascimento MLF. A multivariate analysis on spatiotemporal evolution of Covid-19 in Brazil. *Infect Dis Model* [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 22 de abril de 2024];5:670–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32923749/>
29. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* [Internet]. 1º de julho de 2020 [citado 22 de abril de 2024];75(7):1564–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996/>
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de julho de 2020 [citado 22 de abril de 2024];383(2):120–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/>
31. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med* [Internet]. 1º de abril de 2021 [citado 22 de abril de 2024];49(4):598–622. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591008/>
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 5 de maio de 2020 [citado 22 de abril de 2024];172(9):577–82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
33. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 25 de agosto de 2020 [citado 22 de abril de 2024];324(8):782–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
34. Xie J, Zu Y, Alkhatib A, Pham TT, Gill F, Jang A, et al. Metabolic syndrome and covid-19 mortality among adult black patients in new orleans. *Diabetes Care*. 1º de janeiro de 2021;44(1):188–93.
35. IBGE | Cidades@ | Bahia | Panorama [Internet]. [citado 22 de abril de 2024]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/panorama>

36. Zhang J jin, Dong X, Liu G hui, Gao Y dong. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2023 [citado 23 de abril de 2024];64(1):90. Disponível em: </pmc/articles/PMC8767775/>
37. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 23 de abril de 2024];382(18):1708–20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
38. Li L quan, Huang T, Wang Y qing, Wang Z ping, Liang Y, Huang T bi, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];92(6):577–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162702/>
39. Oliveira LVA, Dos Santos BNS, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Cien Saude Colet* [Internet]. 6 de novembro de 2020 [citado 23 de abril de 2024];25(11):4269–80. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/yjdDz8ccXCGwj4YhVxKmZc/?format=html>
40. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MTA. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. *Cad Saude Publica* [Internet]. agosto de 2012 [citado 23 de abril de 2024];28(8):1423–37. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/HxPjPJDWdv6zmfRbfc5xfDP/>
41. Mamani Ortiz Y, Gustafsson PE, San Sebastián Chasco M, Armaza Céspedes AX, Luizaga López JM, Illanes Velarde DE, et al. Underpinnings of entangled ethnical and gender inequalities in obesity in Cochabamba-Bolivia: An intersectional approach. *Int J Equity Health* [Internet]. 15 de outubro de 2019 [citado 23 de abril de 2024];18(1):1–13. Disponível em: <https://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-019-1062-7>
42. Osorio RG. O sistema classificatório de cor ou raça do IBGE. *www.ipea.gov.br* [Internet]. 2003 [citado 23 de abril de 2024]; Disponível em: <https://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/2958>

43. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths : A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 23 de abril de 2024];174(3):362–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253040/>
44. Becker BK, Mendes C, Buarque C, Sachs I, Freire Costa J, Dowbor L, et al. Conselho Editorial. 2010 [citado 23 de abril de 2024]; Disponível em: www.garamond.com.br
45. Nascimento EPS. O programa Mais Médicos como estratégia de fortalecimento da atenção básica, e a distribuição destes profissionais nos núcleos regionais de saúde do Estado da Bahia. 19 de outubro de 2018 [citado 23 de abril de 2024]; Disponível em: repositorio.unilab.edu.br/jspui/handle/123456789/1981
46. Maia A, Santos D, Maria M, Assis A. PROCESSO DE REGIONALIZAÇÃO DA SAÚDE NA BAHIA: ASPECTOS POLÍTICOS-INSTITUCIONAIS E MODELAGEM DOS TERRITÓRIOS SANITÁRIOS. *Revista Brasileira de Gestão e Desenvolvimento Regional* [Internet]. 20 de junho de 2017 [citado 23 de abril de 2024];13(2):45–60. Disponível em: <https://www.rbgdr.net/revista/index.php/rbgdr/article/view/3002>
47. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 de março de 2020 [citado 23 de abril de 2024];323(11):1061–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
48. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 26 de maio de 2020 [citado 23 de abril de 2024];323(20):2052–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>
49. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 15 de fevereiro de 2020 [citado 23 de abril de 2024];395(10223):497–506. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>

50. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 5 de maio de 2020 [citado 23 de abril de 2024];133(9):1025–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044814/>
51. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 1º de agosto de 2020 [citado 23 de abril de 2024];288(2):192–206. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348588/>
52. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 1º de julho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];5(7):831–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219363/>
53. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med* [Internet]. 1º de maio de 2020 [citado 23 de abril de 2024];9(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32403217/>
54. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metab* [Internet]. 8 de janeiro de 2013 [citado 23 de abril de 2024];17(1):20–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312281/>
55. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 1º de fevereiro de 2019 [citado 23 de abril de 2024];16(2):113–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250166/>
56. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 1º de julho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];18(7):1738–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302438/>

57. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];46(6):1105–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347323/>
58. Xie J, Zu Y, Alkhatib A, Pham TT, Gill F, Jang A, et al. Metabolic Syndrome and COVID-19 Mortality Among Adult Black Patients in New Orleans. *Diabetes Care* [Internet]. 1º de janeiro de 2021 [citado 23 de abril de 2024];44(1):188. Disponível em: /pmc/articles/PMC7783937/
59. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];20(6):669–77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240634/>
60. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1º de julho de 2020 [citado 23 de abril de 2024];180(7):934–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>
61. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 23 de abril de 2024];73(11):E4208–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173725/>
62. Maddaloni E, D’Onofrio L, Alessandri F, Mignogna C, Leto G, Pascarella G, et al. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II). *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 1º de outubro de 2020 [citado 23 de abril de 2024];19(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004045/>