

**Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri**  
**Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional – PPGReab**

**Joyce Noelly Vitor Santos**

**PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE, MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO EM  
PESSOAS HOSPITALIZADAS COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Diamantina**

**2021**

**Joyce Noelly Vitor Santos**

**PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE, MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO EM  
PESSOAS HOSPITALIZADAS COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Orientadora: Dra. Vanessa Amaral Mendonça

Coorientadora: Dra. Ana Cristina Rodrigues Lacerda

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Reabilitação e Desempenho Funcional da Universidade  
Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri como  
requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

**Diamantina**

**2021**

### Catlogação na fonte - Sisbi/UFVJM

S237 Santos, Joyce Noelly Vitor  
2021 PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE, MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO EM  
PESSOAS HOSPITALIZADAS COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA  
[manuscrito] / Joyce Noelly Vitor Santos. -- Diamantina, 2021.  
52 p. : il.

Orientador: Prof. Vanessa Amaral Mendonça.  
Coorientador: Prof. Ana Cristina Rodrigues Lacerda.

Dissertação (Mestrado em Reabilitação e Desempenho  
Funcional) -- Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha  
e Mucuri, Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e  
Desempenho Funcional, Diamantina, 2021.

1. COVID-19. 2. Prognóstico. 3. Mortalidade. 4. Morbidade.  
5. Recuperação. I. Mendonça, Vanessa Amaral. II. Lacerda, Ana  
Cristina Rodrigues. III. Universidade Federal dos Vales do  
Jequitinhonha e Mucuri. IV. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFVJM com  
os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário Rodrigo Martins Cruz / CRB6-2886  
Técnico em T.I. Thales Francisco Mota Carvalho



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

JOYCE NOELLY VITOR SANTOS

**PROGNÓSTICOS DE MORBIDADE, MORTALIDADE E RECUPERAÇÃO EM PESSOAS  
HOSPITALIZADAS COM COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, nível de Mestrado, como requisito parcial para obtenção do título de **Mestra em Reabilitação e Desempenho Funcional**.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Amaral Mendonça

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Cristina R. Lacerda

Data de aprovação 14/04/2021.

**Profa. Dra. Vanessa Amaral Mendonça - (UFVJM)**

**Profa. Dra. Ana Cristina Rodrigues Lacerda - (UFVJM)**

**Prof. Dr. Pedro Henrique Scheidt Figueiredo - (UFVJM)**

**Profa. Dra. Etel Rocha Vieira - (UFVJM)**



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Amaral Mendonça, Servidor**, em 19/04/2021, às 11:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Henrique Scheidt Figueiredo, Servidor**, em 19/04/2021, às 11:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Rodrigues Lacerda, Servidor**, em 19/04/2021, às 11:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Etel Rocha Vieira, Servidor**, em 19/04/2021, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0334266** e o código CRC **24395F8C**.

*“Ora et legere et labora.”*

*(Ore, estude e trabalhe.)*

*São Bento*

Dedico este trabalho a Deus e à mãe de Deus e minha mãe.  
Sou toda tua e tudo o que é meu te pertence.

Dedico também à todas as vítimas da COVID-19: aos que se foram, aos que permaneceram com sequelas físicas e emocionais, às famílias, aos profissionais de saúde.

## AGRADECIMENTOS

A conclusão do mestrado e deste trabalho representam a conclusão de um ciclo de muitas oportunidades, aprendizado e aperfeiçoamento profissional e pessoal. É uma conquista muito importante para mim. Foram muitas as dificuldades, principalmente por conciliar o mestrado com o início da maternidade e com a pandemia e, certamente, chegar até aqui só foi possível porque Deus me concedeu a graça de compartilhar e contar com muitas pessoas às quais eu não poderia deixar de agradecer.

A Deus, toda a honra e toda a glória! A ele que é meu refúgio e fortaleza, meu alicerce e que como em um jogo de xadrez move todas as peças da minha vida de maneira extraordinária.

À Virgem Maria por sua proteção e interseção.

Ao meu filho Antônio que é o maior presente da minha vida, que me alegra, renova e fortalece.

Aos meus pais Silvano Gomes e Maria de Lourdes Santos e aos meus irmãos Jordan, Jamile, Jean e Junia pelo amor, pelas orações, por acreditarem em mim, me apoiarem e se colocarem sempre à disposição nas dificuldades.

A todos que auxiliaram na criação e cuidados com Antônio e me permitiram ter mais tempo para me dedicar aos estudos e trabalho: minha mãe Maria de Lourdes, Danilo, Ednéia, Cristiano, Camila, Jamile, Junia, Tia Iaia, Jéssica. Com um carinho muito especial à tia Néia, que cuida de Antônio com muito amor e me permite ter a tranquilidade para trabalhar.

À minha querida orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Amaral Mendonça! É impossível expressar em palavras toda a gratidão que sinto. Serei eternamente grata por toda a confiança que você deposita em mim, todas as portas que você tem aberto, todas as oportunidades, toda a compreensão nos momentos de dificuldade. Mãe, amiga, incentivadora! Você sempre estará nas minhas orações.

Ao meu querido professor Dr. Vinícius Cunha Oliveira, pela parceria e pelas contribuições fundamentais para a realização desse trabalho. Obrigada por confiar em mim e ser sempre tão disponível!

Às colegas e amigas Amanda Fernandes e Laísa Braga que foram peças-chave na execução desse trabalho, sempre muito compreensivas e parceiras! Foi muito bom trabalhar e compartilhar com vocês. E a todos os membros do nosso grupo de estudos *Cochrane Handbook* por contribuírem com a minha formação e aperfeiçoamento profissional.

À Vanessa Lage, pela disponibilidade e disposição em ajudar em todos os momentos necessários. Sou muito grata a você por todo o aprendizado, parceria e apoio nos momentos de aflição!

Aos colegas do Laboratório de Inflamação e Metabolismo Fabiana de Paula, Liliana Lima, Ana Luiza Rodrigues, Hellen Almeida, Jaqueline e Paulo Ferreira pela amizade, apoio e experiências compartilhadas que tanto contribuíram para o meu crescimento profissional.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional (PPGReab) e Departamento de Fisioterapia da UFVJM pelas oportunidades e ensinamentos compartilhados. Especialmente à minha querida coorientadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Cristina Rodrigues Lacerda, grande inspiração.

À UFVJM, instituição que sou filha e devo toda a minha formação profissional e a quem tenho um enorme carinho e gratidão.

À banca, composta por professores que eu tanto admiro, por terem aceito o convite e pelas contribuições.

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

## RESUMO

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, que surgiu na China em 2019. O curso da COVID-19 teve um impacto de grande magnitude na saúde e na economia mundial, com registro de milhões de casos confirmados de contaminação pelo novo vírus, gerando sobrecarga e colapso nos sistemas de saúde e muitas mortes ao redor do mundo. Pessoas infectadas podem evoluir com quadros clínicos variáveis, de menor ou maior gravidade. Estudos observacionais têm sido realizados com o intuito de descrever o curso clínico da COVID-19 entre pessoas que evoluem com quadros mais graves. **Objetivos:** A atual revisão sistemática de estudos coorte prospectivos com *inception cohort* teve como objetivo descrever os prognósticos de morbidade, mortalidade e recuperação em pessoas hospitalizadas com COVID-19. **Métodos:** As buscas foram conduzidas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, AMED e COCHRANE e as referências obtidas foram selecionadas para potenciais textos completos. Em seguida, textos completos potencialmente relevantes foram avaliados para nossos critérios de elegibilidade. A ferramenta QUIPS foi usada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos e os dados foram extraídos para os desfechos. Esta revisão seguiu os critérios do *Checklist* PRISMA 2020 e recomendações Cochrane. **Resultados:** Ao final, 26 estudos atenderam aos critérios e foram incluídos nesta revisão. Em síntese, os estudos somaram 12.183 pessoas hospitalizadas em enfermaria ou unidades de terapia intensiva. A média de idade foi de 61,79 (SD 9,19) e 8195 (67,26%) foram homens. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão (48,03%) e diabetes (28,15). Essa evidência demonstrou uma alta proporção de ocorrência dos desfechos de mortalidade e morbidade, considerando SFMO e SDRA, maior em pessoas internadas em UTI, conforme esperado. A proporção de eventos relacionados ao desfecho de recuperação foi alta nas pessoas internadas em enfermaria e menor nas internadas em UTI. Como limitações, o alto risco de viés no domínio dos confundidores do estudo pode influenciar nos desfechos. Além disso, os atuais estudos coorte prospectivos não apresentaram delineamento adequado e reportaram os dados de maneira heterogênea ou incompleta, impossibilitando a análise da estimativa combinada (*pooled estimate*) para estabelecer o prognóstico do COVID-19. **Conclusão:** Esta revisão sistemática evidencia a necessidade de realização de estudos observacionais prospectivos, com alto rigor metodológico e delineamento de estudo adequado para descrição do prognóstico da COVID-19.

**Registro:** PROSPERO: CRD42021229355 e OSF: DOI 10.17605/OSF.IO/JG5DS.

**Palavras-chave:** Prognóstico; COVID-19, morbidade, mortalidade; recuperação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The SARS-CoV-2 is responsible for Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). The COVID-19 course has had a major impact on health and economics worldwide. Since pandemic onset, millions confirmed cases of contamination by SARS-CoV-2 have been recorded, with many deaths worldwide. Infected people can develop variable conditions, of lesser or greater severity. Observational studies have been carried with the aim of describing the clinical course of COVID-19 among people who develop more severe conditions.

**Objective:** The current systematic review of prospective inception cohort studies aims to investigate the clinical course of COVID-19 in the outcomes of morbidity, mortality and recovery. **Methods:** Searches were conducted and retrieved references were screened for potential full texts. Then, potentially relevant full texts were assessed for our eligibility criteria. QUIPS tool was used to assess methodological quality of included studies and data were extracted for prognosis. This review followed the assessment by PRISMA Checklist 2020 and the Cochrane recommendations. **Results:** At the end, 26 studies met the criteria and were included in this review. In summary, the studies totaled 12,183 people hospitalized. The mean age was 61.79 (SD 9.19) and 8195 (67.26%) were men. The most prevalent comorbidities were hypertension (48.03%) and diabetes (28.15). This evidence showed a high occurrence of mortality and morbidity outcomes, considering MOFS and ARDS, higher in people hospitalized in the ICU, as expected. The proportion of events related to the recovery outcome was high among people admitted to the infirmary and lower among those admitted to the ICU. As limitations, the high risk of bias in the study's confounders domain may influence the outcomes. In addition, the current prospective cohort studies did not present an adequate design and reported the data in a heterogeneous or incomplete manner, making it impossible to analyze the pooled estimate to establish the COVID-19 prognosis. **Conclusion:** This systematic review highlights the need to carry out prospective observational studies, with high methodological rigor and adequate study design to describe the prognosis of COVID-19.

**Registration:** PROSPERO: CRD42021229355 and OSF: DOI 10.17605/OSF.IO/JG5DS.

**Key-words:** Prognosis; COVID-19, morbidity, mortality; recovery.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1. Fisiopatologia da COVID-19 .....</b>	<b>22</b>
<b>Figura 2. Fluxograma de estudos durante a revisão .....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 3. Prognóstico de mortalidade em pessoas hospitalizadas com COVID-19 .....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 4. Prognóstico de morbidade, considerando SFMO, em pessoas hospitalizadas com COVID-19.....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 5. Prognóstico de morbidade, considerando SDRA, em pessoas hospitalizadas com COVID-19 .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 6. Prognóstico de recuperação em pessoas hospitalizadas com COVID-19 .....</b>	<b>37</b>

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1. Espectro clínico da COVID-19 .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 1. Características dos estudos incluídos .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 2. Avaliação do risco de viés (QUIPS) dos estudos incluídos .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 3. Distribuição dos pacientes e prevalência dos desfechos por setor hospitalar de internação .....</b>	<b>34</b>

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>16</b>
<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>17</b>
<b>Origem da COVID-19 .....</b>	<b>17</b>
<b>Epidemiologia da COVID-19.....</b>	<b>18</b>
<b>Fisiopatologia da COVID-19 .....</b>	<b>20</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
<b>Estratégia de busca e critérios de inclusão.....</b>	<b>24</b>
<b>Critérios de exclusão .....</b>	<b>24</b>
<b>Seleção de estudos.....</b>	<b>25</b>
<b>Extração de dados.....</b>	<b>25</b>
<b>Avaliação do risco de viés .....</b>	<b>25</b>
<b>Análise de dados e desfechos .....</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>50</b>
<b>APÊNDICE 1. Estratégia de busca .....</b>	<b>50</b>

## INTRODUÇÃO

Coronavírus é uma família de vírus que causam infecções respiratórias. O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), em inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, é um novo tipo de coronavírus que teve origem em Whuan, na China, em dezembro de 2019 e é o vírus responsável pela *Coronavirus Disease* (COVID-19) (SINGHAL, 2020; WHO, 2021). Desde então, ao longo do curso da pandemia, têm sido identificadas novas variantes de SARS-CoV-2, que surgem como um subproduto natural da replicação viral (LAURING e HODCROFT, 2021). No dia 11/03/2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de pandemia (SOHRABI *et al.*, 2020) e desde então já foram registrados 188.655.968 casos confirmados de contaminação pelo SARS-CoV-2, com 4.067.517 mortes em todo o mundo (dados atualizados em 16/07/2021) (WHO, 2021). No Brasil, o número de casos confirmados está em 19.262.518 e o número de mortes por COVID-19 somam 538.942 (dados referentes ao dia 16/07/2021), ainda em ascensão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Pessoas infectadas com SARS-Cov-2 são relatadas com quadros clínicos que podem variar de assintomáticos ou com sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (80%), até aqueles em que a doença pode progredir com complicações, que podem resultar em pneumonia grave (15%), insuficiência respiratória (5%) e óbito (JOLY *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020). Uma característica particular dessa doença é que, em pessoas que desenvolvem as condições mais graves, tem sido relatada a necessidade de internação prolongada, podendo ser necessário tratamento intensivo e dependência de ventilador por um longo período de tempo (ZHAO *et al.*, 2020).

Na infecção inicial, o SARS-CoV-2 tem como células alvo as células epiteliais nasais e brônquicas e pneumócitos, onde se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nessas células (HOFFMANN *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020) e desencadeia uma resposta inflamatória viral.

Em estágios posteriores da infecção, quando a replicação viral acelera, a integridade da barreira epitelio-endotelial é comprometida. Ainda, a resposta inflamatória é acentuada resultando em edema alveolar, com infiltrado alveolar e intersticial de células inflamatórias, e endotelialite (XU *et al.*, 2020; BERANGÈRE *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). Outros órgãos onde também há distribuição de receptores de ECA2 podem ser comprometidos (BOURGONJE *et al.*, 2020). Em pacientes graves com COVID-19, esta resposta imune é excessiva e precipita o início de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS)

(BERANGÉRE *et al.*, 2020). Ainda, a resposta imune pode causar edema pulmonar preenchendo os espaços alveolares com formação de membrana hialina, compatível com síndrome de insuficiência respiratória aguda (SDRA) de fase inicial (XU *et al.*, 2020).

Nos casos que evoluem para COVID-19 grave, ocorre ativação de fatores de coagulação (WIERSINGA *et al.*, 2020), podendo ocorrer eventos trombóticos em pacientes críticos (KLOK *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). Desenvolvimento de sepse viral, definida como disfunção de órgãos com ameaça de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, pode contribuir ainda mais para a falência de múltiplos órgãos (SFMO) (WIERSINGA *et al.*, 2020).

Algumas condições tem sido associadas à mortalidade ou a um maior risco de evolução para quadros graves da doença, incluindo idade >60 anos e comorbidades, como hipertensão, diabetes, câncer, obesidade, doenças cardiovasculares crônicas, doenças pulmonares crônicas e tabagismo (JORDAN *et al.*, 2020).

A partir do exposto, destaca-se a importância de investigar e descrever o prognóstico da COVID-19, do ponto de vista teórico, para maior conhecimento da doença e suporte teórico para trabalhos científicos e, do ponto de vista prático, para auxiliar no enfrentamento da pandemia e tomadas de decisão.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Descrever o prognóstico da COVID-19 em pessoas hospitalizadas com COVID-19 considerando os desfechos de morbidade, mortalidade e recuperação.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever o perfil das pessoas hospitalizadas com COVID-19;
  
- Descrever o prognóstico da COVID-19 em relação ao desfecho de mortalidade em pessoas hospitalizadas em enfermaria e em UTI;
- Descrever o prognóstico da COVID-19 em relação ao desfecho de morbidade, considerando SDRA e SFMO, em pessoas hospitalizadas em enfermaria e em UTI;
- Descrever o prognóstico da COVID-19 em relação ao desfecho de recuperação, considerando o critério de alta hospitalar, em pessoas hospitalizadas em enfermaria e em UTI.

## REFERENCIAL TEÓRICO

### Origem da COVID-19

*Coronaviridae*, popularmente denominada como Coronavírus, é uma família de vírus com algumas linhagens conhecidamente capazes de infectar humanos, provocando infecções respiratórias. Podemos citar os vírus SARS-Cov e MERS-Cov que são potencialmente capazes de provocar doenças graves e os vírus HKU1, NL63, OC43 e 229E associados a síndromes respiratórias leves (ANDERSEN *et al.*, 2020; CORMAN *et al.*, 2018).

Entre os coronavírus potencialmente patogênicos para humanos, destacam-se o SARS-CoV, um novo betacoronavírus que emergiu em Guangdong, sul da China, em novembro de 2002 e resultou em mais de 8000 infecções humanas e 774 mortes em 37 países durante 2002-03 (LU *et al.*, 2020) e MERS-Cov que foi inicialmente identificado na Arábia Saudita em 2012 e foi responsável por 2494 casos laboratorialmente confirmados de infecção e 858 mortes desde 2012 (LU *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, foi identificado um surto de pneumonia viral grave em Wuhan na China sem etiologia esclarecida e posteriormente foi constatado através do sequenciamento genético, um novo vírus capaz de infectar humanos. Inicialmente o novo vírus foi denominado 2019 *Novel Coronavirus* (2019-nCoV) que posteriormente, após análises de sequenciamento de RNA, foi identificado como sendo um betacoronavírus SARS-CoV e então denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020; ANDERSEN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2020; SINGHAL, 2020; WHO, 2020). A partir de então, o número de casos de infecção aumentou exponencialmente, atingindo diversos países do mundo. Então o surto foi declarado uma emergência de saúde pública internacional pela OMS em 30 de janeiro de 2020. Em 11 de março de 2020, a OMS decretou estado de pandemia (SOHRABI *et al.*, 2020).

Desde então, ao longo do curso da pandemia, têm sido identificadas novas variantes de SARS-CoV-2, que surgem como um subproduto natural da replicação viral (LAURING e HODCROFT, 2021). Ao redor do mundo são várias as novas variantes do vírus, no entanto algumas têm sido consideradas de atenção e/ou preocupação mundial, pois tem contribuído para o aumento da transmissibilidade e agravamento da situação epidemiológica nas áreas onde forem identificadas (KARIM e OLIVEIRA, 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Até o momento foram identificadas 4 variantes de atenção e/ou preocupação: VOC B.1.1.7, do Reino Unido; VOC B.1. da África do Sul; VOC B.1.1.28.1 ou P.1 do Brasil e VOC B.1.617.2 da Índia (KARIM e OLIVEIRA, 2021; OMS, 2021).

## Epidemiologia da COVID-19

Desde o início da pandemia já foram registrados 188.655.968 casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2, com 4.067.517 mortes em todo o mundo (dados atualizados em 16/07/2021). Estados Unidos da América e Brasil lideram como o primeiro e segundo país com maior número de casos de infecção e de mortes ocorridas devido à COVID-19, respectivamente (WHO, 2021).

No Brasil, o primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 foi confirmado em 25 de fevereiro de 2020, em um viajante retornando para São Paulo, do norte da Itália (JESUS *et al.*, 2020). Desde então, o número de casos confirmados chega a 19.262.518 e o número de mortes por COVID-19 somam 538.942 (dados referentes ao dia 16/07/2021), ainda em ascensão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os dados epidemiológicos sugerem que gotículas, expelidas durante a fala, tosse ou espirro, é o modo mais comum de transmissão do vírus. Essas gotículas são partículas consideradas grandes e densas (>5 microns) e atingem até um metro de distância e logo se depositam no chão, por isso, essa forma de transmissão geralmente se dá face a face. A exposição prolongada a uma pessoa infectada (estando a menos de 2 metros por pelo menos 15 minutos) e exposições mais breves a indivíduos sintomáticos (por exemplo, tosse) estão associadas a maior risco de transmissão, enquanto exposições breves a casos assintomáticos têm menos probabilidade de resultar em transmissão (CHU *et al.*, 2020). A transmissão por contato direto (através do toque a alguém infectado em uma região com presença de vírus, ex.: mãos, rosto, pele) ou indireta (contato com objetos ou superfícies infectadas) é outro modo possível de transmissão. A transmissão também pode ocorrer por meio de aerossóis, gotículas menores (<5nm) que podem atingir longas distâncias e permanecem suspensas no ar, geralmente liberadas através de tosse, espirro, fala, respiração e técnicas terapêuticas (UMAKANTHAN *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020).

Após ser infectado pelo vírus, o tempo médio que um indivíduo leva para desenvolver sintomas (período de incubação) é de 5-6 dias (IC 1-14 dias após exposição) (WHO, 2020; LI *et al.*, 2020). A duração média de dias desde o início dos sintomas até a internação hospitalar é de cerca de 9 dias (IC 95%, 8,6 a 9,7) (LI *et al.*, 2020). O vírus pode ser detectado no trato respiratório até 3 dias antes ao início dos sintomas, no entanto, indivíduos assintomáticos também podem testar positivo (WHO, 2020).

Com relação ao diagnóstico da COVID-19, é tipicamente realizado através do teste *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) a partir de *swab* nasal, no entanto,

em casos de diagnóstico molecular inconclusivo, achados clínicos, laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para fazer um possível diagnóstico (WIERSINGA *et al.*, 2020). Também podem ser realizados testes sorológicos, mas considerando que estes testes apresentam maiores limitações e maior risco de falsos negativos. Nos testes sorológicos, a presença dos anticorpos imunoglobulina M (IgM) pode ser detectada com cerca de 5 dias de infecção e a presença de imunoglobulina G (IgG), com cerca de 14 dias após o início dos sintomas (WIERSINGA *et al.*, 2020), no entanto, no Brasil a recomendação é que os testes sorológicos sejam realizados apenas a partir do 14º dia de sintomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Apesar da alta taxa de pessoas que desenvolvem sintomas oculares, amostras oculares não se mostraram uma ferramenta adequada e confiável de diagnóstico (AGGARWAL *et al.*, 2020).

As pessoas infectadas podem ter apresentações clínicas em graus de intensidade e gravidade variados (Quadro 1), podendo apresentar-se com um quadro clínico assintomático ou com sintomas leves de infecção do trato respiratório superior (80%), àqueles em que a doença pode evoluir com complicações, podendo resultar em pneumonia grave (15%), insuficiência respiratória (5%) e morte (WHO, 2020; JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020; PARASHER, 2020).

**Quadro 1.** Espectro clínico da COVID-19

<b>Gravidade da doença</b>	<b>Apresentações clínicas</b>
Assintomático	- Sem sintomas clínicos - Teste de <i>swab</i> nasal positivo - Raio-X de tórax normal
Doença leve	- Febre, dor de garganta, tosse seca, mal-estar e dores no corpo - Náusea, vômito, fezes pastosas - Dores de cabeça, fotossensibilidade, dor ocular
Doença moderada	- Sintomas de pneumonia (febre e tosse persistentes), sem hipoxemia - Lesões significativas na TC de tórax
Doença grave	- Pneumonia sem hipoxemia (SpO <sub>2</sub> < 92%)
Doença crítica	- Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podendo estar acompanhada de choque, alterações de coagulação, encefalopatia, insuficiência cardíaca e lesão renal aguda

Fonte: Acervo da autora. Adaptado de Parasher (2020).

Algumas condições têm sido associadas à mortalidade ou a um maior risco de evolução para quadros graves de COVID-19, incluindo idade >60 anos e comorbidades, como hipertensão, diabetes, câncer, obesidade, doenças cardiovasculares crônicas, doenças pulmonares crônicas, tabagismo, imunodeficiência, doenças renais e hepáticas, entre outras (JORDAN *et al.*, 2020).

### **Fisiopatologia da COVID-19**

O SARS-CoV-2 é um vírus com diâmetro de 60 nm a 140 nm que contém proeminências em sua superfície que são proteínas estruturais denominadas proteína *spike* (proteína S), variando de 9 nm a 12 nm, dando aos vírus a aparência de uma coroa solar (GOLDSMITH *et al.*, 2004; WIERSINGA *et al.*, 2020).

Na infecção inicial, o SARS-CoV-2 tem como células alvo as células epiteliais nasais e brônquicas e pneumócitos, onde se liga através da proteína S ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nessas células. A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente na célula hospedeira, promove a absorção viral por clivagem da ECA2 e ativação da proteína S do SARS-CoV-2, que medeia a entrada do coronavírus em células hospedeiras (HOFFMANN *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020).

ECA2 é um homólogo (estrutura semelhante e funções distintas) da enzima conversora de angiotensina (ECA) e desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvendo a regulação da pressão arterial e homeostase eletrolítica. Fisiologicamente, este processo se dá pela formação do angiotensinogênio, produzido pelos rins, que é clivado pela renina, resultando na formação de angiotensina I (angio I). Subsequentemente, ECA é uma enzima que cataliza a conversão de angio I em angiotensina II (angio II). Os maiores efeitos da angio II incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio e excreção de potássio, síntese de aldosterona, elevação da pressão arterial e indução de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas. ECA2 cliva angio II em angiotensina 1-7, que promove vasodilatação e efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos. Assim, ECA2 neutraliza funcionalmente o papel fisiológico da ECA, portanto, o equilíbrio entre ECA/ECA2 que determina a disponibilidade de diferentes peptídeos de angiotensina e, assim, o equilíbrio entre vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, e anti-inflamatórias e anti-fibróticas (BOURGONJE *et al.*, 2020). A partir do exposto, identificamos o mecanismo que tem sido sugerido como principal mecanismo de fisiopatologia na COVID-19, onde o SARS-CoV 2 compete com a angio II pela ECA2 para entrar nas células, desregulando assim o SRAA, aumentando a

biodisponibilidade de angio II e conseqüentemente favorecendo eventos pro-inflamatórios e pro-fibróticos. Outras linhas de estudo demonstram que a ligação do SARSV-CoV-2 com a ECA2 parece aumentar a atividade catalítica da enzima (LU e SUN, 2020). No entanto, estudos moleculares ainda são escassos e, até então, ainda não foi completamente estabelecido o mecanismo de interação entre o vírus e a ECA2.

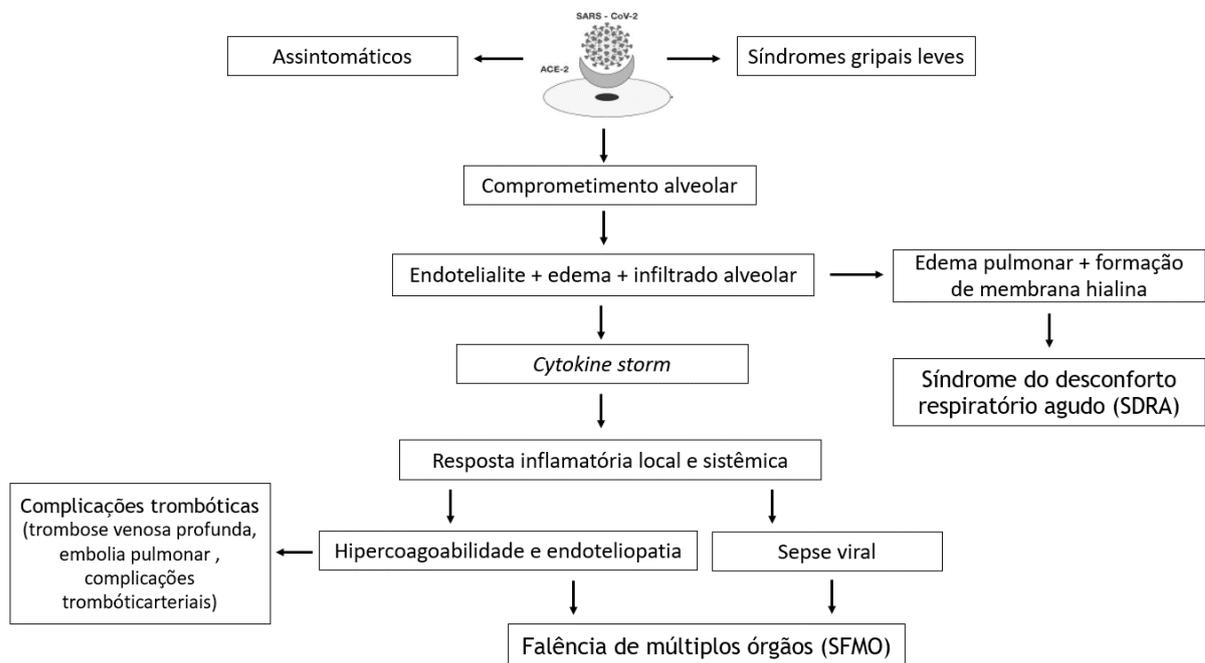
ECA2 e TMPRSS2 são expressos em células-alvo, particularmente em células epiteliais alveolares tipo II (SUNGNAK *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2020). Similares a outras doenças respiratórias virais, como a influenza, há a teoria de que linfopenia profunda pode ocorrer em indivíduos com COVID-19 quando o SARS-CoV-2 infecta e mata linfócitos T, podendo estar associada a piores desfechos (HUANG e PRANATA, 2020; TAN *et al.*, 2020).

Em estágios posteriores da infecção, quando a replicação viral acelera, a integridade da barreira epitelial é comprometida. Além das células epiteliais, o SARS-CoV-2 infecta as células endoteliais de capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando um influxo de monócitos e neutrófilos. Estudos de autópsia mostram espessamento difuso da parede alveolar com infiltração de células mononucleares e macrófagos nos espaços aéreos, além de endotelialite (XU *et al.*, 2020; BERANGÉRE *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). A interrupção de células epiteliais e endoteliais juntamente com um influxo alveolar de células inflamatórias leva a altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ). Em pacientes graves com COVID-19, esta resposta imune é excessiva e, portanto, descrita como uma "*citokine storm*" sistêmica, em português "tempestade de citocinas", que precipita o início da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (BERANGÉRE *et al.*, 2020). Infiltrados inflamatórios intersticiais mononucleares e edema se desenvolvem e aparecem como opacidades em vidro fosco em imagens de tomografia computadorizada. Segue-se edema pulmonar preenchendo os espaços alveolares com formação de membrana hialina, compatível com síndrome do desconforto respiratório agudo de fase inicial (SDRA) (XU *et al.*, 2020). Coletivamente, a interrupção da barreira endotelial, transmissão disfuncional de oxigênio alveolo-capilar e capacidade de difusão de oxigênio prejudicada são características de COVID-19.

Além das alterações pulmonares, a COVID-19 pode apresentar manifestações e comprometimento em diversos órgãos. Ainda não foi elucidado a respeito da distribuição do SARS-CoV-2 no organismo humano, no entanto, sabe-se que a ECA2 está presente no epitélio/mucosa oral e nasal, alvéolos pulmonares, células epiteliais do intestino delgado, células endoteliais vasculares, células musculares lisas, miócitos cardíacos, túbulos renais e epiderme (BOURGONJE *et al.*, 2020), o que culmina com os sintomas frequentemente

apresentada pelas pessoas infectadas. Além da presença de ECA2 em diversos órgãos, outro fator que pode contribuir para respostas sistêmicas à infecção por SARS-CoV-2 é a resposta imune sistêmica.

Nos casos que evoluem para COVID-19 grave, pode ocorrer ativação e consumo de fatores de coagulação. Assim, uma grande quantidade de pacientes reúnem critérios para diagnóstico de coagulação vascular sistêmica, o que está fortemente associado ao risco aumentado de mortalidade (TANG *et al.*, 2020; TACHIL *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). Tecidos pulmonares e células endoteliais pulmonares inflamados podem resultar na formação de microtrombos e contribuir para a ocorrência de complicações trombóticas, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e complicações tromboticarteriais (por exemplo, isquemia de membro, acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio) em pacientes críticos (KLOK *et al.*, 2020; WIERSINGA *et al.*, 2020). Desenvolvimento de sepse viral, definida como disfunção de órgãos com ameaça de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, pode contribuir ainda mais para a falência de múltiplos órgãos (WIERSINGA *et al.*, 2020). A fisiopatologia da COVID-19, com foco nos cursos clínicos que evoluem com maior gravidade, está ilustrada de maneira sintetizada na Figura 1.



**Figura 1.** Fisiopatologia da COVID-19. Fonte: Acervo da autora.

Como já destacado, sabe-se que pessoas infectadas com o vírus podem ter apresentações clínicas em graus de intensidade e gravidade variados, sendo que cerca de 20% podem evoluir com cursos clínicos mais graves, como pneumonia grave (15%), insuficiência respiratória (5%)

e morte (WHO, 2020; JOLY; SIGURET; VEYRADIER, 2020; PARASHER, 2020). Estudos observacionais têm sido realizados com intuito de investigar o curso clínico e o prognóstico de pessoas com COVID-19, principalmente com relação às formas de evolução de maior gravidade da doença. Neste contexto, este estudo foi realizado com o objetivo de descrever o prognóstico da COVID-19 em pessoas hospitalizadas nos desfechos de mortalidade, morbidade e recuperação a partir de uma revisão sistemática de estudos coorte prospectivos com *inception cohort*.

## MÉTODOS

### Estratégia de busca e critérios de inclusão

Esta revisão sistemática seguiu o *Checklist* PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2020) e as recomendações Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2020). O protocolo da revisão sistemática foi prospectivamente registrado nas plataformas PROSPERO, número de registro CRD42021229355, e *Open Science Framework*, DOI 10.17605/OSF.IO/JG5DS.

As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, AMED e COCHRANE sem restrição de idioma de 2019 a 20 de julho de 2020. Os descritores foram relacionados a “COVID-19” e “prognóstico”. Nenhum termo específico relacionado aos nossos desfechos de interesse (ou seja, morbidade, mortalidade e recuperação) foi usado para aumentar a sensibilidade de nossa pesquisa e evitar exclusões de estudos possivelmente relevantes. Uma estratégia de pesquisa detalhada é apresentada no Apêndice 2. Além disso, a pesquisa manual de revisões anteriores na área foi realizada para potenciais textos completos não identificados por nossas pesquisas.

Todos os estudos prospectivos com *inception cohort* que avaliaram morbidade, mortalidade e recuperação (TONG *et al.*, 2020) em pessoas hospitalizadas > 18 anos de idade, com COVID-19 confirmada por teste laboratorial (RT-PCR de naso / orofaringe ou teste sorológico) com ou sem comorbidades, com  $\leq 14$  dias do início dos sintomas (LI *et al.*, 2020) foram incluídos. Os estudos incluídos foram de natureza prospectiva, apresentando dados sobre pelo menos um dos desfechos de interesse em um estágio inicial da doença.

Todos os estudos de coorte prospectivos iniciais que apresentaram dados de morbidade, mortalidade e recuperação foram incluídos. Os desfechos principais de SDRA e SFMO foram considerados para morbidade (TONG *et al.*, 2020). Alta hospitalar foi considerada para o desfecho de recuperação.

### Crítérios de exclusão

Dados duplicados, estudos qualitativos, estudos retrospectivos, relatos de casos, séries, relatórios e comentários de conferências, editoriais e opinião de especialistas foram excluídos. Estudos não foram incluídos se não envolvessem uma amostra de participantes com 14 dias de início dos sintomas (ou seja, o *inception cohort*) (LI *et al.*, 2020).

## Seleção de estudos

Após as buscas, as referências foram exportadas para um arquivo Endnote® e as duplicatas foram removidas. Em seguida, dois revisores independentes (JNS e ACF) fizeram a triagem dos títulos e resumos e avaliaram os possíveis textos completos para os critérios de elegibilidade. As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor (LBM).

Quando os dados não foram apresentados de forma utilizável, os autores foram contactados e até 3 tentativas foram realizadas com o espaço de tempo de 2 dias entre elas.

## Extração de dados

Dois revisores independentes (JNS e ACF) extraíram os dados dos estudos incluídos e quaisquer discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (LBM). Nomes dos autores, data de publicação, tipo de estudo, cidade, país, características da amostra, tamanho da amostra, comorbidades dos pacientes, *inception cohort*, testes diagnósticos, detalhes da apresentação clínica, exames de sangue, achados radiológicos, descrição das terapias de tratamento, hospitalização, admissão na UTI e curso clínico (óbito, complicações, readmissão, alta) foram extraídos quando disponíveis.

A proporção de pessoas com COVID-19 com e sem comorbidades no início do estudo, a proporção de pessoas apresentando os desfechos de morbidade, mortalidade e recuperação, em qualquer *time point* disponível, foram extraídas.

Para análise de mortalidade, *hazard ratios* ajustadas ou *odds ratios* foram extraídas para nossos subgrupos de interesse quando disponíveis, incluindo sexo (ou seja, masculino e feminino), presença ou ausência de comorbidades (ou seja, idade avançada (> 60 anos), obesidade, hipertensão, diabetes, tabagismo, doença cardiovascular, doenças pulmonares crônicas, doença renal, doença hepática, doença cerebrovascular, imunodeficiência e câncer) e setor de internação hospitalar.

## Avaliação do risco de viés

Dois revisores independentes (JNS e ACF) avaliaram a qualidade metodológica dos estudos incluídos usando a ferramenta *Quality in Prognosis Studies* (QUIPS) (HAYDEN *et al.*, 2013) modificada (SPRONG *et al.*, 2018; JOHANSSON *et al.*, 2016). A QUIPS avalia seis domínios: (i) *study participation*, (ii) *study attrition*, (iii) *prognostic factor measurement*, (iv)

*outcome measurement*, (v) *study confounding* e (vi) *statistical analysis and reporting*. O domínio “*study participation*” pretende julgar o risco de viés de seleção dos participantes; o domínio “*study attrition*” pretende julgar o risco de viés relacionado às perdas amostrais e se o resultado seria diferente para participantes que concluem ou não concluem o *follow-up*, o domínio “*outcome measurement*” pretende julgar o risco de viés relacionado à avaliação do desfecho e sua mensuração e o domínio “*study confounding*” pretende julgar o risco de viés relacionado a fatores de confusão que podem influenciar nos desfechos e o domínio “*statistical analysis and reporting*” pretende julgar o risco de viés relacionado à análise estatística, modelo de análise e apresentação dos dados.

Cada domínio é classificado como tendo alto, moderado ou baixo risco de viés. As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor (LBM). Os revisores usaram um formulário padronizado disponibilizado no site da *Cochrane Methods Prognosis* (HAYDEN *et al.*, 2013) e receberam o mesmo nível de treinamento sobre como usar o formulário a priori. O risco de viés foi determinado pelo julgamento de itens de alerta de cada domínio.

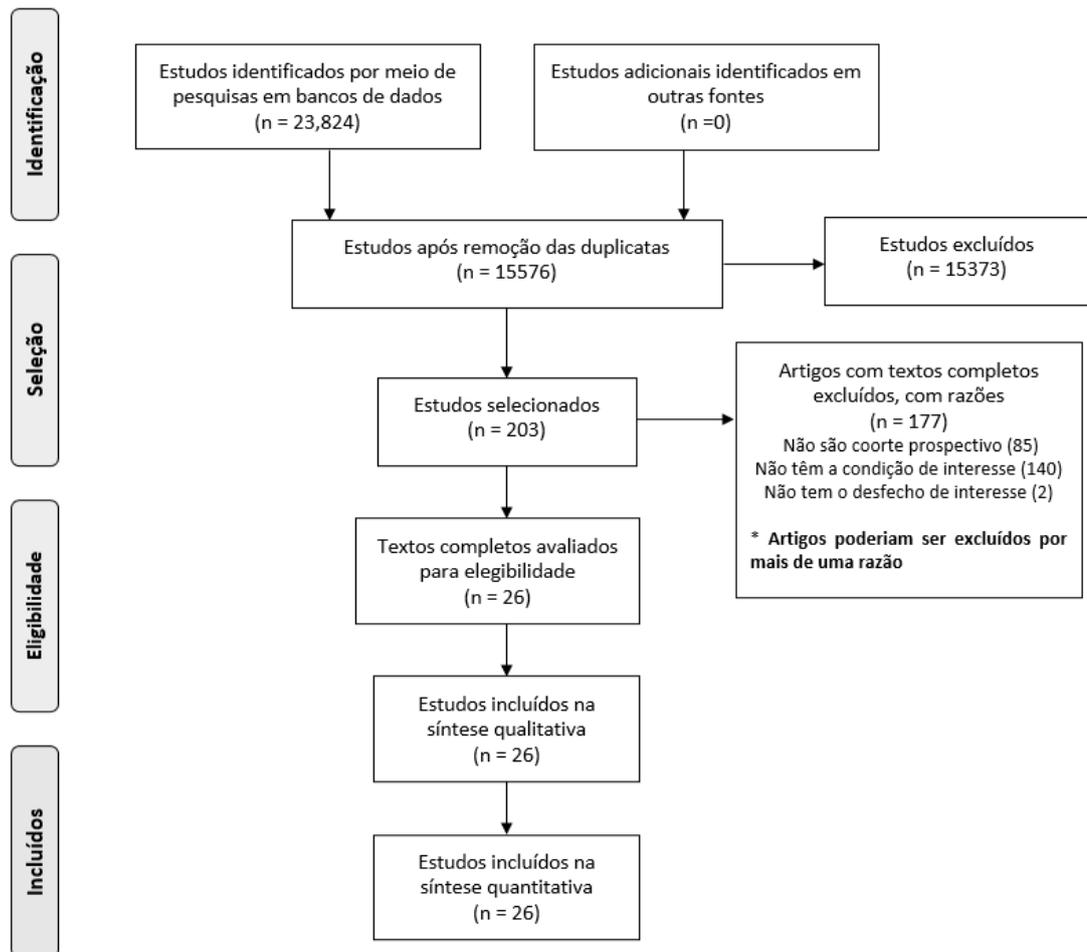
### **Análise de dados e desfechos**

A apresentação dos dados de *follow-up* para os desfechos foi heterogênea ou incompleta. A forma como os dados foram reportados inviabiliza a realização de análises como análise de sobrevivência e a realização de estimativa combinada (*pooled estimate*) e análises subgrupo.

A proporção de pessoas foi extraída de cada estudo incluído para cada desfecho de interesse. A análise descritiva foi realizada utilizando *Comprehensive Meta-Analysis*, onde foram realizadas análises de estimativa de proporção, para dados dicotômicos, considerando as variáveis eventos e tamanho da amostra.

## RESULTADOS

No total, foram identificados 25.824 artigos, dos quais 8.248 foram excluídos por se tratarem de duplicatas, restando 15.576 artigos para análise de título e resumo. Na etapa de análise de título e resumo foram excluídos 15.373 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, sendo 203 artigos mantidos para a próxima etapa. Na etapa de seleção de textos completos, 177 artigos foram excluídos por não atenderem a um, ou mais, critérios de elegibilidade como: não se enquadrarem no delineamento de estudo pré-determinado, não investigarem a condição de interesse e/ou não investigarem os desfechos de interesse. Os artigos poderiam ser excluídos por mais de uma razão. Assim, 26 artigos foram considerados elegíveis e incluídos nesta revisão sistemática, ambos incluídos na análise qualitativa e quantitativa (Figura 1). As características dos estudos incluídos estão descritas a tabela 1.



**Figura 2.** Fluxograma de estudos durante a revisão.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos

Estudo	País	Tamanho da Amostra	Idade Mediana (IQR)	Sexo N (%)	Setor de Internação	Comorbidades N (%)	Início dos sintomas	Desfechos
							Mediana de dias (IQR)	N (%) Mediana de dias (IQR)
Allenbach <i>et al.</i> (2020)	França	152	77 (60–83)	Masculino 91 (59.9) Feminino 61 (40,13)	Enfermaria (17 para UTI)	Tabagismo 10 (6.6), HAS 82 (53.9), DM 37 (24.3), DLP 50 (32.9), DCI 35 (23), Câncer 30 (19.7), DPOC 12/151 (7.9)	5 (2-8)	<b>Mortalidade:</b> 32 (21.9), 14 dias <b>Recuperação:</b> 84 (57.5)
Barrasa <i>et al.</i> (2020)	Espanha	48	63 (51–75)	Masculino 27 (56) Feminino 21 (44)	UTI	Obesidade 23 (48), HAS 21 (44), DM 9 (19), Tabagismo 9 (19), HT 9 (19), DC 5 (10), Imunossupressão 3 (6), DPOC 18 (38), Transplante de órgão sólido 1 (2)	7 (5–12)	<b>Mortalidade:</b> 6 (13) 7 dias, 14 (31), 15 dias
Cao <i>et al.</i> (2020)	China	102	54 (37–67)	Masculino 53 (52) Feminino 49 (48)	Enfermaria (18 para UTI)	DM 11 (10.8), HAS 28 (27.5), DCV 5 (4.9) DPC 10 (9.8), Doença cerebrovascular 6 (5.9), Câncer 4 (3.9), DRC 4 (3.9), DHC 2 (2.0)	6 (3–7)	<b>Mortalidade:</b> 17 (16.6), 15 (9–21) dias <b>Morbidade:</b> Choque 10 (9.8), SDRA 20 (19.6) <b>Recuperação:</b> 85 (83.3)
Cortes-Telles <i>et al.</i> (2020)	México	200	55 (41–65)	Masculino 138 (69) Feminino 62 (31)	Enfermaria (44 para UTI)	Obesidade (52), HAS (30), DM (28)	8 (6–9)	<b>Mortalidade:</b> 77 (38), 8 (4–16)
Cummings <i>et al.</i> (2020)	EUA	257	62 (51–72)	Masculino 171 (67) Feminino 86 (33)	UTI	DM 92 (36), HAS 162 (63), DCC 49 (19), DPOC ou DPI 24 (9), Asma 21 (8), Histórico de tabagismo 33 (13), Doença neurológica crônica ou demência 24 (9), Câncer (7), DRC 37 (14), LC 5 (2), Transplante de órgão sólido 10 (4), HIV 8 (3)	5 (2-7)	<b>Mortalidade:</b> 101 (39), 9 (5–15) dias <b>Recuperação:</b> 58 (23)
Ferrando <i>et al.</i> (2020)	Espanha e Andorra	663	64 (56-72) N=661	Masculino 441 (66.7) Feminino 219 (33.18) N=660	UTI	HAS 329/663 (49.6), DM 151/663 (22.7), DCC 9/663 (1.3), DRC 38/663 (5.7), Asma 17/663 (2.5), DPOC 28/663 (4.2), DLP 90/663 (13.5), Câncer 23/663 (3.4)	7 (5-9)	<b>Mortalidade:</b> 203 (30.6), 80 dias <b>Morbidade:</b> SDRA 601 (90.6), Choque 150 (22.6)

Giacomelli <i>et al.</i> (2020)	Itália	233	61 (50–72)	Masculino 161 (69.1) Feminino 72 (30.9)	Hospital e UTI (145 – leve e moderado, 88 – grave e crítico)	Histórico de tabagismo 70 (30), Obesidade 38 (16.3)	7 (4–9)	<b>Mortalidade:</b> 48 (20,6), 11 (6–18) dias <b>Recuperação:</b> 162 (69.5)
Gupta <i>et al.</i> (2020)	EUA	2215	60.5 (14.5)	Masculino 1436 (64.8) Feminino 779 (35.2)	UTI	DM 861 (38.9), HAS 1322 (59.7), DAC 288 (13.0), ICC 196 (8.8), DHC 531 (24.0), DPOC 173 (7.8), Asma 258 (11.6), Histórico de tabagismo 656 (29.6), DRC 280 (12.6), DR em estágio final 64 (2.9), Câncer 112 (5.1), Imunodeficiência 65 (2.9)	7 (4-10)	<b>Mortalidade:</b> 875 (39.5); 16 (8-28) <b>Morbidade:</b> IRA 727 (92.7), Choque 311 (39.7) <b>Recuperação:</b> 1.203 (54.3)
Jourdes <i>et al.</i> (2020)	França	263	65 (54–76)	Masculino 155 (58.9) Feminino 108 (41,06)	Enfermaria (111 para UTI)	Sobrepeso 88/244 (36.1), Obesidade 69/244 (28.3), HAS 104 (39.5), DM 52 (19.8), DC 35 (13.3), Doença cerebrovascular 17 (6.5), DPC 57 (21.6), DRC 24 (9.1), DHC 2 (0.8), Câncer 27 (10.3), Imunossupressão 24 (9.1), Tabagismo 11/115 (9.3)	7 (4 –10)	<b>Mortalidade:</b> 19, 14 dias <b>Recuperação:</b> 173, 14 dias
Kaeuffer <i>et al.</i> (2020)	França	1045	66 (20–100)	Masculino 612 (59) Feminino 433 (41,4)	Enfermaria (335 para UTI)	HAS 548 (52.4), DM 264 (25.3), Tabagismo 36 (3.4), ICC 121 (11.6), DPC 172 (16.5), DRC 117 (11.2), DHC 11 (1.1), Imunossupressão 48 4.6, Câncer 109 (10.4), Gravidez 15 (1.4)	7.2 (5.3)	<b>Mortalidade:</b> 115 (11), 7 dias, 195 (18.7), 30 dias <b>Morbidade:</b> 335 (32.1) <b>Recuperação:</b> 155 (14.8)
Kayina <i>et al.</i> (2020)	Índia	235	50.7±15.1	Masculino 160 (68.1) Feminino 75 (31,91)	UTI	HAS 65, DM 54, DAC 13, DRC 22, DHC 10, DPOC 5, Câncer 26	4 (2-5)	<b>Mortalidade:</b> 20, 1 dias
Larsson <i>et al.</i> (2020)	Suécia	260	59 (51-65)	Masculino 208 (80.0) Feminino 52 (20)	UTI	HAS 103 (39.6), DCC 17 (6.5), DPOC/Asma 33 (12.7), Imunodeficiência 15 (5.8), DHC 1 (0.4), DRC 4 (1.5), DM 68 (26.2), Doença neuromuscular 3 (1.2)	11 (8-14)	<b>Mortalidade:</b> 60, 12 dias (6-18) <b>Recuperação:</b> 62 (23.9)
Madsen <i>et al.</i> (2021)	Dinamarca	83	62 (54-74)	Masculino 52 (62.7) Feminino 31 (37.3)	Enfermaria (13 para UTI)	DCV 46 (55.4), HAS 35 (42.2), AVC 4 (4.8), DPC 14 (16.9), Câncer 14 (16.9), DM 13 (15.7), Doença inflamatória intestinal 3 (3.6), Artrite reumatóide 3 (3.6), DRC 2 (2.4)	9 (5.5-11)	<b>Mortalidade:</b> 4, 10 dias (6.5-13) <b>Morbidade:</b> SDRA, 28 (33.7) <b>Recuperação:</b> 78 (94)

Molnar <i>et al.</i> (2020)	EUA	386	60 (51-70)	Masculino 277 (72) Feminino 109 (28)	UTI	DM 253 (66), HAS 317 (82), DAC 104 (27), ICC 71 (18), Fibrilação atrial ou vibração atrial 48 (12), DPOC 21 (5), Asma 23 (6), História de tabagismo 117, DRC 198 (51), DHC 35 (9), HIV 10 (3), Câncer 25 (6)	5 (3-8)	<b>Mortalidade:</b> 163, 28 dias <b>Morbidade:</b> SDRA, 52, Choque, 26
Myrstad <i>et al.</i> (2020)	Noruega	66	71.5 (30-95)	Masculino 38 (58) Feminino 28 (42)	Enfermaria (7 para UTI)	HAS 4 (27), DM 3 (20), DRC 2 (13), Câncer 3 (20), DPOC 4 (27)	6.9 (3.8) 8.7 (5.0)	<b>Mortalidade:</b> 13 (20), 5 dias <b>Recuperação:</b> 53 (80)
Namendys-Silva <i>et al.</i> (2021)	México	164	57.3 (SD 13.7)	Masculino 114 (69.5) Feminino 50 (30,48)	UTI	HAS 63 (38.4), DM 53 (32.3), Tabagismo 24 (14.3), Tumores sólidos 10 (6.0), DPOC 4 (2.4), DRC 6 (3.6)	7 (4.5-9)	<b>Mortalidade:</b> 85 (51.8), 30 dias
Pico-Plana <i>et al.</i> (2020)	Espanha	43	65.5 (52-72)	Masculino 27 (62.8) Feminino 16 (37.2)	UTI	DM 18 (18.6) HAS 13 (30.2), DCC 2 (4.7) DCI 4 (9.3), DPOC 4 (9.3), DRC 2 (4.7), Obesidade 11 (25.6), Doença autoimune 3 (7)	8 (6-10)	<b>Mortalidade:</b> 10 (23.5), 28 dias <b>Morbidade:</b> SDRA 40 (93) <b>Recuperação:</b> 28 (60.5)
Pineiro <i>et al.</i> (2021)	Espanha	52	71.5 (61-74.7)	Masculino 40 (77) Feminino 12 (23)	UTI	Nenhum 14 (26.9), HAS 31 (59.6), DM 11 (21.2), IC 2 (3.8), DCI 3 (5.8), Obesidade 9 (17.3), DPOC 11 (21.2), Tabagismo 3 (5.8), Câncer 3 (5.8), HIV 1 (1.9), DRC 7 (13.5)	10 (4)	<b>Mortality:</b> 27 (51.92), 35.5 (IQR 36.75) <b>Recuperação:</b> 25 (48)
Piowarczyk <i>et al.</i> (2020)	Polônia	60	Grupo IRA 59 (50-67), Grupo Não-IRA 39 (25-51)	Masculino 31(51,66) Feminino 29 (48,33)	Enfermaria (10 em VM)	Hipertensão 20, DPOC 1, Diabetes 4, DCV 8, DL 2, DRC 0	7 (4-8)	<b>Mortalidade:</b> 8 <b>Morbidade:</b> ARDS 22 (36.6)
Roberts <i>et al.</i> (2020)	EUA	40	61 (52-66)	Masculino 28 (70) Feminino 12 (30)	Enfermaria (11 UTI)	HAS 33 (83), DM 15 (38), DRC 30 (75), DPC 8 (20), Asma 3 (8), HIV 1 (3), IC 9 (23), HLP 14 (35), Câncer 1 (3), História de tabagismo 19 (48)	7 (10)	<b>Mortalidade:</b> 5 (16), 10-28 dias <b>Recuperação:</b> 23 (72)
Rodriguez-Molinero <i>et al.</i> (2020)	EUA	418	65.4 (SD 16.6)	Masculino 238 (56,9) Feminino 180 (43,1)	Enfermaria (254 – doença grave)	DRC 61, HAS 217, DM 99, DLP 145, Obesidade 74, Tabagismo 36, Alcoolismo 11, IC 26, DCI 37, Fibrilação atrial 45, AVC 2, Asma 23, DPOC 41, Demência 43, Câncer 48, HIV 3, Transplante de órgão 1	8.0 (SD 4.5)	<b>Mortalidade:</b> 79, 30 dias

Schmidth <i>et al.</i> (2020)	França, Suíça e Bélgica	4.244	63 (54–71)	Masculino 3159 (74.4) Feminino 1085 (26)	UTI	HAS 2018 (48), DM 1167 (28), Imunodeficiência 314 (7)	9 (6–12)	<b>Mortalidade:</b> 1.298, 90 dias <b>Morbidade:</b> SDRA 2233
Taboada <i>et al.</i> (2020)	Espanha	97	69 (61-73)	Masculino 62 (63.9) Feminino 35 (36.08)	UTI	HAS 55 (56.7), DLP 42 (43.3), DM 22 (22.7), Asma 7 (7.2), DPOC 11 (11.3), DC 28 (28.9), Câncer 7 (7.2), Obesidade 38 (39.2)	10 (7-12)	<b>Mortalidade:</b> 15, 42 (34-45) dias
Tomson <i>et al.</i> (2020)	Inglaterra	156	62 (54-70)	Masculino 112 (72) Feminino 44 (28)	UTI	HAS 81, DLP 56, DM 52, DCI 26, DRC 23, DPC 19, DR em estágio final 13	7 (5-10)	<b>Mortalidade:</b> 38, 30 dias <b>Recuperação:</b> 82
Wang <i>et al.</i> (2020)	China	344	64 (52–72)	Masculino 112 (72) Feminino 44 (28)	UTI	HAS 141 (41), DM 64 (18.6), DCV 40 (11.6), DPOC 16 (4.7)	8 (5–11)	<b>Mortalidade:</b> 128, 28 dias <b>Morbidade:</b> SDRA 145
Yang <i>et al.</i> (2021)	China	357	56.0 (43.0, 68.0)	Masculino 185 (51.8) Feminino 172 (48,1)	Enfermaria	Comorbidades 154 (43.1), (Incluindo HAS, DM, DPC, DCV ou doença cerebrovascular, DRC, HIV Câncer, DHC)	9.0 (5.0, 15.0)	<b>Mortalidade:</b> 25, 28 dias

Legenda: UTI: unidade de terapia intensiva; IRA: insuficiência respiratória aguda; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; AVC: Acidente vascular encefálico; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; DLP: Dislipidemia; HRP: Hiperlipidemia; DCI: Doença cardíaca isquêmica; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; HT: hipotireoidismo; DC: Doença cardíaca; DCC: Doença cardíaca crônica; DVC: Doença cardiovascular; IC: Insuficiência cardíaca; ICC: Insuficiência cardíaca crônica; DPC: Doença respiratória crônica; DRC: Doença renal crônica; DHP: Doença hepática crônica; DH: doença hepática; CH: cirrose hepática; DPI: Doença pulmonar intersticial; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; DAC: Doença arterial coronariana; DR: Doença renal.

Os 26 estudos incluídos somaram 12.183 pessoas hospitalizadas, nos setores de enfermagem ou unidade de terapia intensiva, e foram conduzidos em diferentes países (França, Espanha, Andorra, China, México, Estados Unidos, Itália, Índia, Suíça, Bélgica, Suécia, Dinamarca, Inglaterra, Polônia e Noruega).

A média de idade foi de 61,79 (SD 9,19) anos, e a distribuição por sexo foi de 8195 (67,26%) homens e 3985 (32,76 %) mulheres. Em relação às comorbidades, a amostra de pacientes envolvida apresentou uma maior prevalência de hipertensão (48,03%), seguida de diabetes (28,15%). Também foram registradas outras comorbidades como história de tabagismo (8,10%), doença renal crônica (6,22%), imunodeficiência (3,89%), câncer (3,57%), obesidade (3%), doença pulmonar obstrutiva crônica (2,9%) e asma (2,88%).

Da amostra total de pacientes incluídos nos estudos primários, 3019 pacientes foram hospitalizados no setor de enfermagem na admissão do estudo, sendo 308 (10,2%) transferidos posteriormente para UTI, e 9164 foram hospitalizados diretamente no setor de UTI (Tabela 3).

Os pacientes receberam categorias heterogêneas de antibióticos e antivirais, além de tratamentos clínicos como oxigenoterapia, cânula nasal de alto fluxo, oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), ventilação não invasiva e ventilação mecânica invasiva.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta QUIPS (Tabela 2). O domínio “medição do fator prognóstico” não se aplica a este estudo, pois seu objetivo é julgar o risco de viés na avaliação e apresentação de fatores prognósticos relacionados aos desfechos, enquanto o objetivo deste estudo é investigar o prognóstico, ou seja, a chance de que os eventos ocorram. O risco de viés relacionado ao domínio de confundidores do estudo é destacado, pois importantes potenciais fatores de confusão dos estudos não são adequadamente descritos ou não são avaliados, não são considerados no delineamento do estudo e não são relatados nos artigos, podendo influenciar os resultados dos desfechos avaliados.

**Tabela 2.** Avaliação da Qualidade Metodológica (QUIPS) dos estudos incluídos

Estudo	<i>Study Participation</i>	<i>Study Attrition</i>	<i>Prognostic Factor Measurement</i>	<i>Outcome Measurement</i>	<i>Study Confounding</i>	<i>Statistical Analysis and Reporting</i>
Allenbach <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Moderado	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Barrasa <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Cao J <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Moderado	Alto	Moderado
Cortes-Telles <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Moderado	Baixo
Cummings <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Moderado	N/A	Baixo	Moderado	Baixo
Ferrando <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Giacomelli <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Moderado	Alto	Baixo
Gupta <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Jourdes <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Moderado
Kaeuffer <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Moderado
Kayina <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Moderado	N/A	Moderado	Alto	Baixo
Larsson <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Madsen <i>et al.</i> (2021)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Moderado
Molnar <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Myrstad <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Namendys-Silva <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Moderado	N/A	Baixo	Moderado	Baixo
Pico-Plana <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Moderado
Pineiro <i>et al.</i> (2021)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Piwowarczyk <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Alto	Alto	Baixo
Roberts <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Rodriguez-Molinero <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Moderado	Baixo
Schmidt <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Taboada <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Baixo	N/A	Moderado	Alto	Moderado
Thomson <i>et al.</i> (2020)	Moderado	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo
Wang <i>et al.</i> (2020)	Baixo	Moderado	N/A	Baixo	Alto	Moderado
Yang <i>et al.</i> (2021)	Baixo	Baixo	N/A	Baixo	Alto	Baixo

Baixo: baixo risco de viés; Moderado: moderado risco de viés; Alto: alto risco de viés; N/A: Não se aplica. O risco de viés foi determinado pelo julgamento de itens de alerta de cada domínio.

A apresentação dos dados dos desfechos se deu de maneira heterogênea ou incompleta. Por exemplo, com relação aos dados de *follow-up* de mortalidade, alguns estudos avaliaram a mortalidade até determinado *time-point* (ALLENBACH *et al.*, 2020; BARRASA *et al.*, 2020; FERRANDO *et al.*, 2020; JOURDES *et al.*, 2020; KAEUFFER *et al.*, 2020; KAYINA *et al.*, 2020; MOLNAR *et al.*, 2020; MYRSTAD *et al.*, 2020; NAMEDYS-SILVA *et al.*, 2020; PICO-PLANA *et al.*, 2020; ROBERTS *et al.*, 2020; RODRIGUEZ-MOLINERO *et al.*, 2020; SCHMIDT *et al.*, 2020; THOMSOM *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020), enquanto outros acompanharam os participantes até uma data específica e avaliaram e apresentaram a mediana (*interquartile range* (IQR)) de dias até o desfecho de mortalidade (CAO *et al.*, 2020; CORTES-TELLES *et al.*, 2020; CUMMINGS *et al.*, 2020; GIACOMELLI *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 2020; LARSSON *et al.*, 2020; MADSEN *et al.*, 2021; PINHEIRO *et al.*, 2020; PIWOWARCZYK *et al.*, 2020; TABOADA *et al.*, 2020). A apresentação heterogênea inviabiliza a realização de análises como análise de sobrevivência e a realização de estimativa combinada (*pooled estimate*). Além disso, a apresentação dos dados não permitiu a realização de análises subgrupo.

Uma análise descritiva dos desfechos foi realizada. Para análises, os estudos foram agrupados em estudos que avaliaram pacientes hospitalizados admitidos no setor de enfermaria ou na UTI e para cada setor foram realizadas análises de estimativa de proporção, para dados dicotômicos, considerando as variáveis eventos e tamanho da amostra.

Os desfechos de morbidade e recuperação não foram avaliados em todos os estudos e, nesse caso, a proporção foi calculada considerando a amostra dos estudos que avaliaram tais desfechos. Em alguns estudos, pessoas que foram admitidas para a enfermaria foram posteriormente transferidas para a UTI (Tabela 3), o que deve ser considerado na interpretação dos resultados.

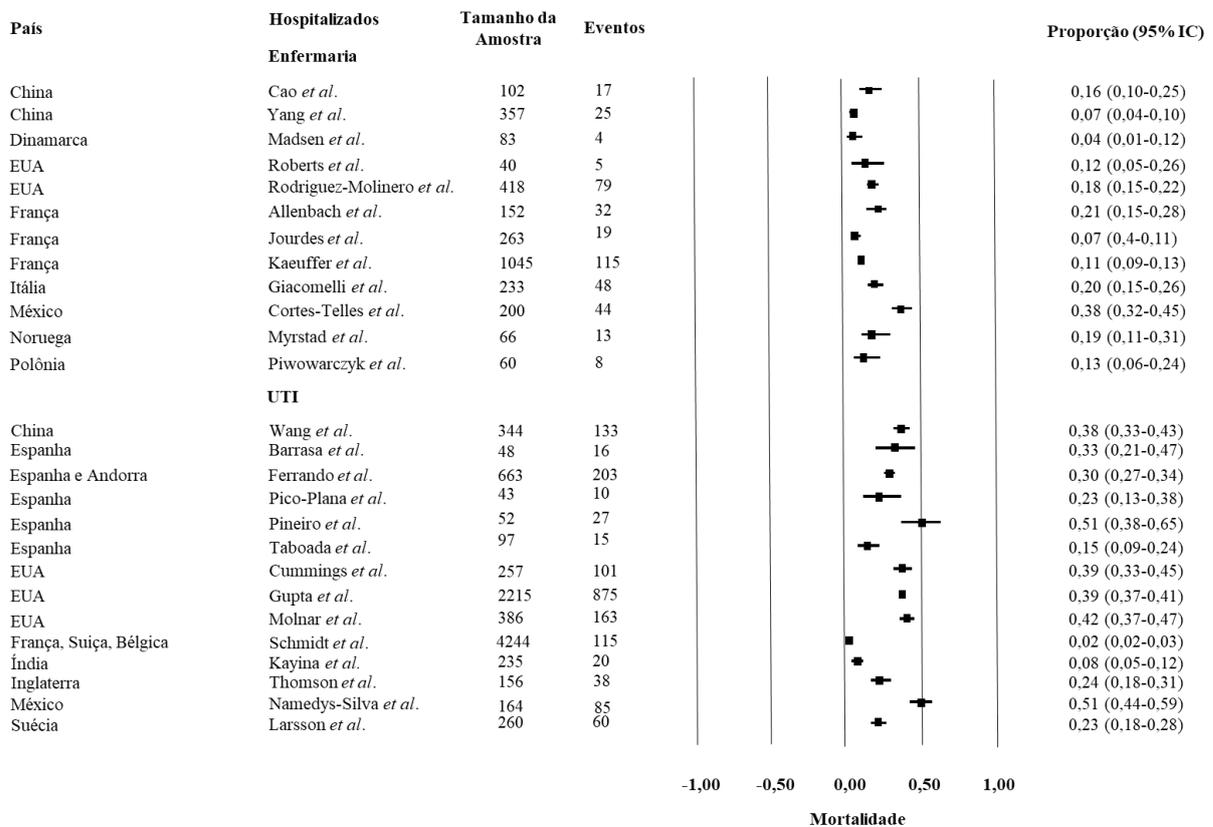
**Tabela 3.** Distribuição dos pacientes e prevalência dos desfechos por setor de internação

Setor	n	Transferência para UTI/ VM	Mortalidade N	Morbidade		Recuperação n
				SFMO n	SDRA n	
Hospitalized	3019	308	442	348/1410*	89/ 508*	813/ 1984*
ICU	9164	-	986	512/3307*	3846/7943*	1458/2983*
Total	12183	308	2681	347	3493	2876

Legenda: UTI: unidade de terapia intensiva, VM: ventilação mecânica, SFMO: síndrome de falência de múltiplos órgãos, SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo. \*n dos estudos que avaliaram o desfecho.

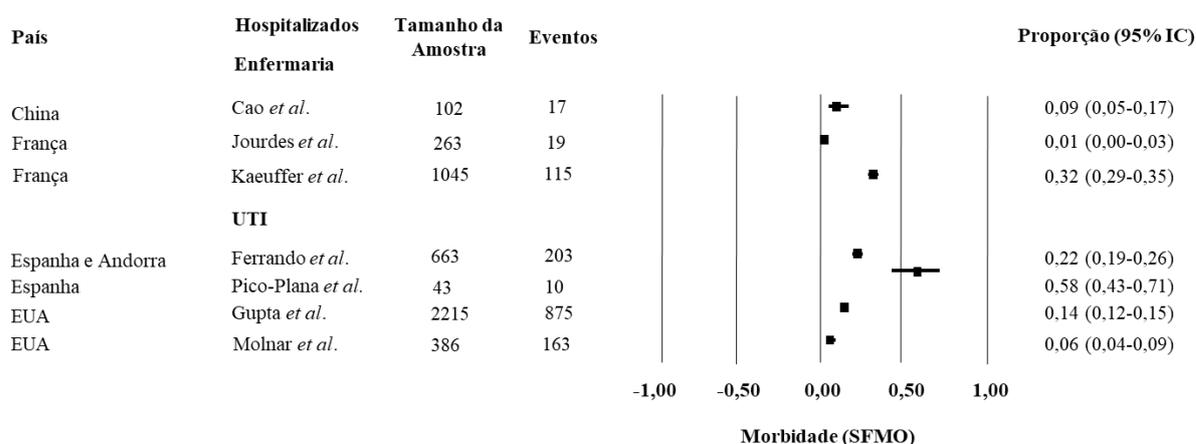
A análise descritiva foi realizada para cada desfecho de interesse, avaliando a distribuição da proporção de eventos. A estimativa combinada (*pooled estimate*) não foi calculada devido a heterogeneidade dos estudos. Os desfechos de mortalidade (figura 2), morbidade considerando SFMO (figura 3), morbidade considerando SDRA (figura 4) e recuperação (figura 5) foram descritos. A presença de *outliers* pode ser associada ao tamanho da amostra dos estudos primários, terapias ou intervenções usadas e heterogeneidade de comorbidades.

Em relação ao desfecho de mortalidade, há uma alta proporção de eventos tanto nos estudos que consideraram pessoas hospitalizadas em enfermaria quanto nos estudos que consideraram pessoas internadas em UTI. Apesar de uma maior proporção de eventos de mortalidade em pessoas em UTI, como esperado, também há uma maior variação dos estudos com relação à proporção de eventos, que pode estar relacionada a fatores de confusão, como terapias utilizadas, expertise dos profissionais de saúde intensivistas, comorbidades, além de fatores metodológicos, como o tamanho da amostra.

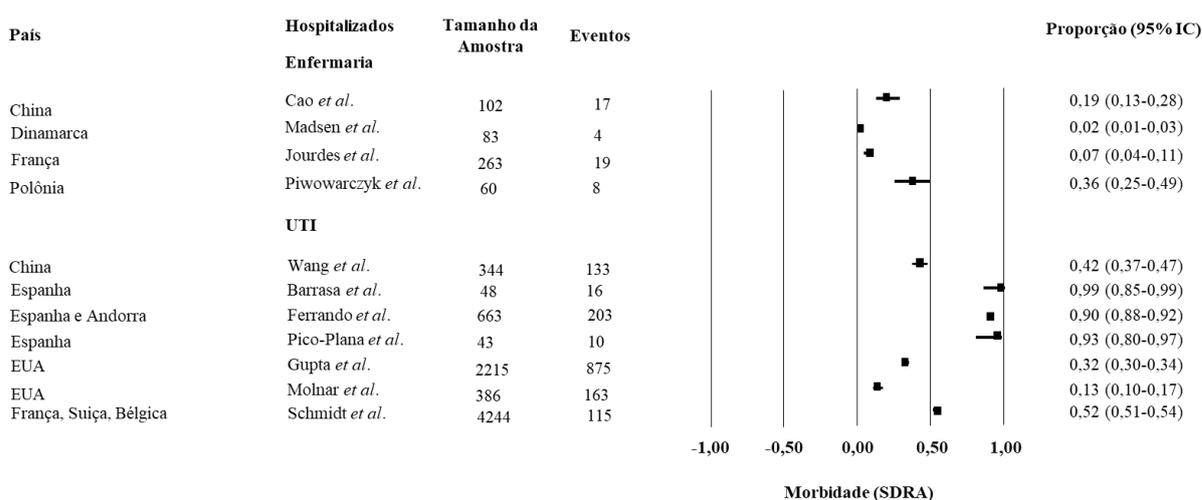


**Figure 3.** Prognóstico de mortalidade em pessoas hospitalizadas com COVID-19.

Em relação ao desfecho de morbididade, considerando SFMO, há uma baixa proporção de eventos em pessoas hospitalizadas em enfermaria e uma alta proporção de eventos em pessoas em UTI. Outliers podem estar relacionados ao tamanho da amostra dos estudos. Considerando SDRA, uma alta proporção de eventos ocorreu em ambas as populações, no entanto, como esperado, mais prevalente em pessoas em UTI. Outliers ou a grande variação na distribuição das proporções entre os estudos podem ser relacionadas à diferentes critérios adotados pelos países para admissão em UTI, a depender do número de leitos disponíveis.

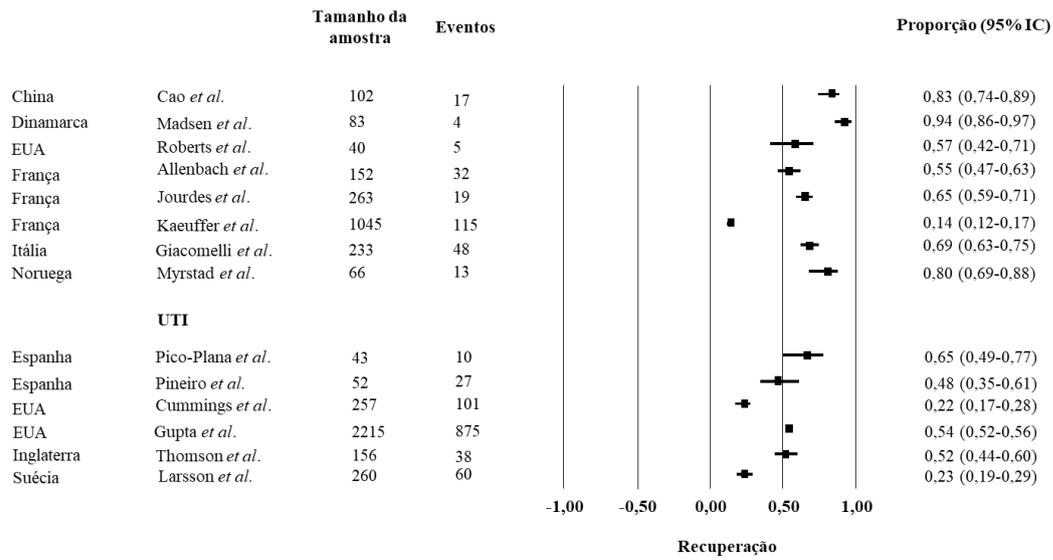


**Figure 4.** Prognóstico de morbididade, considerando SFMO, em pessoas hospitalizadas com COVID-19.



**Figura 5.** Prognóstico de morbididade, considerando SDRA, em pessoas hospitalizadas com COVID-19.

Por fim, a proporção de eventos de recuperação foi consideravelmente alta em pessoas hospitalizadas em enfermaria, como esperado, devido a menor gravidade dos casos.



**Figura 6.** Prognóstico de recuperação em pessoas hospitalizadas com COVID-19.

## DISCUSSÃO

Esta foi a primeira revisão sistemática realizada com o intuito de descrever o prognóstico nos desfechos de morbidade, mortalidade e recuperação em pessoas hospitalizadas com COVID-19, a partir de um desenho metodológico rigoroso com inclusão de estudos coorte prospectivos e com *inception cohort* definido, seguindo recomendações Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2020) para execução de revisões sistemáticas. A inclusão de estudos que apresentaram o *inception cohort*, definido para este estudo (LI *et al.*, 2020), foi realizada com intuito de reduzir viés relacionado à heterogeneidade da amostra, considerando o curso clínico, incluindo participantes que estejam em um ponto inicial e mais uniforme possível da doença.

A COVID-19 é uma doença recente, que teve início em dezembro de 2019 e por esse motivo a literatura científica ainda é escassa e muito pouco se sabe a respeito do seu curso clínico e prognóstico. Estudos têm sido publicados, mas poucos possuem alto rigor metodológico e controle de variáveis de confusão. Além disso, foram publicados poucos estudos observacionais prospectivos e, mesmo aqueles publicados em revistas de alto impacto, não possuem desenho metodológico que possa descrever prognósticos, principalmente em relação ao tempo (ex.: curto, médio, longo prazo).

Assim, optou-se por realizar uma análise descritiva dos achados, explorando as informações disponíveis e mensuráveis nos estudos, sem a intenção de concluir sobre o prognóstico da doença nos desfechos estudados.

A sumarização dos achados realizada em nosso estudo mostrou maior prevalência de internação em homens (67,2%), além de alta proporção de presença de comorbidades, especialmente hipertensão (48,0%) e diabetes (28,1%). A média de idade foi 61.79 (SD 9,1), em consonância com a literatura, que já demonstrou que há maior risco de alterações mais graves da COVID-19 quanto maior a idade (LEVIN *et al.*, 2020).

A proporção de eventos relacionados aos desfechos de mortalidade e morbidade, considerando SFMO e SDRA, foi alta e maior em pessoas em UTI, como esperado. A proporção de eventos relacionados ao desfecho de recuperação foi alta em pessoas hospitalizadas em enfermaria e menor em pessoas hospitalizadas em UTI. Outliers podem estar relacionados a fatores de confundidores e fatores metodológicos, como tamanho da amostra.

A ausência de meta-análise é apontada como uma limitação do estudo e é justificada pela heterogeneidade dos estudos e pela ausência de um desenho adequado de estudo capaz de estabelecer prognósticos.

Na avaliação da qualidade metodológica, o risco de viés relacionado ao controle e apresentação dos possíveis fatores confundidores dos estudos é destacado. A heterogeneidade de terapias farmacológicas e clínicas, bem como a presença de comorbidades, podem influenciar nos desfechos e devem ser reportados de maneira imparcial e transparente pelos pesquisadores.

Nossos achados são importantes para promover, através de uma evidência de alto rigor metodológico, informações sobre os desfechos estudados. E, para demonstrar a lacuna existente na literatura de estudos observacionais metodologicamente adequados capazes de descrever o prognóstico da COVID-19 e encorajar a execução dos mesmos. Sugere-se a execução de estudos prospectivos com *inception cohort* avaliando prognósticos em pacientes hospitalizados com COVID-19 em enfermaria e/ou UTI, com definição de *follow-up* em *time points* em curto, médio e longo prazo e controle ou descrição transparente de fatores confundidores. Além disso, sugere-se que dados individuais estejam disponíveis para possíveis análises, por exemplo análises de sobrevivência. Sugere-se o uso do *checklist* para estudos coorte *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

## CONCLUSÃO

Este estudo tratou-se de uma revisão sistemática de alto rigor metodológico, seguindo o Checklist PRISMA 2020 e recomendações Cochrane, realizada com o intuito de descrever o prognóstico da COVID-19 em pessoas hospitalizadas com COVID-19 a partir de estudos coorte prospectivos e com *inception cohort*.

Este estudo promoveu uma sumarização de toda a literatura relacionada ao tema, descrevendo as principais características da população estudada e a visualização do prognóstico dos desfechos estudados, ressaltando que a apresentação heterogênea ou incompleta dos dados pelos estudos primários não permitiu a realização da estimativa combinada (*pooled estimate*) e, portanto, estabelecer o prognóstico geral da COVID-19. Assim, esta revisão sistemática evidencia a necessidade de realização de estudos observacionais prospectivos, com alto rigor metodológico e delineamento de estudo adequado para descrição do prognóstico da COVID-19.

Além disso, estudos incluídos apresentam alto risco de viés, com destaque para o domínio de avaliação da apresentação dos fatores de confusão dos estudos, evidenciando a necessidade de imparcialidade e transparência por parte dos pesquisadores, já que são fatores podem influenciar diretamente no resultado dos desfechos estudados.

## REFERÊNCIAS

AGGARWAL, K; AGARWAL, A; JAISWAL, N; *et al.* Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, 2020; 15(11): e0241661.

ALLENBACH, Y; SAADOUN, D; MAALOUF, G; *et al.* Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. **Plos one**, 2020.

ANDERSEN, K. G; RAMBAUT, A; LIPKIN, W. I; *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, 2020; vol. 26, pg. 450–452.

BARRASA, H; RELLO, J; TEJADA, S; *et al.* SARS-CoV-2 in Spanish Intensive Care Units: Early experience with 15-day survival in Vitoria. **Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine**, 2020.

BÉRANGÈRE, S. J; SIGURET, V; VEVRADIER, A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**, 2020;46(8):1603-1606.

BOURGONJE, A. R; ABDULLE, A. E; TIMENS, W; *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of Pathology**, 2020; 251(3):228-248.

CAO, J; TU, W. J; CHENG, W; *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.

CHU, D. K; AKL, E. A; DUDA, S; *et al.* COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, 2020;395(10242):1973-1987.

CORMAN, V. M; MUTH, D; NIEMEYER, D; *et al.* Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. **Advances in Virus Research**, 2018; 100, 163–188.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, 2020; 536–544.

CORTES-TELLES, A; LOPEZ-ROMERO, S; MANCILLA-CEBALLOS, R; *et al.* Risk factors for mortality among hospitalized patients with COVID-19. An overview in Mexican population. **Tuberculosis & Respiratory Diseases**, 2020.

CUMMINGS, M. J; BALDWIN, M. R; ABRAMS, D; *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, 2020.

ELM, E. V; ALTMAN, D. G; EGGER, M; *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Lancet**, 2007; 370(9596):1453-7.

FERRANDO, C; MELLADO-ARTIGAS, R; GEA, A; *et al.* Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. **Revista española de anestesiología y reanimación**, 2020.

GIACOMELLI, A; RIDOLFO, A. L; MILAZZO, L; *et al.* 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. **Pharmacological Research**, 2020.

GOLDSMITH, C. S; TATTI, K. M; KSI AZEK, T. G; *et al.* Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. Articles from **Emerging Infectious Disease**, 2004;10(2):320-326.

GUPTA, S; HAYEK, S. S; WANG, W; *et al.* Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. **JAMA Internal Medicine**, 2020.

HAYDEN, J. A; VAN DER WINDT, D. A; CARTWRIGHT, J. L; *et al.* Assessing bias in studies of prognostic factors. **Annals of Internal Medicine**, 2013; 158(4):280-6.

HIGGINS, J. P.T; THOMAS, J; CHANDLER, J; *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley Blackwell. Second edition, 2020.

HOFFMANN, M; KLEINE-WEBER, H; SCHROEDER, S; *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**. 2020;181(2):271-280.

HU, Y; SUN, J; DAI, Z; *et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Virology** 127, 2020; 104371.

HUANG, I; PRANATA, R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. **Journal of Intensive Care**, 2020; 8:36.

JESUS, J. G; SACHI, C; CANDIDO, D. S; *et al.* Importation and early local transmission of COVID-19 in Brazil, 2020. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, 2020; SP 62, e30.

JOHANSSON, M. S; STOCHKENDAHL, M. J; HARTVIGSEN, E. B; *et al.* Incidence and prognosis of mid-back pain in the general population: A systematic review. **European Journal of Pain**, 2016; 21, 20-28.

JOLY, B. S; SIGURET, V; VEYRADIER, A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**, 2020.

JORDAN, E. R; ADAB, P; CHENG, K. K. Covid-19: risk factors for severe disease and death. **BMJ**, 2020;368:m1198.

JOURDES, A; LAFAURIE, M; MARTIN-BLONDEL, G. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection at Toulouse University hospital (France). Results from the Covid-clinic-Toul cohort. **Revue de Medecine Interne**, 2020.

KAEUFFER, C; LE HYARIC, C; FABACHER, T; *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveillance: Bulletin Européen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 2020.

KARIM, S. S. A; OLIVEIRA, T. New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. **The New England Journal of Medicine**, 2013; 384;19.

KAYINA, C. A; HARITHA, D; SONI, L. Epidemiological & clinical characteristics & early outcome of COVID-19 patients in a tertiary care teaching hospital in India: A preliminary analysis. **Indian Journal of Medical Research**, 2020.

KLOK, F. A; KRUIP, M. J. H. A; VAN DER MEER, N. J. M; *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, 2020;191:145-147.

LARSSON, E; BRATTSTROM, O; AGVALD-OHMAN, C; *et al.* Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to ICU in a tertiary hospital in Stockholm, Sweden. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, 2020.

LAURING, S. A; HODCROFT, E. B. Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean? **JAMA**, 2021;325(6):529-531.

LEVIN, A. T; HANAGE, W. P; OWUSU-BOAITEY, N; *et al.* Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. **European Journal of Epidemiology**, 2020;35(12):1123-1138.

LI, Q; GUAN, X; WU, P; *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, 2020; 382:1199-1207.

LU, J; SUN, P. D. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. **Jornal of Biological Chemistry**, 2020;295(52):18579-18588.

LU, R; ZHAO, X; LI, J; *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**. 2020;395(10224):565-574.

MADSEN, L. W; LINDVIG, S. O; RASMUSSEN, L. D; *et al.* Low mortality of hospitalised patients with COVID-19 in a tertiary Danish hospital setting. **International Journal of Infectious Diseases**, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Especial. Semana Epidemiológica 21 (23/5 a 29/5/2021). Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/04/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_65\\_final4junho.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/junho/04/boletim_epidemiologico_covid_65_final4junho.pdf). Acesso em 08 de junho de 21.

Ministério da Saúde. **Painel coronavírus**. Acesso em: 16/07/2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.

MOHER, D; LIBERATI, A; TETZLAFF, J; *et al.* The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **BMJ**, 2009;339:b2535.

MOLNAR, M. Z; BHALLA, A; AZHAR, A; *et al.* Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. **American Journal of Transplantation**, 2020.

MYRSTAD, M; IHLE-HANSEN, H; TVEITA, A. A; *et al.* National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. **Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine**, 2020.

NAMENDYS-SILVA, S. A; ALVARADO-AVILA, P. E; Dominguez-Cherit, G; *et al.* Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. **Heart and Lung**, 2021.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgraduate Medical Journal**, 2021;97:312–320.

PICO-PLANA, E; BENAVENT BOFILL, C; SANCHEZ PARRILLA, R; *et al.* Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. **Medicina Intensiva**, 2020.

PINEIRO, G. J; MOLINA-ANDUJAR, A; HERMIDA, E; BLASCO, M; *et al.* Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. **Journal of Nephrology**, 2021.

PIWOWARCZYK, P; SZCZUKOCKA, M; KUTNIK, P. Risk factors and outcomes for acute respiratory failure in coronavirus disease 2019: An observational cohort study. **Advances in Clinical & Experimental Medicine**, 2020.

ROBERTS, M. B; IZZY, S; TAHIR, Z. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non-ICU admitted patients. **Transplant Infectious Disease**, 2020.

RODRIGUEZ-MOLINERO, A; GALVEZ-BARRON, C; MINARRO, A; *et al.* Association between COVID-19 prognosis and disease presentation, comorbidities and chronic treatment of hospitalized patients. **PLoS ONE**, 2020.

SESMG. **Secretaria de Saúde de Minas Gerais**. Manual do diagnóstico – COVID-19. Versão 3; 10 de dezembro de 2020.

SCHMIDT, M; HAJAGE, D; DEMOULE, A; *et al.* Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, 2020.

SINGHAL, T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, 2020; 87(4):281–286.

SOHRABI C, ALSAFI Z, O'NEILL N, *et al.* World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International Journal of Surgery**, 2020;76:71–76.

SPRONG, I; LEGEMATE, C; OEN, I; *et al.* Health related quality of life in adults after burn injuries: A systematic review. **PLoS ONE**, 2018; 13(5):e0197507.

SUNGNAK, W; HUANG, N; BÉCAVIN, C; *et al.* HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, 2020;26(5): 681-687.

TABOADA, M; RAMA, P; PITA-ROMERO, R; Critically ill COVID-19 patients attended by anesthesiologists in northwestern Spain: a multicenter prospective observational study. **Revista española de anestesiología y reanimación**, 2020.

TAN, L; WANG, Q; ZHANG, D; *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 2020; 5:33.

TANG, N; LI, D; WANG, X; *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020;18(4):844-847.

THACHIL, J; TANG, N; GANDO, S; *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020;18(5):1023-1026.

THOMSON, R. J; HUNTER, J; DUTTON, J; *et al.* Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. **PLoS ONE**, 2020.

TONG, A; ELLIOTT, J.H; AZEVEDO, L. C; *et al.* Core Outcomes Set for trials in people with coronavirus disease 2019. **Critical Care Medicine**, 2020; 48(11): 1622–1635.

UMAKANTHAN, S; SAHU, P; RANADE, A. V; *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate Medical Journal**, 2020;96(1142):753-758.

WANG, Y; LU, X; LI, Y; *et al.* Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2020.

WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **Lancet Infectious Disease**, 2020; 20: e192–97.

WHO. World Health Organization: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situations reports: Weekly epidemiological and operational updates - 29 December 2020. Disponible em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acesso in: 07/04/2021.

WHO. World Health Organization: Diagnostic testing for SARS-CoV-2 - 11/09/2020. Disponible em: [file:///C:/Users/joyce/Downloads/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/joyce/Downloads/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-eng%20(1).pdf).

WHO. World Health Organization: Origin of the SARS-CoV-2 virus. Disponible em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/origins-of-the-virus>.

WIERSINGA, W. J; RHODES, A; CHENG, A. C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**. 2020;324(8):782-793.

XU, Z; SHI, L; WANG, Y; *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respiratory Medicine**, 2020;8(4): 420-422.

YANG, J; LIAO, X; YIN, W; *et al.* Elevated cardiac biomarkers may be effective prognostic predictors for patients with COVID-19: A multicenter, observational study. **American Journal of Emergency Medicine**, 2021.

ZHAO, W; YU, S; ZHA, X; *et al.* Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. **medRxiv** 2020.03.13.20035436.

ZOU, X; CHEN, K; ZOU, J; *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers in Medicine**, 2020;14(2):185-192.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1. Estratégia de busca

Search strategy conducted on January 08<sup>th</sup>, 2021.

#### ***OVID (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, AMED)***

1. Longitudinal stud\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
2. Prospective Stud\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
3. Follow-up stud\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
4. Prognosis.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
5. Survival.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
6. Survival analysis.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
7. Logistic model\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
8. Proportional hazards model\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
9. Disease Progression.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
10. Life Table\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
11. cohort stud\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
12. prognos\*.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
13. course.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
14. inception.mp. [mp=ab, hw, ti, tx, kw, ct, ot, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, ui, sy]
15. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16. COVID-19.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]

17. Coronavirus disease.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
18. nCov.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
19. 19nCov.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
20. novel coronavirus.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
21. novel coronavirus 2019.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
22. Whuan coronavirus.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
23. Whuan pneumonia.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
24. Sars-CoV-2.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
25. Severe acute respiratory syndrome.mp. [mp=ab, hw, kw, ti, ot, tx, ct, sh, tn, dm, mf, dv, fx, dq, nm, kf, ox, px, rx, an, ui, sy]
26. 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27. 15 and 26
28. limit 27 to yr="2019 -Current"