

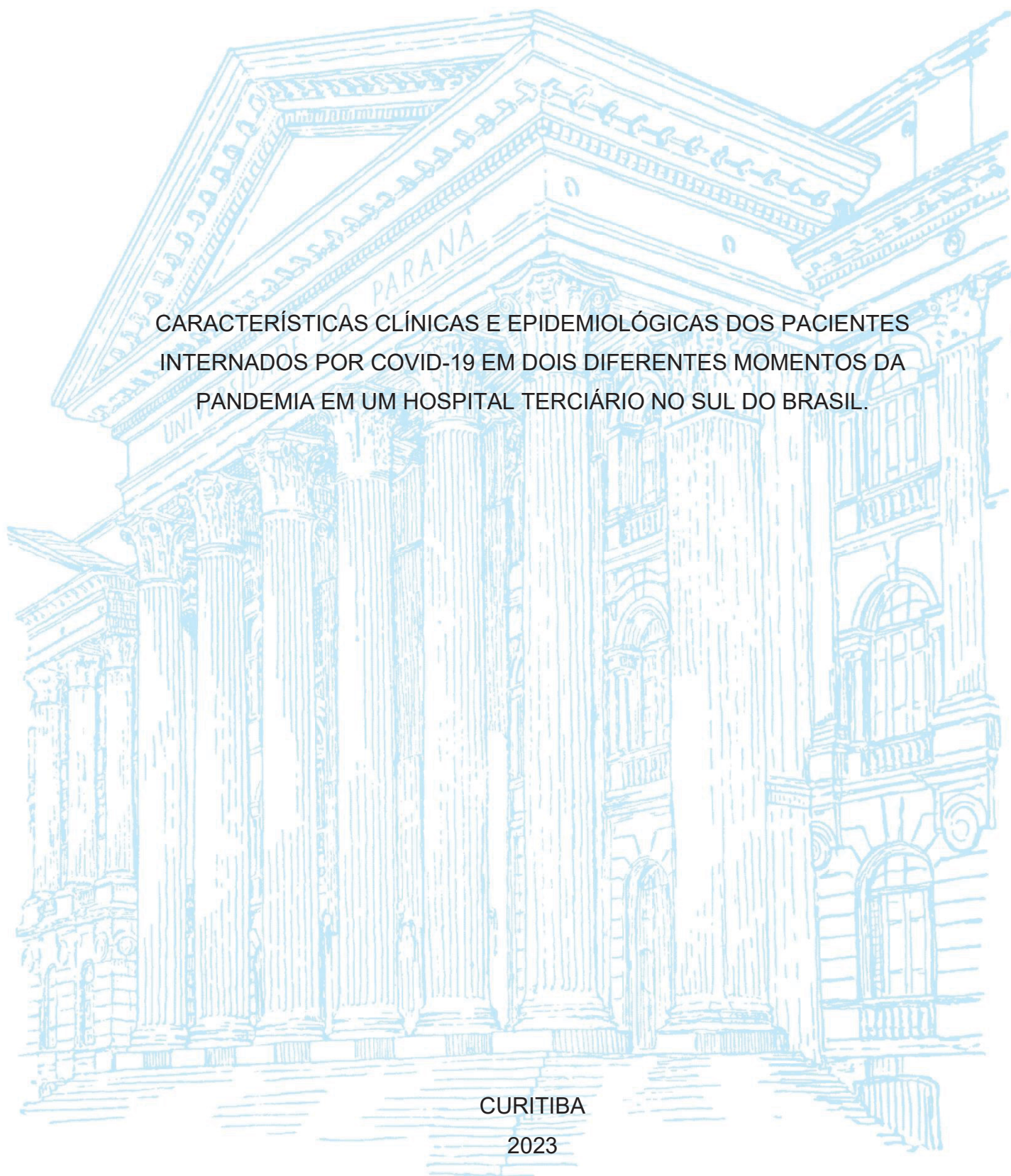
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NATÁLIA RAMOS DOMINO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS DIFERENTES MOMENTOS DA
PANDEMIA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL.

CURITIBA

2023



NATÁLIA RAMOS DOMINO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES
INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS DIFERENTES MOMENTOS DA
PANDEMIA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. SONIA MARA RABONI

CURITIBA

2023

D671 Domino, Natália Ramos

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados por covid-19 em dois diferentes momentos da pandemia em um hospital terciário no Sul do Brasil [recurso eletrônico] / Natália Ramos Domino. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Maria Raboni

1. Covid-19. 2. Fatores de risco. 3. Sars-Cov-2.

I. Raboni, Sonia Maria. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.



TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **NATALIA RAMOS DOMINO** intitulada: "**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19 EM DOIS DIFERENTES MOMENTOS DA PANDEMIA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL**", sob orientação da Profa. Dra. SONIA MARA RABONI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 13 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

14/06/2023 12:14:09.0

SONIA MARA RABONI

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

14/06/2023 13:16:59.0

ELIZABETH BERNARDINO

Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM DA UFPR)

Assinatura Eletrônica

29/06/2023 22:52:46.0

MARION BURGER

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ- PUCPR)

A todos os pacientes que estiveram nos leitos do Hospital de Clínicas-UFPR durante a pandemia por COVID-19. A todos os familiares que perderam um ente querido. A todos os profissionais de saúde que atuaram com ética, profissionalismo, responsabilidade e humanidade em momentos de tantas incertezas. Aos meus pais, meu esposo e minha irmã, pela paciência, suporte e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, Carlos e Ada, que guiaram meus passos até este importante momento, pelo constante incentivo, palavras encorajadoras, exemplos inestimáveis e, acima de tudo, pelo amor incondicional que dedicam à nossa família.

Agradeço à minha irmã, Marília, por acreditar nas minhas habilidades e sempre reservar espaço para mim em suas orações.

Ao meu esposo, Luiz Eduardo, sou grata pela paciência, apoio e incentivo; por caminhar ao meu lado em todos os momentos e cuidar do nosso lar e da nossa família.

Meus agradecimentos à Profa. Dra. Sonia Mara Raboni, orientadora deste trabalho, por dedicar seu tempo, compartilhar experiências e conhecimentos que me fizeram uma profissional melhor. A ela, sempre minha admiração.

Agradeço ao meu melhor amigo, Guilherme Zuchetti, que acompanhou todos os passos deste projeto – desde a seleção dos documentos até a entrega da dissertação.

Por fim, registro minha gratidão aos pacientes e seus familiares, que me permitiram fazer parte de suas vidas em momentos de tanta fragilidade física e emocional.

"Um homem precisa viajar para lugares que não conhece para quebrar essa arrogância que nos faz ver o mundo como o imaginamos, e não simplesmente como é ou pode ser. Que nos faz professores e doutores do que não vimos, quando deveríamos ser alunos, e simplesmente ir ver."

Amyr Klink

RESUMO

Desde o primeiro registro de caso de COVID-19 no Brasil, o país vivenciou ondas com características clínicas e epidemiológicas próprias, tornando-se um epicentro da pandemia por SARS-CoV-2. Com a evolução desta, a descrição de variantes de interesse (VOI) e variantes de preocupação (VOC) levantou um alerta para o risco da emergência de cepas mais contagiosas e virulentas. A caracterização do perfil da infecção por SARS-CoV-2 é fundamental para compreender os impactos da introdução das VOC na dinâmica de transmissão e gravidade da doença, permitindo que se busquem medidas eficazes de saúde pública para combater a pandemia. Com o objetivo de comparar o perfil clínico e epidemiológico da população hospitalizada por COVID-19 em um hospital terciário no sul do Brasil durante duas ondas pandêmicas e correlacionar os achados com a variante mais prevalente em cada período, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, no período de março de 2020 a julho de 2021. Os dados foram coletados por meio da revisão de prontuários médicos e da ficha de notificação do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Gripe). A avaliação genotípica foi realizada com base na detecção de mutações descritas em VOC avaliadas por meio do sequenciamento completo do genoma. Dados de 2.887 indivíduos foram analisados, sendo 1.495 da primeira onda e 1.392 da segunda onda. Houve predominância do sexo masculino nas duas ondas e a mediana de idade foi significativamente mais baixa na segunda onda do que na primeira (59 anos e 52 anos, respectivamente; $p < 0.001$). O genótipo Wild foi predominante na primeira onda, enquanto o genótipo Gamma foi predominante na segunda onda. A prevalência geral de comorbidades foi semelhante nos dois períodos. Doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 foram mais frequentes na primeira onda, enquanto obesidade foi mais frequente na segunda onda. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas ondas em relação à frequência de sintomas relatados no momento da admissão, sendo dessaturação, dispneia e tosse os sintomas mais comuns. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar aumentou da primeira para segunda onda ($p < 0.001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas ondas em relação à gravidade da doença e os desfechos clínicos, com taxa de fatalidade em torno de 22% observada nos dois períodos. A pandemia de COVID-19 no Brasil foi caracterizada por várias ondas epidêmicas, cada qual com características clínicas e epidemiológicas distintas, decorrentes de novas variantes virais. Apesar disso, não houve aparente aumento na gravidade da doença com o surgimento dessas novas variantes. Estudos prospectivos são necessários para identificar possíveis mudanças no perfil clínico e epidemiológico da infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; variante Gamma; fatores de risco; gravidade.

ABSTRACT

Since the first recorded case of COVID-19 in Brazil, the country has undergone waves with distinct clinical and epidemiological characteristics, becoming an epicenter of the SARS-CoV-2 pandemic. With the pandemic's progression, the description of variants of interest (VOI) and variants of concern (VOC) raised an alert for the risk of the emergence of more contagious and virulent strains. The characterization of the profile of the SARS-CoV-2 infection is fundamental to understand the impacts of the introduction of VOCs on the dynamics of transmission and disease severity allowing for the identification of effective public health measures to combat the pandemic. With the aim of comparing the clinical and epidemiological profile of the population hospitalized for COVID-19 at a tertiary hospital in southern Brazil during two pandemic waves and correlating the findings with the most prevalent variant in each period, a retrospective cohort study was conducted from March 2020 to July 2021. The data were collected through the review of medical records and the Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP-Gripe) notification form. The genotypic evaluation was performed based on detecting mutations described in VOCs evaluated through complete genome sequencing. Data from 2,887 individuals were analyzed, with 1,495 from the first wave and 1,392 from the second wave. There was a predominance of males in both waves, and the median age was significantly lower in the second wave than in the first (59 years and 52 years, respectively; $p < 0.001$). The Wild genotype was predominant in the first wave, while the Gamma genotype was predominant in the second wave. The overall prevalence of comorbidities was similar in both periods. Cardiovascular diseases and type 2 diabetes were more frequent in the first wave, while obesity was more frequent in the second wave. There was no statistically significant difference between the two waves concerning the frequency of symptoms reported at the time of admission, with desaturation, dyspnea, and cough being the most common. The median time between the onset of symptoms and hospital admission increased from the first to the second wave ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the two waves in relation to the severity of the disease and clinical outcomes, with a fatality rate of around 22% observed in both periods. The COVID-19 pandemic in Brazil was characterized by several epidemic waves, each with distinct clinical and epidemiological characteristics resulting from new viral variants. Despite this, there was no apparent increase in the severity of the disease with the emergence of these new variants. Prospective studies are necessary to identify possible changes in the clinical and epidemiological profile of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Gamma variant, Risk factors, Severity.

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 - Flow-chart of study design.....	30
Figure 2 - Temporal distribution of COVID-19 cases in Curitiba (Brazil), hospital admissions, and viral genotype	30
Figure 3 - Comparison between the frequency of the reported symptoms at the time of hospital admission during the first and second pandemic waves.	33
Figure 4 - Kaplan-Meier survival analysis of patients admitted at CHC-UFPR comparing the first and second pandemic waves	36
Figure 5 - ROC of laboratory parameters – Creatinine, Lactate dehydrogenase, Ferritin, CRP and D-Dimer - in predicting the in-hospital mortality of COVID-19 patients	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para classificação da COVID-19.....	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Table 1 - Baseline characteristics by pandemic wave of individuals hospitalized at Complexo Hospital de Clínicas UFPR, from March 11th, 2020 to August 1st, 2021.....	32
Table 2 - Laboratory test results of individuals hospitalized at CHC-UFPR from March 11th, 2020 to August 1st, 2021	34
Table 3 - Multivariate analysis of predictors associated with disease severity ...	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC	- <i>Area under the curve</i> / área sob a curva
aOR	- <i>Adjusted Odds Ratio</i>
CCI	- Charlson Comorbidity Index
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas-UFPR
CI	- <i>Confidence interval</i>
CID-10	- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
CRP	- <i>C-reactive protein</i>
Cq	- ciclo quantitativo
DHL	- Lactato desidrogenase
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IIQ	- Intervalo interquartil
IQR	- <i>Interquartile range</i>
OMS/WHO	- Organização Mundial da Saúde
RNA	- Ácido ribonucleico
ROC	- <i>Receiver operating characteristic</i>
RT-PCR	- <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RT-qPCR	- <i>Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	- <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SIVEP-Gripe	- Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe
SRAG	- Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC/CT	- Tomografia computadorizada
UTI/UCI	- Unidade de terapia intensiva
VOC	- <i>Variants of concern</i> / variantes de preocupação
VOI	- <i>Variants of interest</i> / variantes de interesse

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	JUSTIFICATIVA.....	13
1.2	OBJETIVOS.....	14
1.2.1	Objetivo geral.....	14
1.2.2	Objetivos específicos	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	19
3.1	DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES	19
3.2	COLETA DE DADOS.....	19
3.3	DEFINIÇÕES	19
3.4	GENOTIPAGEM	21
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
4	RESULTADOS	23
4.1	ARTIGO DA DISSERTAÇÃO	24
5	CONCLUSÕES	44
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19, causada pelo novo coronavírus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2*), foi um desafio global sem precedentes na área da saúde, com implicações significativas para os sistemas de saúde, economia e bem-estar social em todo mundo. Até junho de 2023, mais de 700 milhões de casos e mais de 6 milhões de mortes foram registrados no planeta em decorrência da COVID-19. No Brasil, país que ocupa o segundo lugar em número de mortes e o sexto em número de casos, a pandemia foi particularmente destrutiva (HARAPAN *et al.*, 2020).

A resposta à pandemia não foi equiparável em todos os países, o que afetou diretamente a disseminação do vírus e a epidemiologia da doença. As ações dos órgãos governamentais e os recursos destinados ao controle e prevenção da infecção foram desproporcionais em muitos sentidos, resultando em medidas pouco efetivas e no baixo controle do número de casos e de óbitos. Em diversos lugares, a falta de infraestrutura humana e física para atender o grande número de casos culminou no colapso do sistema de saúde, mesmo em economias mais robustas (BERNARDINO *et al.*, 2021).

No início da pandemia, Curitiba teve ascensão lenta do número de casos e o Complexo Hospital de Clínicas-UFPR (CHC-UFPR) teve um papel de hospital de retaguarda, recebendo os casos que excediam a capacidade dos demais hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS). Com o passar do tempo, houve aumento no número de casos e, no início de 2021, o Brasil vivenciou uma segunda onda da pandemia, que coincidiu com a identificação de novas variantes do SARS-CoV-2. Paralelamente, o CHC-UFPR se tornou referência para internamentos por COVID-19 e, subjetivamente, notou-se uma mudança no perfil das hospitalizações. Além disso, estudos nacionais apontaram características clínicas e epidemiológicas diferentes nos pacientes hospitalizados durante a primeira e a segunda onda, sugerindo um aumento na proporção de pacientes jovens e com menos comorbidades na segunda onda da pandemia.

A identificação de fatores de risco para piores desfechos em pacientes com COVID-19 pode orientar o manejo clínico e a tomada de decisões terapêuticas. Estudos prévios identificaram fatores relacionados a prognósticos menos favoráveis,

entre eles a idade avançada, determinadas comorbidades e níveis elevados de marcadores inflamatórios.

A busca por medidas farmacológicas para a prevenção e tratamento da doença, considerando o agravamento dos casos causado pelas novas variantes virais em circulação, desencadeou um esforço conjunto envolvendo a comunidade científica, agências reguladoras, gestores e profissionais de saúde de todo mundo para a realização de inúmeras pesquisas visando o desenvolvimento de medicamentos e vacinas.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar as características clínicas e epidemiológicas de dois momentos distintos da pandemia, relacionando tais particularidades com a variante mais frequentemente identificada em cada um dos períodos.

1.1 JUSTIFICATIVA

No contexto de uma pandemia causada por um vírus emergente, no qual há necessidade de constante aprendizado, o estudo se torna relevante ao apontar o comportamento da doença em dois momentos distintos de atendimento em um único hospital, permitindo a análise dos desfechos em local com infraestrutura adequada, sem os vieses da mortalidade relacionada à assistência precária e do colapso do sistema de saúde. Ainda, após algum período de atendimento e conhecimento agregado, a análise dos dados permite a identificação de pontos em que houve melhoria no atendimento, identificação de diagnósticos diferenciais e complicações, além de propiciar condições para o fornecimento de dados para otimização do processo de diagnóstico e de manejo dos pacientes no futuro.

Em razão da diversidade regional e socioeconômica presente no território brasileiro, a evolução observada no número de casos e óbitos nas diferentes regiões do país é diverso. Desse modo, torna-se evidente a importância do fornecimento de dados baseados em realidades sanitárias locais, pautados nas condições da infraestrutura e no aporte dos serviços de saúde regionais.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

- Comparar o perfil clínico e epidemiológico dos internamentos por COVID-19 em dois diferentes momentos da pandemia.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar possíveis fatores que influenciaram na diferença do perfil de hospitalizações entre a primeira e a segunda onda pandêmica;
- Realizar a classificação genotípica das variantes do SARS-CoV-2 detectados em amostras clínicas dos pacientes hospitalizados por meio de sistema de genotipagem baseados em duas sondas;
- Identificar possíveis fatores de risco que impactaram no desfecho da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

No final de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada por autoridades chinesas a respeito de casos de pneumonia de origem desconhecida ocorridos ao longo do mês de dezembro daquele ano (HARAPAN *et al.*, 2020). Nas semanas seguintes, o agente etiológico dessa nova doença foi identificado como sendo um vírus da família dos beta-coronavírus, geneticamente próximo ao *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, recebendo então a nomenclatura de SARS-CoV-2. A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi nomeada COVID-19 e a disseminação do vírus atingiu alcance global rapidamente, fazendo com que a OMS declarasse o surto como emergência de saúde pública de interesse internacional (ESPII) em 30 de janeiro de 2020, que rapidamente tornou-se uma pandemia de proporções inéditas (WU; MCGOOGAN, 2020). Até março de 2023, o número de casos de COVID-19 atingiu a marca de 760 milhões em todo o mundo e resultou na morte de mais de 6,8 milhões de indivíduos. Até o fim da ESPII declarado pela OMS em 05 de maio de 2023, o continente americano foi o segundo mais afetado pela pandemia, com os Estados Unidos liderando o ranking em número de casos e o Brasil ocupando o sexto lugar (OMS, 2023).

A transmissão inicial do SARS-CoV-2 foi associada ao *Huanan Seafood Market*, em Hubei, na China e estudos genéticos foram realizados para identificar a ancestralidade do vírus. Acredita-se que o vírus tenha sido introduzido no mercado através de um hospedeiro desconhecido e sofrido adaptações que o tornaram capaz de infectar morcegos e, a partir daí, o ser humano. Em seguida, o contágio pessoa-pessoa teve papel importante na rápida propagação da doença (HARAPAN *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2020).

A pandemia atingiu virtualmente todos os países do mundo, porém o impacto não foi o mesmo em todos os locais. No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em fevereiro de 2020 e em março de 2021, o país se encontrava no início da segunda onda. Já o Irã, neste mesmo período, já havia experienciado quatro (AMIN *et al.*, 2022). As ondas foram delineadas por diversos fatores, incluindo diferenças socioeconômicas regionais, suscetibilidade da população, medidas de restrição, respostas dos serviços de saúde, taxa de transmissão do vírus e surgimento de novas variantes (DE SOUZA *et al.*, 2021).

Segundo o painel de dados da OMS (2023), no final de julho de 2020, o número de novos casos diagnosticados por dia no Brasil, atingiu a faixa dos 300 mil. No início de novembro de 2020 esse número havia caído para cerca 140 mil novos casos diários, evoluindo de forma ascendente até a faixa dos 400 mil novos casos/dia no começo de março de 2021. Tal número se manteve estável por quase três meses, voltando a cair somente em meados de julho de 2021. Simultaneamente a esse novo aumento, ocorria a descrição de novas variantes de interesse (VOI) e variantes de preocupação (VOC), que levantaram a hipótese de que uma variante mais contagiosa ou virulenta poderia explicar o aumento nos casos (LI *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus de genoma RNA (29,9 kb) de fita simples com orientação positiva e possui uma taxa de mutação de aproximadamente 10^4 substituições de pares de bases por ano, as quais podem, eventualmente, ocasionar mutações em uma de suas quatro proteínas estruturais (espícula, envelope, membrana e nucleocapsídeo) levando ao surgimento de variantes (DE SOUZA *et al.*, 2021). Com o passar do tempo, algumas dessas variantes passaram a atrair a atenção da comunidade científica devido a sua rápida emergência em populações locais, bem como pela capacidade de transmissão e potenciais implicações clínicas, sendo então denominadas variantes de preocupação (VOC) (LI *et al.*, 2021).

A variante B.1.195 foi introduzida no Brasil ainda na primeira onda, sendo substituída posteriormente pela B.1.1.28, que permaneceu dominante até meados de novembro de 2020 (NAVECA *et al.*, 2021). A variante Gamma (P.1) foi identificada pela primeira vez em janeiro de 2021 no Japão, em quatro viajantes que retornavam do estado brasileiro do Amazonas (FUJINO *et al.*, 2021). Essa variante contém mutações potencialmente relevantes na proteína da espícula (*spike*) e pode ser até 2,4 vezes mais transmissível que as variantes anteriores (LI *et al.*, 2021). Estudos filogenéticos mostram que já havia circulação da P.1 desde o final de novembro de 2020 e, apenas três meses depois, essa passou a ser a variante mais prevalente em todo território nacional (FREITAS *et al.*, 2021; GRÄF *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2021).

Logo após a descrição dessa nova linhagem, um rápido e catastrófico aumento de casos na cidade de Manaus causou o colapso do sistema de saúde amazonense (NAVECA *et al.*, 2021). Essa nova linhagem cresceu rapidamente em número de casos e em menos de 3 meses passou a predominar na região. Comparativamente, entre 1º e 16 de dezembro de 2020, a prevalência de P.1 em Manaus era de 4%, enquanto entre 1º e 15 de janeiro de 2021, a prevalência

encontrada foi de 75% (FUJINO *et al.*, 2021). Tal variante está associada a maior carga viral e maior transmissibilidade e acredita-se que sua disseminação pelo Brasil, relacionada a segunda onda, se deu durante as viagens nos feriados de fim do ano de 2020 (FUJINO *et al.*, 2021). Em contrapartida, estima-se que a primeira onda tenha se disseminado a partir de regiões urbanas densamente povoadas e bem conectadas, como Rio de Janeiro e São Paulo (FREITAS *et al.*, 2021; GRÄF *et al.*, 2022).

A COVID-19 pode variar amplamente em suas formas de apresentação, desde casos assintomáticos até casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Os principais sintomas incluem tosse, mal-estar, cefaleia, coriza, alterações de paladar e olfato. Sintomas incomuns estão relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas e diarreia, e tegumento — como *rash*, urticária e eflúvio capilar. Nos pacientes com doença grave, sintomas frequentemente presentes incluem febre, dispneia e desconforto respiratório. Eventos tromboembólicos foram frequentemente relatados, enquanto infecção bacteriana sobreposta à infecção viral esteve pouco presente no momento da admissão hospitalar. Exames laboratoriais podem evidenciar linfopenia, elevação de lactato desidrogenase (LDH) e de provas de atividade inflamatória, enquanto achados típicos na imagem de tomografia computadorizada (TC) de tórax incluem opacidades em vidro fosco, habitualmente periféricas e/ou subpleurais e com envolvimento de múltiplos lobos. As regiões centrais são frequentemente poupadas ou presentes em fases tardias da doença (CHUNG *et al.*, 2020).

Dos indivíduos clinicamente sintomáticos, até 20% podem progredir para doença grave ou crítica, com necessidade de tratamento com corticoides, suporte ventilatório não invasivo ou invasivo e admissão em unidades de terapia intensiva. Classicamente, idosos e portadores de doenças crônicas são mais vulneráveis a progredir para casos graves e críticos (ARIAS RAMOS *et al.*, 2022; GALLO MARIN *et al.*, 2021; GRASSELLI *et al.*, 2020; PERAZZO *et al.*, 2022; RANZANI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2020; WILLIAMSON *et al.*, 2020; WU; MCGOOGAN, 2020). Na primeira onda, esse foi o perfil de pacientes hospitalizados nas cinco macrorregiões do Brasil (ARIAS RAMOS *et al.*, 2022; RANZANI *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2020). Já na segunda onda, notou-se um aumento de hospitalização de indivíduos jovens e não cronicamente doentes, levantando-se a hipótese de que houve mudança nas características dos pacientes com necessidade de hospitalização (BASTOS *et al.*, 2021).

No início da pandemia, Curitiba teve ascensão lenta do número de casos e o Complexo Hospital de Clínicas-UFPR (CHC-UFPR) serviu como hospital de retaguarda, recebendo os casos que excediam a capacidade dos demais hospitais do SUS. Com o passar do tempo e aumento no número de casos, o CHC-UFPR passou a receber um número maior internamentos por COVID-19 e, subjetivamente, notou-se uma mudança no perfil das hospitalizações. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com COVID-19 em um hospital terciário de referência no sul do Brasil durante dois momentos distintos da pandemia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), um hospital acadêmico terciário no Paraná, sul do Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (#n 51400121.9.0000.0096). Devido à sua natureza retrospectiva, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado.

O estudo foi realizado com amostra de conveniência composta por pacientes internados no CHC-UFPR em unidades respiratórias entre 11 de março de 2020 e 1º de agosto de 2021. Com o objetivo de incluir também os pacientes com COVID-19 que estivessem fora das unidades respiratórias, foi realizado um rastreio em outras unidades críticas em busca de indivíduos hospitalizados sob o CID-10 B34.2 (infecção por SARS-CoV-2 de localização não especificada) no resumo de alta ou óbito. Os critérios de inclusão foram pacientes maiores de 18 anos com COVID-19 confirmada ou provável. Os critérios de exclusão foram a coleta de teste para SARS-CoV-2 por internação ou procedimentos eletivos, quando os sintomas foram atribuídos a outras etiologias e pacientes com dados faltantes.

O estudo comparou as características clínicas e epidemiológicas de pacientes hospitalizados devido à COVID-19 em duas diferentes ondas da pandemia. A primeira onda compreende o período entre 11 de março de 2020 e 16 de fevereiro de 2021, e a segunda onda entre 17 de fevereiro de 2021 e 1º de agosto de 2021. A data de corte foi escolhida porque a primeira infecção em Curitiba pela variante P.1 foi confirmada em 17 de fevereiro de 2021. Posteriormente, foram avaliadas as características clínicas e epidemiológicas da população para identificar fatores de risco relacionados à progressão para doença grave e traçar comparações de curvas de sobrevivência entre a primeira e segunda ondas.

3.2 COLETA DE DADOS

Foram coletados dados epidemiológicos, clínicos e de desfecho baseados na ficha de notificação padrão para Síndrome Respiratória Aguda Grave e dados

enviados ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), base de dados nacional utilizada para monitorar casos dessa natureza. Dados complementares de imagem e outras informações clínicas relevantes foram obtidos através do sistema informatizado do hospital.

3.3 DEFINIÇÕES

Os casos de COVID-19 foram classificados entre confirmado, provável ou descartado, conforme os critérios apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios para classificação da COVID-19.

Classificação	Critérios
Caso confirmado	<ul style="list-style-type: none"> – RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 ou, – Teste de antígeno positivo para SARS-CoV-2 ou, – IgM reagente para SARS-CoV-2 e tomografia computadorizada (TC) de tórax com achados típicos para COVID-19 e características clínicas compatíveis com COVID-19.
Caso provável	<ul style="list-style-type: none"> – IgM reagente para SARS-CoV-2 e TC de tórax com achados típicos para COVID-19 ou, – IgM reagente para SARS-CoV-2 e características clínicas compatíveis com COVID-19.
Caso descartado	Não preenche nenhum dos critérios mencionados acima.

FONTE: A autora (2023).

Foram consideradas características clinicamente compatíveis a presença de pelo menos dois sintomas dentre febre, tosse, dispneia ou dessaturação. Os achados compatíveis com infecção pelo SARS-CoV-2 identificados na TC de tórax foram consolidações em vidro fosco, predominantemente periféricas e com acometimento de múltiplos lobos. Todas as tomografias foram avaliadas e interpretadas por um radiologista e a solicitação do exame foi uma decisão do médico assistente. Apenas os exames laboratoriais realizados no momento da admissão — ou aqueles mais próximos da data de início de sintomas nos casos de infecções nosocomiais — foram utilizados na análise.

Para definição de gravidade da doença foi usada como base a escala de progressão clínica da Organização Mundial da Saúde (*WHO Clinical Progression Scale*). A escala varia de 0 a 10 e entre os parâmetros avaliados estão nível de assistência médica (ambulatorial, enfermaria ou unidade de terapia intensiva - UTI) e

suplementação de oxigênio (sem necessidade de suplementação de oxigênio, suplementação com cateter nasal, cateter nasal de alto fluxo, ventilação não invasiva ou intubação orotraqueal). Os escores de 4 e 5 foram classificados como doença moderada e aqueles acima de 6 como doença grave (MARSHALL *et al.*, 2020). Em relação às comorbidades, foi utilizado o *Charlson Comorbidity Index* (CCI) para caracterização da população estudada (CHARLSON *et al.*, 1987).

3.4 GENOTIPAGEM DO SARS-COV-2

A genotipagem por RT-qPCR foi realizada em amostras respiratórias (*swab* ou aspirado nasofaríngeo) positivas para SARS-CoV-2 armazenadas no laboratório de virologia do CHC-UFPR. Foram usadas amostras de pacientes incluídos no estudo e que tinham um valor de Cq menor que 35.

O RNA viral foi isolado da amostra clínica usando o sistema de extração automatizado Extracta 32 com o kit Extrata DNA e RNA viral (Loccus, SP, Brasil) de acordo com as orientações do fabricante (ADAMOSKI *et al.*, 2022).

Para caracterizar as variantes do SARS-CoV-2, foram utilizados dois sistemas de genotipagem baseados em sondas. O primeiro identifica as variantes Alfa, Beta ou Gamma e tipo selvagem (*wild*). O segundo identifica a variante Delta e diferencia Beta de Gamma, Zeta ou tipo selvagem. A reação RT-qPCR foi realizada no GoTaq™ Probe 1-step RT-Sistema de PCR (Promega Bio Sciences, LLC, San Luis Obispo, CA, EUA) de acordo com as diretrizes do fabricante usando uma entrada de 2,5 µL de RNA em um volume total de reação de 10 µL.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha eletrônica do *software* Microsoft Excel 2013. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* R Studio versão 3.6.1. Uma análise descritiva foi conduzida para exposição das características clínico-epidemiológicas e laboratoriais. Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias e desvios padrões ou por medianas e intervalo interquartil (IIQ), a depender da condição de normalidade. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Proporções para variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher ou qui-quadrado. Os

testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis *rank sum* foram usados para comparação de variáveis contínuas, conforme apropriado. O desfecho primário foi comparar o perfil clínico e epidemiológico dos internamentos por COVID-19 em dois diferentes momentos epidemiológicos da pandemia. O primeiro momento foi definido entre 1º de março de 2020 até 16 de fevereiro de 2021 e será chamado de primeira onda. O segundo momento compreende o período entre 17 de fevereiro de 2021 até 1º de agosto de 2021 e será chamado de segunda onda. A data de corte para divisão das ondas foi a confirmação da primeira infecção pela variante P.1 em Curitiba, que ocorreu no dia 17 de fevereiro de 2021.

Análises secundárias tiveram como objetivo analisar o perfil clínico e epidemiológico da população global incluída no estudo, identificar fatores de risco relacionados à evolução para doença crítica e traçar curvas de sobrevida comparativas entre a primeira e a segunda onda. O método de Kaplan-Meier foi usado para traçar as curvas de sobrevivência. A análise multivariada foi feita com o modelo *stepwise* para seleção de variáveis, com ponto de corte de $p < 0,2$. Foi estabelecido um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo e usado intervalo de confiança (IC) de 95%.

4 RESULTADOS

Os resultados obtidos com esta dissertação de mestrado foram submetidos para publicação sob o título “*Clinical and epidemiological characteristics of individuals with COVID-19 admitted during the first and second waves of the pandemic in a tertiary hospital in southern Brazil*” e número de submissão 239722442 ao **Journal Infectious Diseases**; Online ISSN: 2374-4243; Fator de Impacto 5.838 (2021), em 1º de maio de 2023.

The screenshot displays the 'My Articles' interface. At the top right is a 'SUBMIT NEW MANUSCRIPT' button. Below it is a table with the following data:

SUBMISSION	TITLE	JOURNAL	STATUS	CHARGES
239722442	Clinical and epidemiological...	Infectious Diseases	Manuscript Submitted	

Below the table is a timeline for the submission process:

- 1 SUBMISSION** (expanded)
 - 01 May 2023: Submission Created
 - 01 May 2023: Submission Incomplete
 - 01 May 2023: Manuscript Submitted (with a 'CONTACT' button next to it)
 - With Journal Administrator
- 2 PEER REVIEW** (collapsed)

Considerando a possibilidade de utilizar o formato alternativo para apresentação da dissertação, no qual os elementos textuais de resultados, discussão e conclusão podem consistir da reprodução de artigo submetido a periódico científico, optamos por transcrever de forma integral o texto enviado à revista científica mencionada, preservando, também o idioma e formato utilizados.

Os termos de uso dos jornais do Grupo Taylor & Francis permitem a reprodução de artigos submetidos para publicação com a finalidade de preservar resultados acadêmicos. Dessa forma, segue abaixo o artigo em seu idioma e formatação de submissão.

4.1 ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Clinical and epidemiological characteristics of individuals with COVID-19 admitted during the first and second waves of the pandemic in a tertiary hospital in southern Brazil.

Natalia Ramos Domino¹

Bruna Amaral Lapinski²

Felipe Zhen¹

Guilherme Eiji Yamaguto¹

Emanuelli Cristini Souza da Costa¹

Vitor Lyu Moriya¹

Luciane A Pereira²

Meri Bordignon Nogueira²

Sonia Mara Raboni^{1,2}

¹Infectious Diseases Division, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; ²Virology Laboratory, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

Corresponding author: Sonia Mara Raboni

Infectious Disease Division - Universidade Federal do Paraná

180 General Carneiro Street, Alto da Glória, Curitiba, State of Paraná, Brazil. Central Building - 3th Floor. Post-Code 82060-900

Telephone number: +55 41 33607974

E-mail: sraboni@ufpr.br

ABSTRACT

Background Since the first case of COVID-19, Brazil has undergone infection waves with distinct characteristics and has become a pandemic epicenter. The description of new variants has alerted the emergence of more contagious or virulent viruses. Characterizing the profile of SARS-CoV-2 infection is essential for understanding the effects on transmission dynamics and disease severity. **Methods** A retrospective cohort study was performed. The primary outcome was to assess COVID-19 individuals admitted in wards and ICUs at CHC-UFPR between March 2020 and July 2021, correlating demographic, clinical-epidemiologic and survival data findings with the most prevalent viral variant found in each period. **Results** Data from 2887 individuals were analyzed, 1495 from the first wave and 1392 from the second wave. The Wild genotype was more predominant in the first wave and the Gamma variant in the second wave. Hospitalization predominated among males in both waves, and the median age was significantly lower in the second wave. The frequency of comorbidities was similar in both waves. Regarding symptoms, there was no significant difference between the waves, and the most common ones were desaturation, dyspnea, and cough. There was no significant difference between the two waves regarding disease severity and clinical outcomes. **Conclusion** The COVID-19 pandemic has lasted for a long time, with periods marked by increases in the number of cases, often caused by the emergence of viral variants, resulting in higher rates of infection and rapid dissemination, but no apparent greater virulence.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Gamma variant, Risk factors, Severity, VOC, Clinical profile.

BACKGROUND

The COVID-19 pandemic caused by the new coronavirus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* - SARS-CoV-2) has been one of this century's most significant global health challenges. It was responsible for approximately 760 million cases and more than 6.8 million deaths worldwide¹ until March 2023, with the United States leading the number of cases and Brazil ranking sixth¹. The American continent is the second most affected by the pandemic.¹

Similar to other countries, Brazil has had fluctuations in the number of cases and fatalities since the first documented COVID-19 case in February 2020. Although the pandemic has reached virtually every country, it has not occurred equally worldwide. In some countries, the waves were shorter and more intense than in other countries. For instance, Brazil was still in the second wave, whereas Iran was affected by four waves until March 2021.² The population's susceptibility, restriction measures, health services responses, and SARS-CoV-2 transmission rate were influential in determining the existence and severity of the waves.³ Late in 2020, Brazil experienced a new rise in hospital admissions. Concurrently, the description of new variants of interest (VOI) and variants of concern (VOC) raised the hypothesis that a more contagious or virulent variant could explain the increase in number of cases.⁴ The B.1.195 SARS-CoV-2 strain was introduced in Brazil at the beginning of the pandemic and was soon replaced by variant B.1.1.28.⁵ VoC Gamma (P.1). This variant was first detected in four Japanese travelers who returned from Brazil in early 2021,⁶ and became more prevalent as the second wave progressed. When the Gamma variant first emerged in northern Brazil, it was associated with mutations that increased viral load and transmissibility, and it took less than three months for it to become dominant.⁴

Any individual can be affected by COVID-19, and up to 20% of those who are symptomatic may progress to severe disease. Older adults and individuals with chronic diseases are the most vulnerable to present severe and critical disease.⁷⁻⁹ As a result, they were the most prevalent group in terms of hospitalizations during the first wave.⁸⁻¹⁰ In the second wave, an increase in hospitalization among young and not chronically ill individuals raised the hypothesis of a shift in the characteristics of patients requiring hospitalization.¹¹ Thus, the present study aimed to examine the clinical and epidemiological characteristics of individuals hospitalized with COVID-19 during the two pandemic waves caused by distinct VOIs of the SARS-CoV-2 in a tertiary referral hospital in southern Brazil.

MATERIAL AND METHODS

Study design

A retrospective cohort study was conducted at Complexo Hospital de Clínicas/Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), a tertiary academic hospital in Paraná, in southern Brazil. The study was approved by the Institutional Ethics Committee board (#n 51400121.9.0000.0096). Due to its retrospective nature, the informed consent was waived.

The study was conducted with a convenience sampling of patients hospitalized in respiratory units at CHC-UFPR suspected of COVID-19 disease and patients in other critical units identified with B34.2 ICD 10 (infection by SARS-CoV-2 of unspecified location) between March 11th, 2020 and August 1st, 2021. The inclusion criteria were patients with confirmed or probable COVID-19 disease. The exclusion criteria were patients under the age of 18, those who tested positive for SARS-CoV-2 infection due to elective inpatient care, those whose symptoms were attributed to other causes, and patients with missing data.

Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized due to COVID-19 in two different epidemiological moments of the pandemic were compared. The first wave comprised the period between March 11th, 2020 and February 16th, 2021, and the second wave comprised the period between February 17th, 2021 and August 1st, 2021. The cut-off date was chosen because the first COVID-19 infection in Curitiba by the P.1 variant was confirmed on February 17th, 2021.

Subsequently, the participants' clinical and epidemiological characteristics were assessed to identify risk factors associated with the progression to critical illness and trace survival curve comparisons between the first and second waves.

Data collection

Epidemiological, clinical, and outcome data were collected based on a standard notification form for *Severe Acute Respiratory Syndrome* from the Influenza Epidemiological Surveillance Information System (SIVEP Influenza), a national database used to monitor cases of respiratory infections. Chest computed tomography (CT) data and other relevant clinical information were obtained through the Hospital's Computerized System.

Definitions

The COVID-19 case was classified as confirmed, probable, or discarded, as presented in Chart 1.

Chart 1. COVID-19 classification criteria.

Classification	Criteria
Confirmed case	<ul style="list-style-type: none"> – SARS-CoV-2 RT-PCR positive or, – SARS-CoV-2 antigen test positive or, – IgM reagent for SARS-CoV-2 and chest computed tomography (CT) with typical COVID-19 findings and COVID-19 clinical features.
Probable case	<ul style="list-style-type: none"> – IgM reagent for SARS-CoV-2 and chest computed tomography (CT) or, – IgM reagent for SARS-CoV-2 and COVID-19 clinical features.
Discarded	Do not meet any of the above-mentioned criteria

The presence of two symptoms of fever, cough, dyspnea, and desaturation was considered clinically compatible with COVID-19. Findings consistent with SARS-CoV-2 infection identified on chest CT included ground-glass consolidations, predominantly peripheral, and involvement of multiple lobes. All CT scans were analyzed and interpreted by a radiologist, and the request for the exam was the assistant physician's decision. For the evaluation, only the first laboratory exams performed at the patient's admission (or, in the case of nosocomial infection, those closest to the date of onset of symptoms) were considered.

A Clinical Progression Scale was used to classify the disease severity. The score ranges from 0 to 10, and the parameters include level of medical assistance (outpatient, ward, or ICU) and oxygen supplementation (no need for oxygen supplementation, nasal catheter supplementation, high-flow nasal cannula, non-invasive ventilation, or orotracheal intubation). Scores 4 and 5 were classified as moderate, and scores above 6 were classified as severe disease.¹² The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to categorize the studied sample according to the comorbidities.¹³

Virus genotyping

Virus genotyping was performed on clinical samples from patients included in the study who had a Cq value <35 on the SARS-COV-2 RT-qPCR diagnostic.

The viral RNA was isolated from the clinical sample using the Extracta 32 automated extraction system with the EXTRACTA DNA and viral RNA kit (Loccus, SP, Brazil) according to the manufacturer's guidelines.

We used two probe-based genotyping systems to characterize SARS-CoV-2 variants. The first identified Alpha, Beta or Gamma, and wild type. The second one determined the Delta variant and differentiated Beta from wild-type, Gamma, and Zeta. RT-qPCR reaction was performed in the GoTaq™ Probe 1-step RT-PCR system (Promega Bio Sciences, LLC. San Luis Obispo, CA, USA) according to the manufacturer's guidelines, with an input of 2.5uL RNA in a total reaction volume of 10uL.¹⁴

Data analysis

Statistical analyses were performed using the R Studio software, version 3.6.1. A descriptive analysis showed the clinical, epidemiological, laboratory, and molecular features. Data from quantitative variables were presented as medians and interquartile range (IQR). Univariate analysis was performed using Fisher's exact and Chi-squared tests for categorical variables. Mann-Whitney and Kruskal-Wallis rank sum tests with Tukey's multiple post hoc comparisons were used for continuous variables, as appropriate. We used Kaplan-Meier analysis to estimate the probability of survival and log-rank testing for between-group comparison. Receiver operating characteristic (ROC) curves were built to evaluate laboratory tests to find a cutoff point for poor outcomes. To evaluate risk factors associated with the outcomes, adjusted OR (aOR) was calculated using the multivariate model with a stepwise selection of variables, with a cut-off point of $p < 0.2$. All statistical tests were two-sided, with significance set at $p < 0.05$. A confidence interval (CI) of 95% was used to adjust the estimates.

RESULTS

A total of 4,536 individuals over the age of 18 were hospitalized in COVID-19 settings from March 11th, 2020 to August 1st 2021 (Figure 1). The first wave was from March 11th, 2020 to February 16th, 2021 (a total of 343 days), and the second wave from February 17th, 2021 to August 2nd 2021 (165 days).

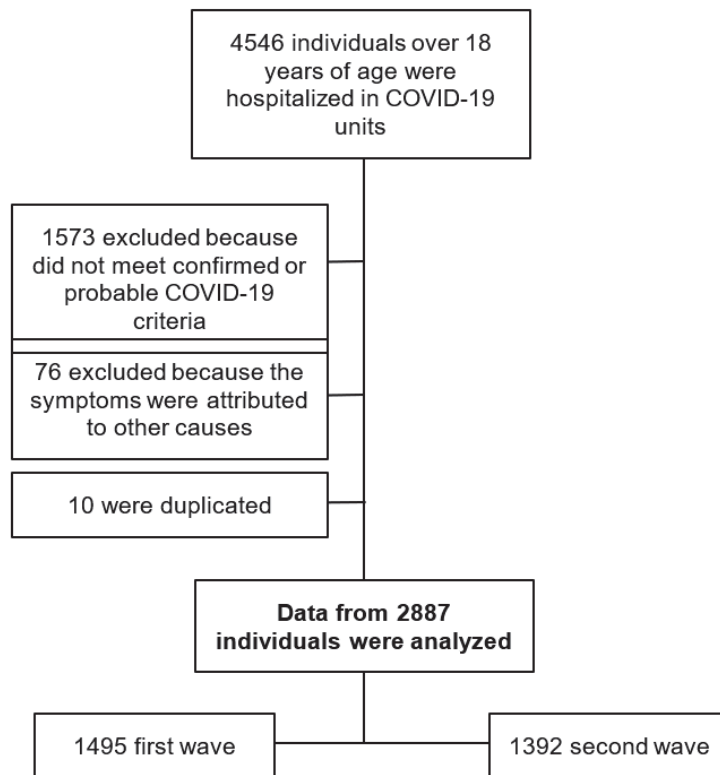


Figure 1 - Flow-chart of study design.

Figure 2 shows the dynamics in the number of cases for the city of Curitiba, PR, (Brazil), the hospitalizations at CHC-UFPR, and the viral variant detection in the region over the same time period. As observed, wild-type and Gamma variants predominated in the first and second studied periods, respectively.

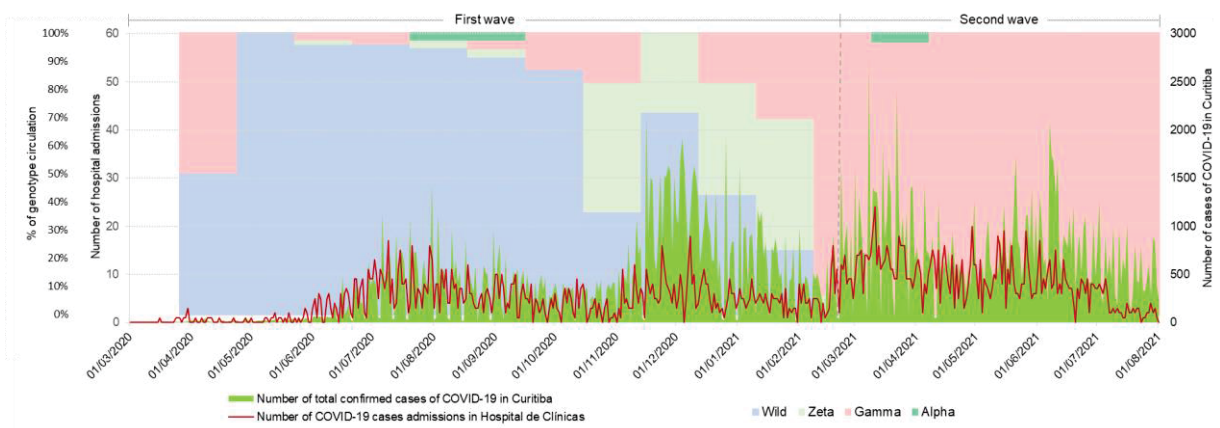


Figure 2 - Temporal distribution of COVID-19 cases in Curitiba (Brazil), hospital admissions, and viral genotype.

Clinical and demographic characteristics of the study population

The overall median age was 56 years (IQR 44-66), with a predominance of men (53.6%) and white race (89.6%). Overall, 2359 (81.7%) patients reported having prior diseases, the median Charlson Comorbidity Index score was 2 points (IQR 1-4). Cardiovascular diseases were the most common comorbidities (46.1%), followed by type 2 diabetes (25.8%) and obesity (17.9%). The median time of symptom onset was 9 days (IQR, 6-12) before hospitalization. The median time of hospitalization and mechanical ventilation were 7 (IQR 4-16) and 8 (IQR 4-17) days, respectively. Regarding disease severity, 1109 (38.4%) individuals had severe disease, while 1093 (37.9%) were admitted to critical units; 641 (22.2%) patients died during hospitalization, while 77.8% were discharged.

Comparison of clinical and demographic data between the first and second waves

Comparative analysis showed a predominance of men in both waves, 54% in the first and 53.2% in the second. There was a significant reduction in median age in the second wave (52 years, IQR 42-63) compared to the first (59 years, IQR 47-68 years), $p < 0.001$. The Wild genotype was more prevalent in the first wave (78%), while Gamma was more prevalent in the second wave (95.3%).

Table 1 summarizes the clinical and demographic characteristics of participants included in the study, divided by pandemic waves. The frequency of comorbidities was similar in both periods. There was a lower prevalence of cardiovascular disease (42.2% *versus* 49.7%, $p < 0.001$) and type 2 Diabetes Mellitus (28.9% *versus* 22.4%, $p < 0.001$) in the second wave. There were more hospitalizations among obese individuals in the second wave compared to the first (23% *versus* 13.2%, respectively; $p < 0.001$). Further, the Charlson Comorbidity Index median score in the first wave was 3 (IQR 1-4), while in the second wave was 2 (IQR 0-4), $p < 0.001$.

There was no significant difference in the frequency of reported symptoms between the waves, and the most common symptoms were desaturation (78.9% in the first wave and 94.1% in the second), dyspnea (80.8% and 80.5%), and cough (62.2% and 58.8%), as shown in Figure 3.

Table 1 - Baseline characteristics by pandemic wave of individuals hospitalized at Complexo Hospital de Clínicas UFPR, from March 11th, 2020 to August 1st, 2021.

	First pandemic wave n (%)	Second pandemic wave n (%)	p-value
Median age (in years)	59 (IQR 47-68)	52 (IQR 42-63)	<0.001
Sex			
Female	687 (46)	652 (46.8)	0.6602
Male	808 (54)	740 (53.2)	
Race			
	1462	1382	
White	1285 (87.9)	1264 (90.8)	0.0022
Non-white	177 (12.1)	118 (8.7)	
Genotype			
	369	169	
Wild	288 (78.1)	2 (1.2)	
Zeta	52 (14.1)	5 (2.9)	<0.001
Gamma	27 (7.3)	161 (95.3)	
Alpha	2 (0.5)	1 (0.6)	
Comorbidities			
Cardiovascular diseases	743 (49.7)	588 (42.2)	<0.001
Hematological diseases	27 (1.8)	21 (1.5)	0.632
Liver diseases	37 (2.5)	26 (1.9)	0.323
Asthma	59 (3.9)	60 (4.3)	0.691
Type-2 diabetes	432 (28.9)	312 (22.4)	<0.001
Neurological diseases	88 (5.9)	66 (4.7)	0.199
Lung diseases	116 (7.8)	54 (3.9)	<0.001
Immune diseases	52 (3.5)	32 (2.3)	0.076
Kidney diseases	73 (4.9)	41 (2.9)	0.011
Obesity	197 (13.2)	320 (23)	<0.001
Respiratory support			
None	117 (7.8)	66 (4.7)	<0.001
Non invasive	820 (54.8)	840 (60.3)	
Invasive	558 (37.3)	486 (34.9)	
Disease severity			
Mild	927 (62)	851 (61.1)	0.658
Severe	568 (38)	541 (38.9)	
Outcome			0.564

Discharge	1170 (78.3)	1076 (77.3)
Death	325 (21.7)	316 (22.7)

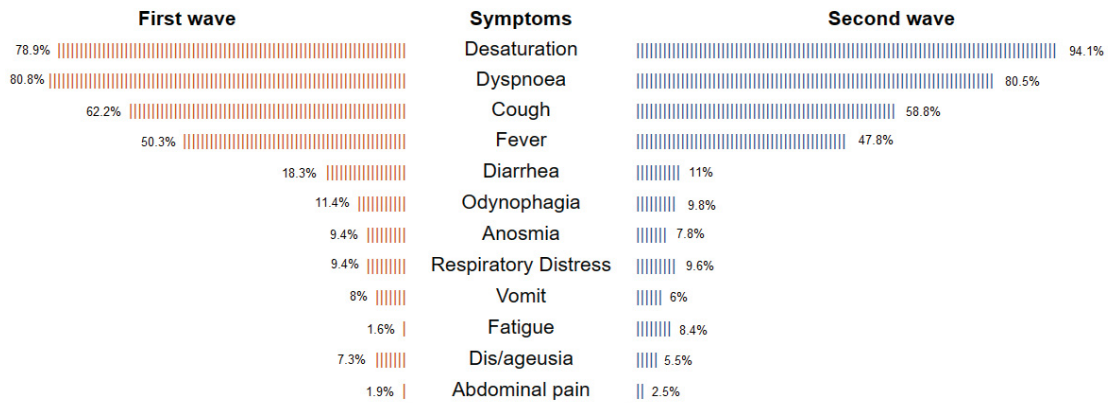


Figure 3 - Comparison between the frequency of the reported symptoms at the time of hospital admission during the first and second pandemic waves.

In the first pandemic wave, the median time from the onset of symptoms to hospital admission was 8 days (IQR 5-11), while in the second wave, it was 10 days (IQR 8-12); $p < 0.001$. The length of hospitalization was similar, 8 days (IQR 4-16) and 7 days (IQR 4-16) in the first and second waves, respectively; $p = 0.684$. The length of ICU stay was 9 days (IQR 4-18) in the first wave and 10 days (IQR 4-21) in the second wave, $p = 0.257$, and the median time on mechanical ventilation was 7 (IQR 3-15) and 10 (IQR 5-21) days in the first and second waves, respectively; $p < 0.001$. The median time from the onset of symptoms to orotracheal intubation was 8 (IQR 5-12) and 10 (IQR 8-13) days in the first and second waves, respectively, $p < 0.001$. The proportion of patients that did not require oxygen support was higher in the first (7.8%) than in the second wave (4.7%); $p < 0.001$. Regarding disease severity, there was no difference between the two pandemic waves, and the proportion of patients admitted to the ICU was 40.3% in the first wave and 35.3% in the second. Similarly, no significant difference was observed in in-hospital mortality in both waves (21.7% in the first wave versus 22.7%; $p = 0.5642$).

Overall, 78.6% of the laboratory samples were collected within 48 hours after admission. Patients admitted during the second wave had significantly higher inflammatory test values. Table 2 summarizes the laboratory results.

Table 2 - Laboratory test results of individuals hospitalized at CHC-UFPR from March 11th, 2020 to August 1st, 2021.

Laboratory results	First pandemic wave Median (IQR)	Second pandemic wave Median (IQR)	p value
Lymphocytes count (NR 0,8-4,9x10 ³ /uL)	1310.29 (569.25-1326)	980.59 (519.5-1198.5)	<0.001
Total bilirubin (NR <1.2mg/dL)	0.44 (0.33-0.64)	0.46 (0.32-0.64)	0.8884
Creatinine (NR 0.72-1.25mg/dL)	0.86 (0.74-1.18)	0.80 (0.70-1.04)	<0.001
Aspartate aminotransferase (NR 5-34 U/L)	37 (25-57)	41 (28-65)	<0.001
Alanine aminotransferase (NR 0-55 U/L)	39 (23-63)	44 (28-75)	<0.001
DHL (NR 125-220 U/L)	383 (289-503)	423 (328-559.5)	<0.001
Ferritin (NR 4.63-204 ng/mL)	1079.26 (478-2023.49)	1246.36 (620.34-2487.88)	<0.001
CRP (NR ≤0.5 mg/dL)	7.29 (3.26-13.73)	9.51 (4.67-16)	<0.001
Procalcitonin (NR<0.5 ng/mL)	0.21 (0.08-0.72)	0.16 (0.07-0.6)	⁰ .128
D-dimer (NR <0.55 mg/L)	1.06 (0.56-2.4)	1.06 (0.59-2.61)	⁰ .453

NR = normal range. CRP = C-reactive protein

Disease Severity Analysis

Univariate analysis of factors related to disease severity shows a higher median age in patients with severe disease compared to those with moderate disease (59 versus 53 years, respectively; $p < 0.001$). Male sex was also related to severe disease with a p -value of 0.004. The Charlson Comorbidity Index score was higher in the severe disease group, with 3 points *versus* 2 points in the moderate disease group; $p < 0.001$. Hospitalization length was longer in patients with severe disease (15 days; IQR 9-26) compared to those with moderate disease (5 days; IQR 3- 9), $p < 0.001$. Similar findings were observed for the length of ICU stay (10 days [IQR 4-20] in severe disease *versus* 4 days [IQR 2-6] in moderate disease; $p < 0.001$). Higher values of ferritin (median 1549ng/mL [IQR 682.5-2885.75ng/ml]; $p < 0.001$) and c-reactive protein (CRP) (median 12.2mg/dL [IQR 6.46-16ng/ml]; $p < 0.001$) were also associated with severe disease.

Table 3 shows the multivariate analysis of factors associated with disease severity. Age, sex, and obesity remained independent risk factors for severe disease.

Table 3 - Multivariate analysis of predictors associated with disease severity.

Variables	Odds ratio	IC (95%)	p value
Age	1.01	1-1.02	0.044
Male	1.23	1.03-1.46	0.021
Charlson Comorbidity index score	1.11	1.03-1.2	0.005
Fever	1.22	1.03-1.46	0.025
Neurologic disease	1.68	1.09-2.6	0.020
Obesity	2.14	1.71-2.68	<0.001
Length of hospital stay	1.10	1.09-1.11	<0.001

Abbreviations: CI, confidence interval.

Outcome Analysis

Patients discharged were significantly younger and more likely to be female compared to those who died (median 53 years *versus* 65 years, $p < 0.001$; and $p = 0.0032$ for sex), but no differences were observed for race. Mortality was more frequent among patients with higher Charlson Comorbidity Index scores, and among those with kidney and cardiovascular diseases. Although obesity was a risk factor for disease severity, no significant difference was observed in the mortality rate. Also, no differences in outcomes were found when the genotypes were compared. Furthermore, patients who died were admitted significantly earlier to the hospital, and the median time between hospital admission and the outcome was longer.

In the multivariate analysis, age, male sex (OR 1.3, CI 1.03-1.63, $p = 0.024$), disease severity classification (OR 5.04, CI 2.19-10.52, $p < 0.001$) and need of invasive ventilatory support (OR 5.64, CI 2.81-12.65, $p < 0.001$) remained as independent risk factors for death.

Comparing the laboratory tests, patients who died had more pronounced lymphopenia and higher values of DHL, ferritin, CRP, and d-dimer compared to those who survived. Receiver operating characteristic (ROC) curves were built to analyse laboratory tests in order to determine a cut-off point for poor outcomes. A value of 10.28mg/L for CRP revealed a sensitivity and specificity for worst outcomes of 61.3% and 62.9%,

respectively (AUC=0.655, 95% CI 0.628-0.681). Creatinine exhibited a statistically significant difference in the outcome despite being somewhat over the reference value, with a median of 1.92mg/dL for patients who died. Moreover, values above 1.05mg/dL demonstrated 80.1% specificity but only 57.1% sensitivity for adverse outcomes (AUC = 0.717, 95% CI 0.690-0.745). Age of 58.5 years, Charlson Comorbidity Index score of 2.5, ferritin of 1369.35ng/mL, DHL of 432.5U/L, and D-dimer of 1.25mg/L were related to poor outcomes (AUC values of 0.708, 0.696, 0.613, 0.685, and 0.678, respectively).

Figure 4 shows a comparison of survival rates for the first and second waves, and no significant differences were found.

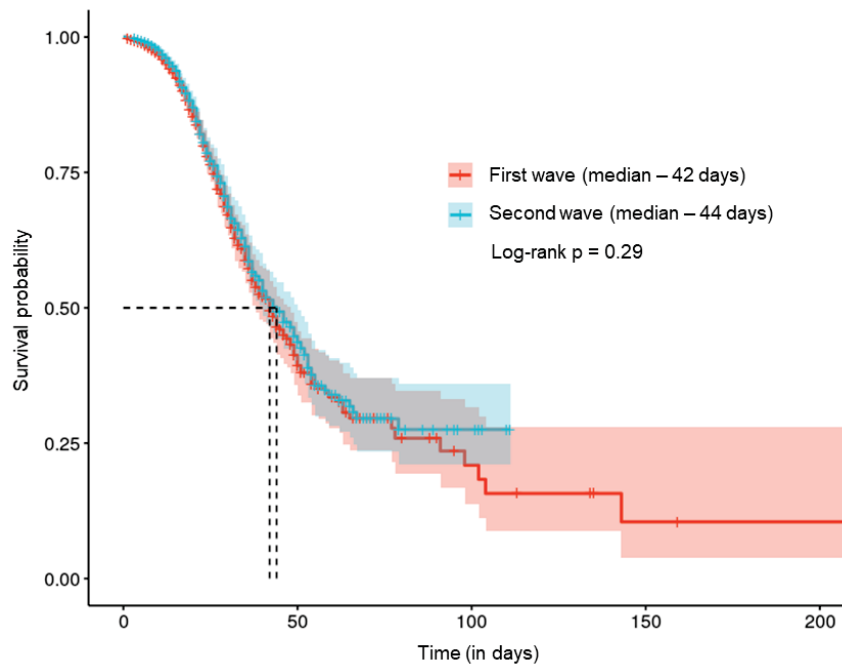


Figure 4 - Kaplan-Meier survival analysis of patients admitted at CHC-UFPR comparing the first and second pandemic waves.

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic has had a profound impact on health services and also on socio-economic aspects worldwide. It is a novel disease caused by an emerging pathogen and has been present for approximately three years. During this period, we faced pandemic waves caused by the emergence of viral variants as a result of persistent viral replication independent of natural, passive, or active immunity. In Brazil, between the first and second pandemic waves, frontline health care professionals reported perceiving more severe cases and excessive work overload. In this study,

seeking to evaluate the impact of these two events, we analyzed data from a single tertiary facility to compare the hospitalizations between the first two waves of the COVID-19 pandemic.

Overall, a significant difference was observed in patients' age, who were younger in the second wave compared to the first wave. Moreover, despite chronic diseases being more prevalent in the first wave, obesity was significantly more prevalent in the second wave. However, no significant difference was observed in the fatality rate, which was approximately 22%.^{8,10,15} Other studies also found a decrease in fatality rate throughout the pandemic.²

The first publications describing the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 showed high hospitalization rates among men and older adults.^{9,16} Subsequent studies showed that advanced age and male sex were associated with more severe disease and the potential need for mechanical ventilation and admission to critical units, regardless of pre-existing comorbidities.¹⁷ A Mexican study showed that being above the age over 65 was associated with a higher risk of hospitalization, especially when obesity was present,¹⁸ and a study from India showed a significant association between advanced age and the risk of progressing to severe and critical disease.¹⁹ Immunosenescence is responsible for changes in the innate and adaptive immune response, and advanced age is naturally related to poor immune responses. Differences in the immune system, sex hormones, physiological factors, and lifestyle have been linked to a higher risk of poor outcomes in men.²⁰

Regarding comorbidities, studies have shown different findings. A Brazilian population-based study showed that 16% of individuals did not have comorbidities,⁸ while an observational study from the United States showed that 84,7% of the patients had at least one comorbidity at admission.²¹ Since the median age found in our study was lower than previously reported in the literature and since older people tend to have more comorbidities, these may explain why our study found more patients without comorbidities. Similar to what was previously reported, the median time from symptom onset to hospitalization varied between 6 and 8 days.^{8,15}

The overall fatality rate found in this study was considerably lower than those reported in other studies, which can reach over 40%.²² A national study conducted in Brazil compared the characteristics of hospitalizations during the pandemic's early months across the country's five macroregions and found a nationwide mortality rate of 38% and 31% mortality rate in the Southern region.⁸ Lower fatality rates were observed in

studies conducted at later phases of the pandemic,¹⁵ which may suggest a positive learning trend and more readily available physical and professional infrastructure. Adopting health care protocols based on scientific evidence, such as using a high-flow nasal cannula in hospital wards,²³ using corticosteroids and a qualified multidisciplinary health care team contributed to the better results observed in this study.

Similar to the findings of an African population-based study, this comparative analysis between the two waves showed a rise in the median time from the symptom onset to hospital admission in the second wave compared to the first, showing a bed shortage and a health-care system overload.²⁴ This hypothesis may be supported by the increase in the median time of mechanical ventilation usage in the second wave without an increase in the length of ICU stay, suggesting a higher turnover of ICU beds to fulfill the demand for this level of care. Furthermore, the lack of beds in critical units may have delayed patients' intubation at the appropriate moment, resulting in more severe cases being intubated and extending the duration of mechanical ventilation.

As shown in previous, there was a reduction in the median age of hospitalized individuals in the second wave compared to the first wave.¹¹ A Mexican study compared the first three waves of the pandemic and showed an increase in the risk of hospitalization among young patients throughout the waves, with a significant higher OR in the age group of 25-29 years in the third wave compared to the age group above 45 years in the first wave.^{2,20} The median age of hospital admissions was reduced by nearly ten years, and there was a 7% increase in hospital admissions among individuals aged 0 to 19.^{18,20} Some hypotheses, such as previous infection immunity and vaccination coverage, may explain this finding. In Curitiba, the COVID-19 vaccination began on January, 2021, for older adults, reaching the age group of 65 years in mid-April 2021. The role of the Gamma variant is also questioned, but a causal relationship cannot be established. It is possible that, as the variant becomes more transmissible, there has been an increase in cases among the population that has remained vulnerable to infection, such as the economically active population.

The proportion of patients with comorbidities in the literature varies by wave and region. Our analysis found an increase in hospitalizations of individuals without comorbidities during the second wave, which is in agreement with an Indian study, but differs from a Spanish cohort that found an increase in ICU admissions among individuals with comorbidities.^{19-22,24,25} These contradicting findings might be attributed to socioeconomic factors and challenges with healthcare access, as developing countries

face more significant barriers to health care and possibly less diagnosis and control of chronic diseases. The prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus and cardiovascular diseases have both decreased significantly, while the prevalence of obesity has increased and has been associated with more severe disease, but not with mortality. The proportion of patients who did not require oxygen support was lower in the second wave. These findings should be interpreted with caution, since oximeters for monitoring saturation at home were made available as part of the restructuring of the primary health care system. Improved assistance in these health units occurred, as did the provision of home oxygen therapy. In addition, bed shortage was more significant in the second wave. Therefore, only patients who had desaturation were referred to the hospital.

In this study, laboratory tests revealed increased inflammatory markers such as CRP, DHL, and ferritin levels in both waves, but they were significantly higher in the second one. Changes in D-dimer levels and lymphopenia were also found. These findings are consistent with previous studies,^{20,21} which found that increasing CRP levels by one unit raises the probability of developing severe disease by 0.06%. CRP is more than a marker of inflammation; it is also capable of maintaining the inflammatory response by attracting leukocytes to areas of inflammation and causing the release of pro-inflammatory cytokines. It is reasonable to assume that high levels of CRP are associated with elevated interleukin 6 (IL-6) levels, given that the CRP gene is predominantly activated by IL-6.²⁰ Elevated serum levels of LDH, a protein present in the cell cytoplasm, may suggest tissue injury or necrosis. According to previous studies, having high levels of LDH may increase the risk of death by approximately four times.¹⁷

In contrast to the second wave's subjective perceptions,¹¹ there was no increase in the severity of hospitalized cases or the number of deaths. The two waves had no statistically significant difference in disease severity or outcome, and the survival curves were similar.^{11,24-26} Several factors might explain these findings, including an increase in the number of beds, the use of high-flow nasal cannulas, and the learning curve in disease management, which was associated with a standardized care protocol, enabling an optimized clinical management throughout the pandemic, resulting in fatality rates lower than previously reported in the country.

The first months of the pandemic in Brazil were primarily caused by two strains, B.1.1.28 and B.1.133. The Gamma variant (also called P.1) replaced the previous

lineages in early 2021 and became the main variant in less than three months,²⁷ as this study also showed. Unlike the first wave, in which the variant spread primarily from densely populated urban areas, the second wave originated in the Amazon, a geographically remote area with difficult access. The Gamma variant was estimated to have an effective higher median reproductive number (R_e) and was 1.56-3.06 times more transmissible than previous non-Gamma variants.²⁷ Although previous studies have shown higher odds of hospitalization and ICU admission for Gamma cases,^{5,3,29-31} despite the predomination of Gamma cases in the second wave, we did not find higher rates of ICU admission or mortality. Other studies also found differences in genotype prevalence across waves, including a decrease in fatality rate following the emergence of VOC Alpha.¹⁵ Although the Gamma variant has spread to many countries, it has been identified mainly on the American continent (with 58% of the cases in Brazil and 26% in the USA);³¹ therefore, few studies have compared the impact of its introduction in clinical and epidemiological aspects outside of Brazil.

In the univariate analysis, age, male sex, fever, neurologic disease, Charlson Comorbidity Index score, obesity, and length of hospital stay were all associated with higher disease severity. These factors remained independent risk factors after the multivariate analysis, as shown in previous studies.^{2,17,19,21,22}

This study has limitations, mainly due to its retrospective nature, which depends on the correct and detailed completion of medical records. Furthermore, there were constant changes in disease knowledge and management, as well as variations in the number of beds available to fulfill the demand for hospitalizations, which might have an influence on some results. Additionally, we were unable to conduct a genetic analysis on the entire sample, therefore we could not establish a cause-effect relationship between the variants and their possible changes in the second-wave patterns.

In conclusion, the COVID-19 pandemic has lasted for a long time, with periods marked by an increase in cases known as waves, which are typically caused by the emergence of viral variants, in which mutations resulted in more enhanced viral fitness, greater replicative capacity, and immune escape, resulting in higher rates of infection and rapid dissemination, but no apparent greater virulence.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

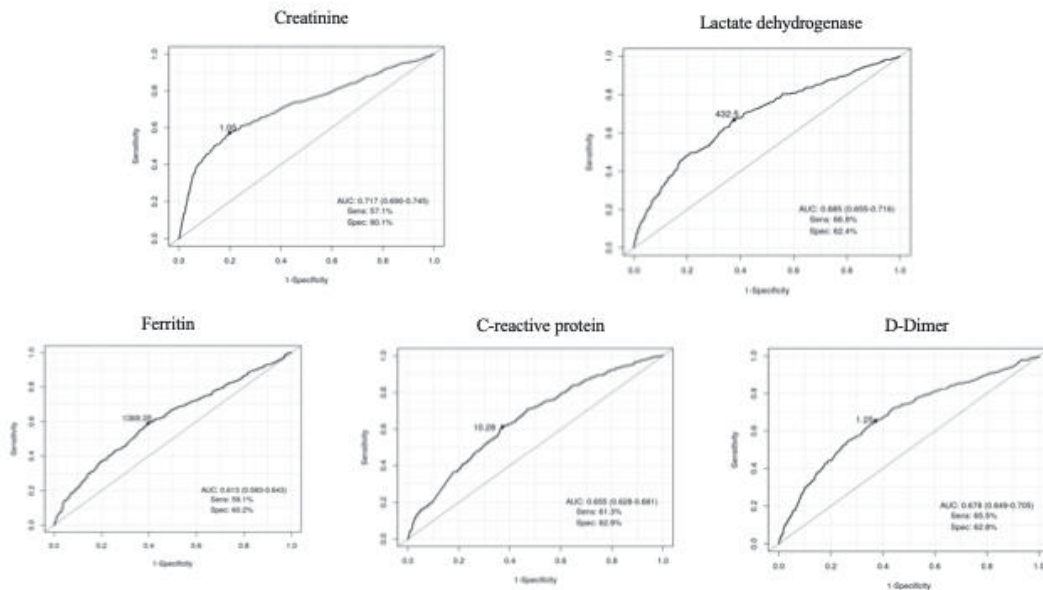


Figure 5 - ROC of laboratory parameters – Creatinine, Lactate dehydrogenase, Ferritin, CRP and D-Dimer - in predicting the in-hospital mortality of COVID-19 patients.

Note: ROC, receiver operating characteristic; AUC, area under the ROC curve; CRP, C-reactive protein.

REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data - consulta em 04/05/2023
2. Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, et al. **Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome.** BMC Infect Dis. 2022 Dec 5;22(1):906.
3. de Souza UJB, Dos Santos RN, Campos FS, et al. **High Rate of Mutational Events in SARS-CoV-2 Genomes Across Brazilian Geographical Regions, February 2020 to June 2021.** Viruses. 2021 Sep 10;13(9):1806.
4. Li J, Lai S, Gao GF, et al. **The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2.** Nature. 2021 Dec;600(7889):408-418.
5. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, et al. **COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence.** Nat Med. 2021 Jul;27(7):1230-1238.
6. Fujino T, Nomoto H, Kutsuna S, et al. **Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan.** Emerg Infect Dis. 2021 Apr;27(4):1243–5.
7. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review.** J Infect Public Health. 2020 May;13(5):667-673.
8. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. **Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data.** Lancet Respir Med. 2021 Apr;9(4):407-418.

9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.** *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
10. Arias RD, Restrepo RDL, Rios QEV, et al. **Severe and critical COVID-19 in a tertiary center in Colombia, a retrospective cross-sectional study.** *BMC Infect Dis.* 2022 Mar 12;22(1):247.
11. Bastos LS, Ranzani OT, Souza TML, et al. **COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared.** *Lancet Respir Med.* 2021 Aug;9(8):e82-e83.
12. 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 Infect Dis.* 2020 Aug;20(8):e192-e197. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):e250.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
14. Adamoski D, Baura VA, Rodrigues AC, et al. **SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants Surge in Curitiba, Southern Brazil, and Its Impact on Overall COVID-19 Lethality.** *Viruses.* 2022 Apr 14;14(4):809.
15. Perazzo H, Cardoso SW, Ribeiro MPD, et al; RECOVER-SUS Brasil Group. **In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil.** *Lancet Reg Health Am.* 2022 Jul;11:100244. Epub 2022 Apr 12. Erratum in: *Lancet Reg Health Am.* 2022 Jul;11:100300.
16. Gallo MB, Aghagoli G, Lavine K, et al. **Predictors of COVID-19 severity: A literature review.** *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10.
17. Liu W, Yang C, Liao YG, et al. **Risk factors for COVID-19 progression and mortality in hospitalized patients without pre-existing comorbidities.** *J Infect Public Health.* 2022 Jan;15(1):13-20.
18. Oliva-Sánchez PF, Vadillo-Ortega F, Bojalil-Parra R, et al. **Factores de riesgo para complicaciones graves de COVID-19, comparando tres olas epidemiológicas. Un enfoque desde la atención primaria en México** [Risk factors for COVID-19 severe complications comparing three major epidemiological waves: An approach from primary health care in Mexico]. *Aten Primaria.* 2022 Nov;54(11):102469.
19. Matysek A, Studnicka A, Smith WM, et al. **Influence of Co-morbidities During SARS-CoV-2 Infection in an Indian Population.** *Front Med (Lausanne).* 2022 Aug 1;9:962101.
20. Mousavi SF, Ebrahimi M, Moghaddam SAA, et al. **Evaluating the characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection admitted during COVID-19 peaks: A single-center study.** *Vacunas.* 2023 Jan-Mar;24(1):27-36.
21. Bhargava A, Fukushima EA, Levine M, et al. **Predictors for Severe COVID-19 Infection.** *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 5;71(8):1962-1968.
22. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. **Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy.** *JAMA Intern Med.* 2020 Oct 1;180(10):1345-1355.
23. Raboni SM, Neves VC, Silva RM, et al. **High-Flow Nasal Cannula Therapy in Patients With COVID-19: Predictive Response Factors.** *Respir Care.* 2022 Nov;67(11):1443-1451.
24. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, et al. **The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study.** *Lancet.* 2021 Apr 3;397(10281):1265-1275.

25. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, et al; COVID-19 SEMICYUC Working Group. **Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study.** *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Dec;11:100243.
26. Nath R, Gupta NK, Jaswal A, et al. **Mortality among adult hospitalized patients during the first wave and second wave of COVID-19 pandemic at a tertiary care center in India.** *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Oct 11;92(2).
27. Gräf T, Bello G, Naveca FG, et al; Brazilian Ministry of Health COVID-19 Genomic Surveillance Network. **Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-2 lineages Gamma and P.2 in Brazil.** *iScience.* 2022 Apr 15;25(4):104156.
28. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al; COVID study groups. **Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021.** *Euro Surveill.* 2021 Apr;26(16):2100348.
29. Lin L, Liu Y, Tang X, et al. **The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern.** *Front Public Health.* 2021 Nov 30;9:775224.
30. Martins AF, Zavascki AP, Wink PL, et al. **Detection of SARS-CoV-2 lineage P.1 in patients from a region with exponentially increasing hospitalization rate, February 2021, Rio Grande do Sul, Southern Brazil.** *Euro Surveill.* 2021 Mar;26(12):2100276.
31. O'Toole A, Scher E, Underwood A, et al, **Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool.** *Virus Evolution,* 2021 Dec; 7(2)veab064.

5 CONCLUSÕES

A análise dos internamentos durante as duas primeiras ondas da pandemia permitiu a identificação de diferenças clínicas e epidemiológicas, incluindo uma população mais jovem e com menos comorbidades na segunda onda, além de uma maior prevalência de obesidade. A introdução da P.1 marcou o início da segunda onda, tornando-se a variante dominante nos meses subsequentes. Dentre os fatores de risco para piores desfechos, identificamos: idade avançada, sexo masculino e necessidade de ventilação mecânica. Os exames laboratoriais relacionados a pior prognóstico foram LDH, PCR e ferritina elevados. Embora não tenhamos observado diferenças significativas na gravidade ou na taxa de fatalidade entre as duas ondas, as informações obtidas foram relevantes para aprimorar as estratégias de manejo clínico da COVID-19. As curvas de sobrevida semelhantes sugerem que os protocolos estabelecidos foram eficazes em manter a qualidade de atendimento ao longo das duas ondas.

Entretanto, é importante mencionar que o estudo apresenta limitações, sobretudo pelo caráter retrospectivo da coleta de dados e da ficha de notificação, os quais dependem do preenchimento correto e detalhado por outros profissionais. Além disso, é válido ressaltar que, ao longo da pandemia, ocorreram mudanças constantes nos conhecimentos e nas formas de atendimento, trazendo aprimoramento no manejo e aperfeiçoamento de protocolos. As variações nos números de leitos para suprir a demanda de internamentos, bem como os afastamentos de profissionais de saúde, seja pela COVID-19, estafa mental ou outros fatores, também podem ter impactado nos resultados encontrados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, destacamos a gravidade da pandemia de COVID-19 e as dificuldades enfrentadas por toda a sociedade durante esse período. A rápida disseminação do vírus colocou em xeque a capacidade dos sistemas de saúde de todo o mundo e mostrou a necessidade de políticas públicas mais efetivas e integradas para o enfrentamento de crises sanitárias.

No caso do Brasil, o contexto político conturbado e a falta de uma liderança consistente para manejar a crise contribuíram para agravar a situação. A polarização ideológica e a desconfiança em relação às instituições científicas e de saúde pública dificultaram ainda mais a adoção de medidas preventivas e a conscientização da população sobre a importância do distanciamento social e da vacinação.

Além disso, a disseminação de notícias falsas e teorias conspiratórias relacionadas à pandemia, muitas vezes alimentadas por líderes políticos e influenciadores digitais, também representou um desafio para a comunicação de informações confiáveis e para a formação de uma consciência coletiva em relação à gravidade da situação.

Deve-se ressaltar a importância da ciência e da cooperação internacional para a produção de vacinas e tratamentos eficazes contra a COVID-19. A resistência de alguns grupos à vacinação, porém, demonstra a necessidade de investimentos contínuos em educação e conscientização da população sobre o impacto da imunização para a proteção individual e coletiva.

REFERÊNCIAS

- ADAMOSKI, D. *et al.* SARS-CoV-2 Delta and Omicron Variants Surge in Curitiba, Southern Brazil, and Its Impact on Overall COVID-19 Lethality. **Viruses**, v. 14, n. 4, 2022.
- AMIN, R. *et al.* Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: a population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, dez. 2022.
- ARIAS RAMOS, D. *et al.* Severe and critical COVID-19 in a tertiary center in Colombia, a retrospective cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.
- BASTOS, L. S. L. *et al.* COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 8, e. 83-83, ago. 2021.
- BERNARDINO, E. *et al.* Care management in coping with COVID-19 at a teaching hospital. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, 2021.
- CHARLSON, M. E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, 1987.
- CHUNG, M. *et al.* CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 202–207, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32017661/>>. Acesso em: 5 maio 2023.
- DE SOUZA, U. J. B. *et al.* High Rate of Mutational Events in SARS-CoV-2 Genomes across Brazilian Geographical Regions, February 2020 to June 2021. **Viruses**, v. 13, n. 9, p. 1806, 10 set. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/13/9/1806/htm>>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- FREITAS, A. R. R. *et al.* The emergence of novel SARS-CoV-2 variant P.1 in Amazonas (Brazil) was temporally associated with a change in the age and sex profile of COVID-19 mortality: A population based ecological study. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 1, 2021.
- FUJINO, T. *et al.* Novel SARS-CoV-2 variant in travelers from Brazil to Japan. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 4, 2021.
- GALLO MARIN, B. *et al.* Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 1, p. 1–10, 1 jan. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845042/>>. Acesso em: 19 ago. 2022.
- GRÄF, T. *et al.* Phylogenetic-based inference reveals distinct transmission dynamics of SARS-CoV-2 lineages Gamma and P.2 in Brazil. **iScience**, v. 25, n. 4, p. 104156, 15 abr. 2022. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35368908>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

GRASSELLI, G. *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 10, p. 1345–1355, 1 out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667669/>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

HARAPAN, H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 5, p. 667-673, mai. 2020.

LI, J. *et al.* The emergence, genomic diversity and global spread of SARS-CoV-2. **Nature**, v. 600, n. 7889, p. 408-418, dez. 2021.

MARSHALL, J. C. *et al.* A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, e. 192-197, ago. 2020.

NAVECA, F. G. *et al.* COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1230–1238, 25 jul. 2021. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41591-021-01378-7>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

OMS. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data**. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 4 maio 2023.

PERAZZO, H. *et al.* In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 11, p. 100244, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100244>>.

RANZANI, O. T. *et al.* Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, 2021.

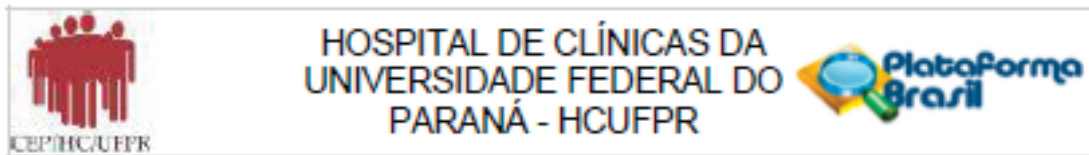
WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, 2020.

WILLIAMSON, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 430–436, 20 ago. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640463/>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 7 abr. 2020.

YU, W. Bin. *et al.* Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. **Zoological Research**, v. 41, n. 3, 2020.

ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise comparativa do perfil clínico epidemiológico dos pacientes com COVID-19 em dois diferentes momentos da pandemia em um hospital no sul do Brasil

Pesquisador: Sonia Mara Raboni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51400121.9.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.973.401

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores "Há mais de um ano e meio o mundo enfrenta a pandemia da COVID-19 que mudou a forma como a sociedade interage e trouxe profundas repercussões financeiras. Toda a comunidade científica está voltada para esse tema durante esse período, porém, ainda assim, há informações que não foram completamente elucidadas. A forma de enfrentamento da doença é diversa não só globalmente, como também localmente a depender da infraestrutura disponível. Desde o primeiro caso de COVID-19, o Brasil experimentou duas ondas com características clínico-epidemiológicas distintas. A descrição de novas variantes de interesse (VoI) e variantes de preocupação (VoC) levantam o alerta para o surgimento de

mutantes mais contagiosas ou virulentas. O objetivo deste estudo é analisar o perfil clínico e epidemiológico da população hospitalizada por COVID-19 em hospital terciário no sul do Brasil comparando as duas ondas que ocorreram até o momento, correlacionando os achados com o perfil genético da variante encontrada com maior frequência em cada período e avaliar as diferentes respostas imunes humorais entre pacientes com desfechos clínicos favoráveis ou desfavoráveis e expostos ou não à vacinação. Serão coletados dados das fichas de notificação de SRAG enviadas ao SIVEP.

Os dados serão armazenados em uma planilha de software do Microsoft Excel. Será realizada uma análise descritiva para expor as características clínicas e epidemiológicas dos sujeitos do estudo. Os resultados das variáveis quantitativas serão descritos por médias e desvios-padrão ou por medianas e Intervalo Interquartil (IQ), dependendo da condição de normalidade. Desse modo,

Endereço: Rua Gal. Camero, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.973.401

espera-se obter dados para caracterização do perfil da infecção pelo SARS-CoV-2 na população estudada, a fim de favorecer a compreensão dos impactos desses indicadores na transmissão, gravidade clínica da infecção e diagnósticos laboratoriais, possibilitando a elaboração de ferramentas para consolidar e direcionar ações de saúde pública de enfrentamento à pandemia. Amostra 2000 participantes."

Objetivo da Pesquisa:

Comparar o perfil clínico e epidemiológico dos internamentos por COVID-19 em dois diferentes momentos da pandemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco mais relevante do estudo é a quebra de sigilo dos dados. Assim, a proteção dos dados é a principal preocupação dos pesquisadores. Tal proteção será alcançada ao permitir que os dados sejam acessados somente pelo grupo de pesquisa e identificação dos sujeitos da pesquisa seja feita apenas por códigos.

Benefícios:

A doença causada pelo SARS-CoV2, apesar de amplamente estudada no último ano, ainda é pouco entendida e seus efeitos ainda não foram completamente dimensionados, caracterizando-se como um desafio não só para ciência como também para a economia, a educação e as relações humanas. Devido às diferenças culturais e socioeconômicas, cada país enfrenta a pandemia com o que dispõe em termos de tecnologia e infraestrutura física e humana. Países como Brasil, com dimensões continentais, enfrentam ainda o problema de gestão de recursos captados e ofertados, influenciando a condição de vulnerabilidade de grupos sociais suscetíveis a maior exposição. Estudos como este são importantes, na medida em que fornecem dados que compõem um todo para aquisição de conhecimento sobre o vírus e sobre a doença por ele causada. Além disso, são estudos locais que trazem dados de como é feito o manejo desses pacientes na prática; em circunstâncias não ideais e muitas vezes sem a infraestrutura necessária. Dessa forma, auxiliam na adequação de condutas e práticas de enfrentamento da pandemia, caracterizando fatores que levam a maior vulnerabilidade e possibilitando melhor direcionamento de recursos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo para fins de conclusão de mestrado da medicina.

Análise de dados: Os dados coletados serão armazenados em uma planilha de software do

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.973.401

Microsoft Excel 2013. Será realizada uma análise descritiva para expor as características clínicas e epidemiológicas dos sujeitos do estudo. Os resultados das variáveis quantitativas serão descritos por médias e desvios-padrão ou por medianas e intervalo interquartil (IQ), dependendo da condição de normalidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatórios. Inclusive foi solicitado dispensa de TCLE, por se tratar de um estudo retrospectivo, sem contato direto com os pacientes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Relatoria considera o projeto aprovado, podendo dar sequencia no estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1816040.pdf	31/08/2021 21:16:59		Aceito
Outros	5_Declaracao_de_Ausencia_Custos.pdf	31/08/2021 20:35:23	Natália Ramos Domino	Aceito
Declaração de concordância	3_Concordancia_Servicos_Envolvidos.pdf	31/08/2021 20:34:27	Natália Ramos Domino	Aceito
Outros	CHECKLIST_DOCUMENTAL_PROJETO_PESQUISACHC.pdf	31/08/2021 20:25:16	Natália Ramos Domino	Aceito
Projeto Detalhado	6_PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	31/08/2021	Natália Ramos	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 4.973.401

/ Brochura Investigador	6_PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	20:24:29	Domino	Aceito
Outros	8_QUALIFICACAO_PESQUISADORES LATTES.pdf	31/08/2021 20:24:05	Natália Ramos Domino	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_DECLARACOES_COMPROMISSO_E QUIP.pdf	31/08/2021 20:19:24	Natália Ramos Domino	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7_DISPENSA_TERMO_CONSENTIME NTO.pdf	31/08/2021 20:16:35	Natália Ramos Domino	Aceito
Outros	2_DECLARACAO_ORIENTADOR_DO_PROJETO.pdf	31/08/2021 20:10:48	Natália Ramos Domino	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	1_CARTA_ENCAMINHAMENTO_PESQ UISADOR_AO_CEP.pdf	31/08/2021 20:09:55	Natália Ramos Domino	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	31/08/2021 20:06:00	Natália Ramos Domino	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 14 de Setembro de 2021

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br