

**Prevalência de comorbidades na Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes
acometidos por COVID-19 e outros agentes infecciosos**

**Prevalence of comorbidities in Severe Acute Respiratory Syndrome in patients with
COVID-19 and other infectious agentes**

**Prevalencia de comorbilidades en el Síndrome Respiratorio Agudo Severo en pacientes
con COVID-19 y otros agentes infecciosos**

Recebido: 17/11/2020 | Revisado: 24/11/2020 | Aceito: 26/11/2020 | Publicado: 01/12/2020

Dâmocles Aurélio Nascimento da Silva Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-1276>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: damocles.aurelio@upe.br

Gabriela Isabel Limoeiro Alves Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7565-7873>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: gabriela.isabel@ufrpe.br

Elisângela Ramos Castanha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1925-7629>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: elisangela.castanha@upe.br

José Elizângelo Lopes Luna

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-6782>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: elizangelo.luna@upe.br

Eryka Fernanda Miranda Sobral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0288-9037>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: eryka.sobral@upe.br

Wanderberg Alves Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-820X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: wanderberg.brandao@upe.br

Keila Aparecida Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7715-9285>

Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Brasil

E-mail: keila.moreira@ufape.edu.br

Josiete da Silva Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-3761>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: josiete.mendes@upe.br

Moacyr Cunha Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3466-8143>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: moacyr2006@gmail.com

Dherfferson Montini Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-6499>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: dherfferson3@gmail.com

Rosângela Estevão Alves Falcão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-4630>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: rosangela.falcao@upe.br

Resumo

Este trabalho teve como objetivo analisar a associação entre confirmação ou não da Covid-19, comorbidades e casos graves da síndrome respiratória aguda - SRAG em Pernambuco-Nordeste-Brasil. Os dados foram coletados do Banco de Dados Open Data SUS do Ministério da Saúde, com informações do período 29/12/2019 e 14/09/2020. As análises foram feitas com o pacote *rpart* do *software* R, o qual constrói modelos de classificação ou regressão que podem ser representados como árvores binárias. Os resultados revelaram percentual significativo de cardiopatias e diabetes (média de 51% e 40%, respectivamente) presentes em pacientes com quadro de SRAG, independente da etiologia, nas três áreas consideradas. Observou-se, também, que pacientes cardiopatas desenvolvem SRAG com maior frequência quando acometidos com COVID-19 (64,6%) do que com outras etiologias (35,4%). O mesmo foi observado para pacientes diabéticos com COVID-19 (67,1%) e para pacientes negativos para COVID-19 (27,7%). A taxa de letalidade apresentou-se maior entre pacientes com as

duas comorbidades, isoladas (47,6% para diabetes e 45,3% para cardíacos) ou em associação (50,3%), acometidos por SRAG causados por COVID-19. Os resultados obtidos são relevantes para elaboração de medidas de saúde pública visando identificar pacientes de maior risco e desenvolver tratamentos precoces e específicos para reduzir a mortalidade nesses casos.

Palavras-chave: SRAG; COVID-19; Pernambuco; Nordeste; Brasil.

Abstract

This study aimed to analyze the cases of acute respiratory syndrome - SARS caused by COVID-19, or not, in relation to the presence of heart diseases and diabetes, in severe cases in the State of Pernambuco, the Northeast region and in Brazil. Data were collected from the Ministry of Health's OpenDataSUS Database, covering information between 12/29/2019 and 9/14/2020. Analyzes were made with the rpart package of the R software, which builds classification or regression models that can be represented as binary trees. The results revealed a significant percentage of heart diseases and diabetes (average of 51% and 40%, respectively) present in patients with SARS, regardless of etiology, in the three areas considered. It was also observed that patients with heart disease develop SARS more frequently when affected with COVID-19 (64.6%) than with other etiologies (35.4%). The same was observed for diabetic patients with COVID-19 (67.1%) and for patients negative for COVID-19 (27.7%). The lethality rate was higher among patients with both comorbidities. It was 47.6% for diabetes; 45.3% for cardiac patients and 50.3% when in combination in patients affected by SARS caused by COVID-19. The results obtained are relevant to the development of public health measures seeking to identify patients at higher risk and to apply early and specific treatments in order to reduce mortality in these cases.

Keywords: SARS; COVID-19; Pernambuco state; Northeast; Brazil.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo analizar los casos de síndrome respiratorio agudo - SRAG causado o no por COVID-19, en relación con la presencia de cardiopatía y diabetes, en casos severos en el Estado de Pernambuco, Nordeste y Brasil. Los datos se obtuvieron de la base de datos OpenDataSUS del Ministério da Saúde, que contempla información entre el 29/12/2019 y el 14/9/2020. Los análisis se realizaron con el paquete Rpart del software R, que construye modelos de clasificación o regresión que se pueden representar como árboles binarios. Los resultados revelaron un porcentaje significativo de enfermedades cardíacas y diabetes

(promedio de 51% y 40%, respectivamente) presentes en pacientes con SARS, independientemente de la etiología, en las tres áreas consideradas. También se observó que los pacientes con cardiopatía desarrollan SRAG con mayor frecuencia cuando se ven afectados por COVID-19 (64,6%) que con otras etiologías (35,4%). Lo mismo se observó para los pacientes diabéticos con COVID-19 (67,1%) y para los pacientes negativos para COVID-19 (27,7%). La tasa de letalidad fue mayor entre los pacientes con ambas comorbilidades, aisladas (47,6% para diabetes y 45,3% para cardíacas) o en combinación (50,3%), afectados por SARS causado por COVID-19. Los resultados obtenidos son relevantes para el desarrollo de medidas de salud pública orientadas a identificar a los pacientes de mayor riesgo y desarrollar tratamientos precoces y específicos para reducir la mortalidad en estos casos.

Palabras clave: SRAG; COVID-19; Pernambuco; Noreste; Brasil.

1. Introdução

O termo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou SARS (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*) surgiu com casos de infecção respiratória, na forma de pneumonia atípica, em Foshan, província de Guangdong, na China em novembro de 2002 (Zhao et al., 2003; Zhong et al., 2003). A doença de caráter epidêmico espalhou-se por Hong Kong e depois Vietnã, Singapura, Canadá, Estados Unidos e Irlanda. Esta epidemia foi ocasionada por um coronavírus chamado SARS-CoV. A família Coronaviridae inclui vírus responsáveis pela SRAG e pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (Lee et al., 2003; Tsang et al., 2003; Poutanen et al., 2003).

O surgimento da COVID-19 (do inglês *Corona Virus Disease*) em 2019, na cidade de Whuan na China, foi causado por um vírus de alta infectividade e rapidamente evoluiu para pandemia (Wang et al., 2020). A síndrome respiratória apresentada pelos pacientes é provocada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), uma variante da família Coronaviridae. A alta prevalência de infecções respiratórias virais é resultado de grande número de agentes infecciosos e sorotipos, e de sua eficiência na transmissão entre pessoas. As crianças em idade escolar se apresentam como principais reservatórios da maioria dos vírus, por adquirirem infecções nas escolas e levando-as para suas habitações (Ison, 2015).

O conjunto de sintomas que caracterizam a SRAG, como febre, tosse, desconforto respiratório até falta grave de ar, não são prerrogativa apenas de subtipos dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV. Os vírus causadores da Influenza tipo A (H1N1 e H3N2), B e C, o

metpneumovírus humano (hMPV) e o vírus da parainfluenza (VPI), além de infecções por bactérias, como pneumococos, apesar de diferenças de transmissão, evolução da doença e percentual de casos graves, podem causar sintomatologia muito semelhante à encontrada na COVID-19, o que dificulta sua identificação sem uso de PCR-RT (Ribeiro & Sanchez, 2020; Abdel-Ghafar et al., 2008).

As manifestações clínicas da COVID-19 possuem largo espectro, incluindo infecções assintomáticas, sintomas leves no trato respiratório superior, pneumonia viral severa com insuficiência respiratória e morte. Comorbidades são encontradas com frequência principalmente nos pacientes hospitalizados, destacando-se hipertensão arterial, diabetes e doença cardiovascular (DCV), sendo as duas últimas relacionadas com maior número de óbitos (Zhou et al., 2020). A taxa média de casos fatais da COVID-19 tem sido estimada em 3,8%, enquanto que em pacientes com DCV e diabetes, essa taxa é de 13,2% e 9,2%, respectivamente (Organization WH, 2020).

Estudos envolvendo os fatores predisponentes ao agravamento e mortalidade da infecção pelo novo coronavírus são importantes para determinar o prognóstico da doença, para auxiliar no tratamento de pessoas pertencentes a grupo de riscos específicos e nas tomadas de decisões dentro da saúde pública de um município, estado ou País. Desta forma, este trabalho objetivou a associação entre confirmação ou não da Covid-19, co-morbidades e casos graves da síndrome respiratória aguda - SRAG em Pernambuco-Nordeste-Brasil.

2. Metodologia

Os dados sobre os casos de SRAG são provenientes do Banco de Dados OpenDataSUS do Ministério da Saúde, contemplando informações do período 29/12/2019 a 14/09/2020. A pesquisa utilizou dados de três territórios: Brasil, Nordeste do país e estado de Pernambuco, considerando a fidelidade das informações a partir da correspondência dos achados nos três espaços.

Inicialmente, o conjunto de dados apresentou 425.675, 91.629 e 23.149 dados para o Brasil, Nordeste e estado de Pernambuco, respectivamente. Foi realizado tratamento do banco visando excluir os resultados sinalizados pelo número 9 - identificador de dado *ignorado* - conforme o dicionário de dados do sistema de informação de vigilância epidemiológica da gripe, disponibilizado pela Secretaria de vigilância em saúde, vinculada ao Ministério da Saúde. Após a exclusão dos dados sinalizados pelo número 9, o conjunto analisado considerou apenas 180.714 elementos para o Brasil, 33.488 para o Nordeste e 6.492 para o

estado de Pernambuco. Essa redução indica importante volume de dados não preenchidos no banco de dados do Ministério da Saúde, refletindo uma coleta de informações ineficiente, mesmo em cenário de epidemia.

As análises foram desenvolvidas com uso do pacote **rpart** do *software* R. O pacote constrói modelos de classificação ou regressão de uma estrutura geral usando um procedimento de dois estágios; os modelos resultantes podem ser representados como árvores binárias.

2.1 Árvore de decisão

A utilização de modelos de árvore de decisão (Breiman et al., 1983), ganha cada vez mais força para tomadas de decisões. Quando se objetiva separar os elementos observados em dois estágios, a árvore de decisão é um modelo bastante intuitivo. A árvore de decisão atua dividindo o nó (estágios) em 2, onde a diferença entre as proporções das classes entre os nós seja o maior possível e assim diferencia as classes.

Considerando que temos N elementos, objetivando ser dividido em dois estágios e que n possuem a primeira característica de interesse, conseqüentemente, o seu complementar $N - n$ possuirá a segunda característica dessa divisão, logo $p = n / N$ é a proporção de resposta do primeiro nó e $q = N - n / N$ é a proporção de resposta do segundo nó (Clark & Pregibon, 1992).

A árvore é construída pelo seguinte processo: primeiro, é encontrada a melhor variável (definido o critério previamente) dividindo os dados em dois grupos. Os dados são separados e então, este processo é aplicado separadamente a cada subgrupo, e assim por diante recursivamente até os subgrupos alcançarem um tamanho mínimo ou até que nenhuma melhoria possa ser realizada.

O método de particionamento pode ser aplicado a muitos tipos diferentes de dados (LeBlanc e Crowley, 1992). Sob a ótica da classificação, a população da amostra consiste em n observações de Classes C . Um determinado modelo dividirá essas observações em k grupos terminais; para cada um desses grupos são atribuídos a uma classe prevista. Tem-se na notação da árvore o π_i com $i = 1, 2, \dots, C$ representa as probabilidades anteriores de cada classe; $L(i; j)$ com $i = 1, 2, \dots, C$ corresponde a matriz de perda por classificação incorreta; Para todo i e j , onde $L(i; j) \equiv 0$, tem-se A que corresponde a algum nó da árvore (A representa um conjunto de indivíduos em que os dados da amostra, por meio da árvore que os produziu, produz uma regra de classificação para dados futuros); $\tau(x)$ representa a verdadeira classe de

uma observação x , onde x é o vetor de variáveis preditoras; $\tau(A)$ é a classe atribuída a A , se A fosse tomado como um nó final; n_i e n_A correspondem ao número de observações na amostra que são de classe i , e ao número de observação no nó A .

De acordo com a metodologia, $P(A)$ corresponde a probabilidade de A (para observações futuras), descrita a seguir:

$$= \sum_{i=1}^C \pi_i P\{x \in A | \tau(x) = i\}$$

$$\approx \sum_{i=1}^C \pi_i n_{iA} / n_i$$

e $p(i / A)$

$$P\{\tau(x) = i | x \in A\} \text{ (para observações futuras)}$$

$$= \pi_i P\{x \in A | \tau(x) = i\} / P\{x \in A\}$$

$$\approx \pi_i (n_{iA} / n_i) \sum \pi_i (n_{iA} / n_i)$$

Acerca dos riscos, tem-se $R(A)$ que representa o risco de A , descrito por:

$$R(A) = \sum_{i=1}^C p(i|A)L(i, \tau(A))$$

onde $\tau(A)$ é escolhido para minimizar este risco. E o risco associado ao modelo, $R(T)$ que é descrito segundo a expressão:

$$R(T) = \sum_{j=1}^k P(A_j)R(A_j)$$

onde A_j são os nós terminais da árvore se $L(i; j) = 1$ para todo $i \neq j$ e as probabilidades a priori π iguais à classe de frequências observada na amostra, então $p(i / A) = n_i / n_A$ e $R(T)$ é a proporção classificada incorretamente.

2.2 Construindo a árvore de decisão

2.2.1 Critérios de divisão

Se dividirmos um nó A em dois subgrupos AE e AD (subgrupo esquerdo e direito), teremos:

$$P(AE)r(AE) + P(AD)r(AD) \leq P(A)r(A).$$

Usando isso, uma maneira óbvia de construir uma árvore é escolher aquela divisão que maximiza Δr , a diminuição do risco (Therneau & Atkinson, 1997). Sendo assim, usamos o rpart definindo a função de classificação de um nó A como:

$$I(A) = \sum_{i=1}^C f(p_{iA})$$

onde p_{iA} é a proporção daqueles em A que pertencem à classe i para amostras futuras. Quando A for puro $I(A) = 0$.

2.2.2 Incorporando perdas (Usando Prioris Alteradas)

A função perda absorve o erro de acordo com os critérios de redução de riscos. Logo utilizando alterações nas probabilidades a priori temos:

$$\begin{aligned} R(A) &= \sum_{i=1}^C p_{iA} L(i, \tau(A)) \\ &= \sum_{i=1}^C \pi_i L(i, \tau(A)) (n_{iA}/n_i) (n/n_A) \end{aligned}$$

Supomos que exista $\tilde{\pi}_i$ e \tilde{L} tal que

$$\tilde{\pi}_i \tilde{L}(i, j) = \pi_i L(i, j) \quad \forall i, j \in C.$$

Então $R(A)$ permanece inalterado sob as novas perdas e probabilidades a priori. Se for proporcional à matriz de perda então, os precedentes devem ser usados nos critérios de divisão. Isso é possível apenas se L for da forma

$$L(i, j) = \begin{cases} L_i, & i \neq j \\ 0, & i = j \end{cases}$$

onde,

$$\tilde{\pi}_i = \frac{\pi_i L_i}{\sum_j \pi_j L_j}$$

Isso é sempre possível quando $C = 2$ e, portanto, as prioris alteradas são exatas para as duas classes. Para matriz de perda arbitrária de dimensão $C > 2$, rpart usa a fórmula acima com $L_i = \sum_j L(i, j)$.

Uma segunda justificativa para usarmos as *prioris* alteradas é que um índice de impureza $I(A) = \sum f(p_i)$ tem seu máximo em $p_1 = p_2 = \dots = p_C = 1 / C$, logo esse modelo final gerará subárvores com estimativa de riscos mais baixas.

3. Resultados e Discussão

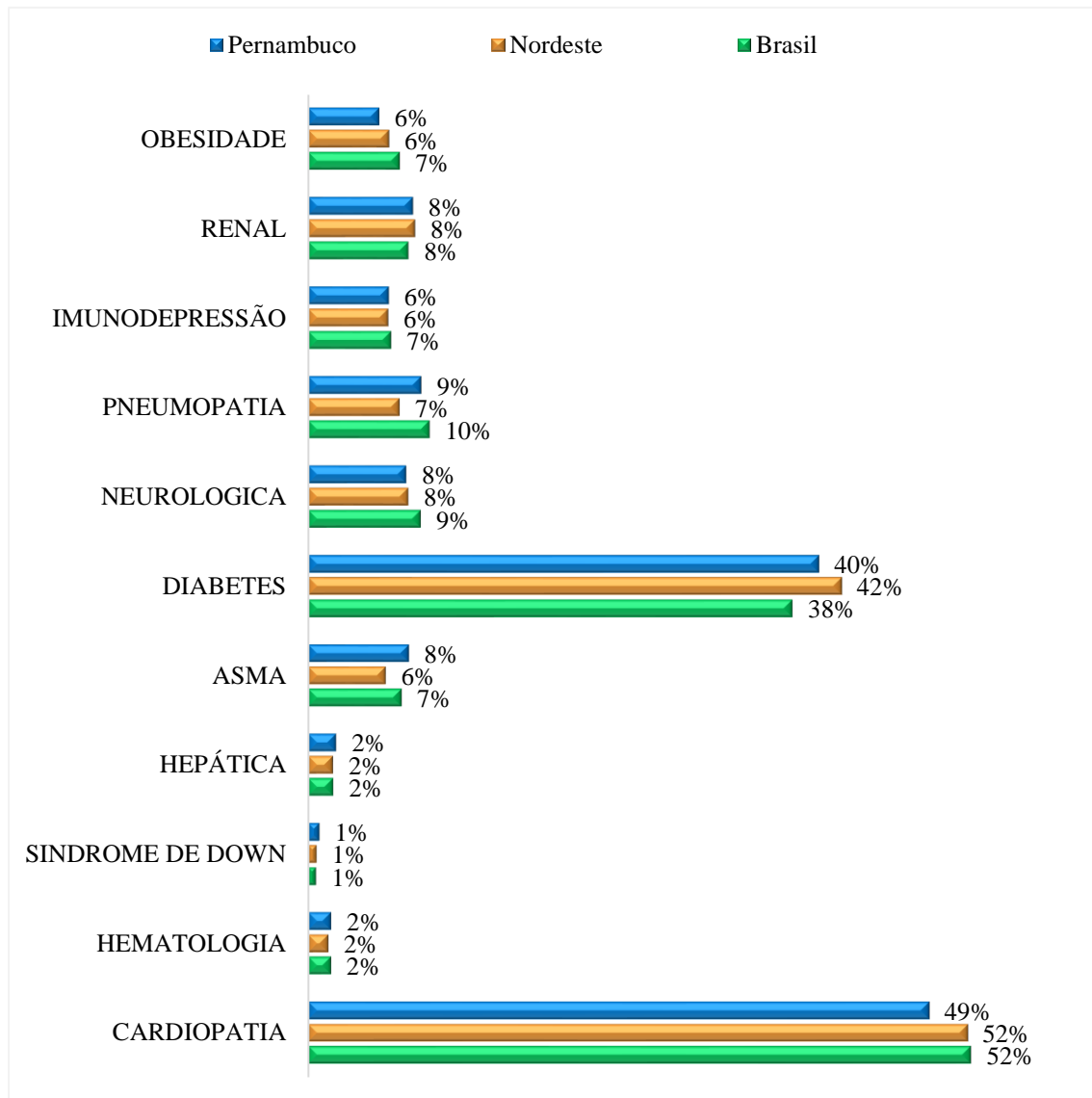
Os primeiros casos de COVID-19 foram registrados pela primeira vez no Brasil em 2020, tendo até o dia 14 de setembro de 2020, segundo as informações do Ministério da Saúde, 425.675 casos de SRAG confirmados, onde desses 238.332 testaram positivo para COVID-19, 155.478 testaram negativo para COVID-19 e 31.865 não foram informados. O estado de Pernambuco, localizado na região Nordeste, com população de 9.616.621 pessoas, apresentava na primeira quinzena setembro de 2020, pouco mais de 155 mil casos confirmados para COVID-19.

Consideramos para os três cenários (Brasil, Nordeste e Pernambuco), o uso de 70% do banco de dados para treino e 30% para teste. No cenário Brasil o melhor valor para a poda na árvore foi de 0,0001, classificando corretamente, em média, 99% dos dados, no Nordeste do Brasil foi de 0,0006, classificando corretamente, em média, 89% dos dados e em Pernambuco foi de 0,0017, classificando corretamente, em média, 97% dos dados.

A análise do banco de dados revelou percentual significativo de cardiopatias e diabetes (média de 51% e 40%, respectivamente) presentes em pacientes com quadro de síndrome respiratória aguda grave, independente da etiologia, nos três níveis considerados (Figura 1). Esses resultados indicam reprodutibilidade dos dados do Ministério da Saúde.

Essas duas comorbidades têm sido descritas como prevalentes em casos de SRAG por COVID-19, impactando de forma significativa no risco de morte de pacientes (Zhou et al., 2020; Sepandi et al., 2020). Os efeitos das comorbidades sobre o prognóstico da COVID-19 bem como de outras doenças respiratórias infecciosas são semelhantes (Sepandi et al., 2020). Doença cardiovascular tem sido associada com eventos cardíacos agudos e mal prognósticos em infecções por influenza e outras infecções respiratórias virais (Corrales-Medina et al., 2013; Udell et al., 2013). A mortalidade de pacientes com COVID-19 tem se demonstrado ser significativamente maior em pacientes com diabetes, os quais também apresentam maior chance de adquirir infecções secundárias (Sepandi et al., 2020).

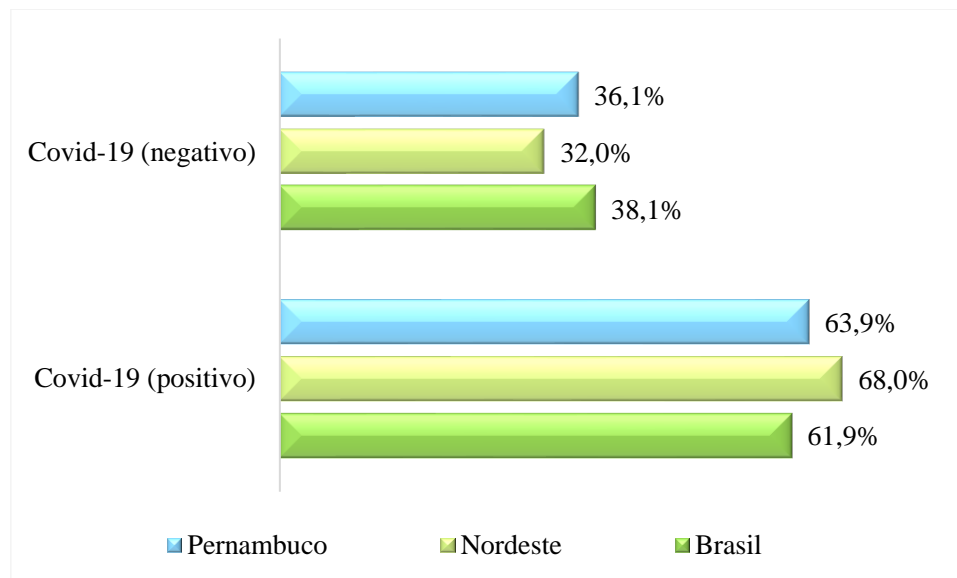
Figura 1. Comorbidades presentes em pacientes com SRAG nos três níveis territoriais – estado de Pernambuco, região Nordeste e Brasil.



Fonte: Autores, (2020).

Comparando os casos de pacientes acometidos pela SRAG e diagnosticados com COVID-19 e possuidores de cardiopatias com os pacientes nas mesmas condições, mas com resultado negativo para COVID-19 (Figura 2), é possível observar, nos três níveis territoriais, que os pacientes cardiopatas entram em processo de agravamento da doença até chegar a SRAG com maior frequência quando acometidos com COVID-19 (64,6%) do que com outras etiologias (35,4%).

Figura 2. Evolução para SRAG em pacientes cardiopatas com e sem COVID-19, nos três níveis territoriais – estado de Pernambuco, região Nordeste e Brasil.



Fonte: Autores, (2020).

Estudos anteriores apontam que o aumento da demanda metabólica e a atividade pro-coagulante ocasionada pelo vírus são provavelmente os responsáveis pelo aumento dos riscos em paciente com DCV (Zhou et al., 2020; Wang et al., 2020). Os resultados encontrados neste trabalho corroboram com os achados anteriores, que afirmam que as doenças cardiovasculares podem aumentar em cinco vezes a taxa de mortalidade quando comparada com pacientes sem DCV (Wu & McGoogan, 2019; Wang et al., 2020).

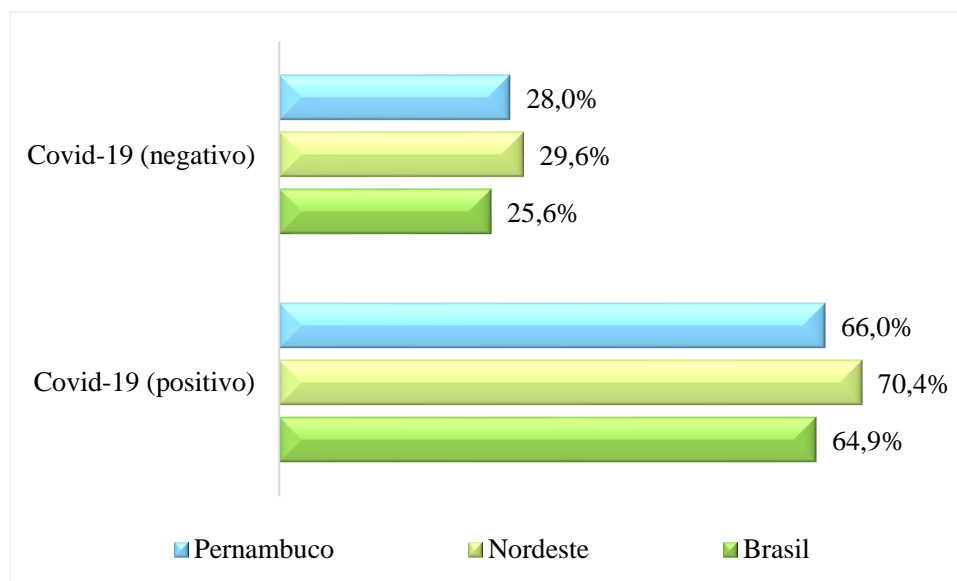
Outra comorbidade a ser considerada é a forte influência da diabetes nos casos graves de SRAG. Em todo mundo são 425 milhões de pessoas portadoras de diabetes tipo I e tipo II responsáveis por altas taxas de mortalidade (Kulcsar et al., 2019). Ambos os tipos promovem um quadro de hiperglicemia, que por mecanismos diferentes, podem, quando mal controlados, provocar quadros de neuropatia, problemas na retina, nefropatias, úlceras e um aumento no risco de infecções por enfraquecimento do sistema imunológico, tornando os portadores susceptíveis a uma gama de doenças infecciosas graves (Badawi et al., 2015).

De acordo com Badawi et al.(2015) nos períodos de aumento dos casos de influenza os riscos dos diabéticos desenvolverem formas mais graves da doença é seis vezes maior que pessoas não diabéticas. O risco de hospitalização por quadros de pneumonia é quatro vezes maior, sendo a mortalidade triplicada nesses casos. Estes autores também apontam que a

diabetes possui características semelhantes com doenças infecciosas como a liberação de mediadores inflamatórios, disfunção endotelial e enfraquecimento de resposta imune inata.

Neste trabalho encontramos aumento significativo no número de diabéticos que entraram no quadro de SRAG (67,1%) em relação aos indivíduos com outras comorbidades (27,7%) (Figura 3), este fato se apresenta mais evidente quando o quadro é causado por COVID-19.

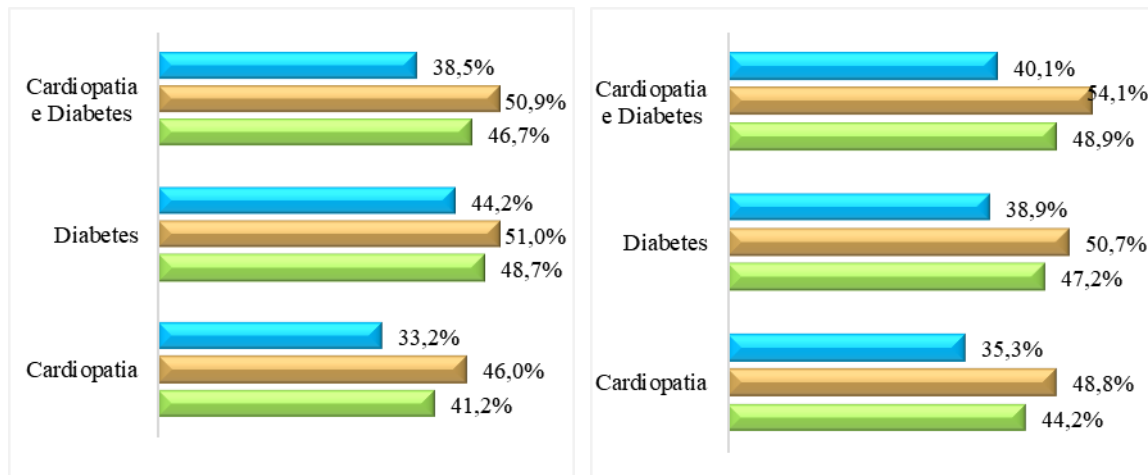
Figura 3. Evolução para SRAG em pacientes diabéticos com e sem COVID-19, nos três níveis territoriais – estado de Pernambuco, região Nordeste e Brasil.



Fonte: Autores, (2020).

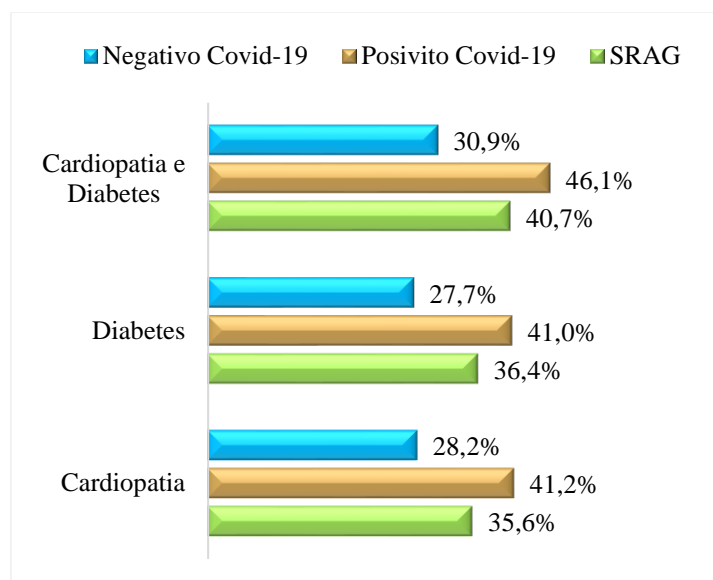
A análise das informações do banco de dados do Ministério da Saúde comparando-se os achados de pacientes acometidos por SRAG causados por COVID-19 ou por outras etiologias revelou acréscimo no percentual de letalidade entre pacientes com as duas comorbidades isoladas ou em associação (Figura 4). A taxa de letalidade média encontrada nos três territórios analisados nesse estudo para pacientes com COVID-19 e diabetes foi de 47,6% e de 45,3% para pacientes cardíacos. Quando ambas comorbidades estavam presentes, a taxa média de letalidade subiu para 50,33%.

Figura 4. Percentual de letalidade de pacientes com SRAG e comorbidades nos três níveis territoriais.



(A) Pernambuco

(B) Nordeste



(C) Brasil

Fonte: Autores, (2020).

Pacientes com COVID-19, que evoluem para SRAG, com maior frequência, apresentam risco de mortalidade acrescida por uma hiperglicemia não controlada, e que esta hiperglicemia esteja associada com risco maior de desencadear uso de ventilação mecânica e morte, quando comparado com pacientes normoglicêmicos (Lippi et al., 2020). Em 2009, estudo de casos de SRAG provocados pelo H1N1 revelou que o diabetes triplicou o risco de hospitalização e quadruplicou o risco de admissão em unidades de terapia intensiva (Palaiodimos et al., 2020).

4. Considerações Finais

O presente estudo revelou duas comorbidades, diabetes e cardiopatia, como variáveis significativas para o aumento do risco no processo de SRAG em pacientes com COVID-19, o que corrobora com estudos em outros países que apontam achados semelhantes. A presença de ambas comorbidades no mesmo paciente foi associada com aumento expressivo no número de casos e na letalidade nos três territórios analisados nesse estudo.

Os resultados apresentados aqui são relevantes para elaboração de medidas de saúde pública voltadas a identificar de forma mais eficiente pacientes de maior risco e desenvolver tratamentos precoces e mais direcionados, reduzindo a mortalidade nesses casos. Ao mesmo tempo, esses dados apontam a necessidade de melhor elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da COVID-19 e suas interações com outras comorbidades presentes nas pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2.

Referências

- Abdel-Ghafar, A. N., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Hayden, F. G., Nguyen, D. H., de Jong, M. D., Naghdaliyev, A., Peiris, J. S., Shindo, N., Soeroso, S., & Uyeki, T. M. (2008). Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *The New England journal of medicine*, 358(3), 261–273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0707279>.
- Badawi, A., Sayegh, S., Sallam, M., Sadoun, E., Al-Thani, M., Alam, M. W. and Arora, P. (2015) The global relationship between the prevalence of diabetes mellitus and incidence of tuberculosis: 2000-2012. *Global Journal of Health Science* 7. 37557. 10.5539/gjhs.v7n2p183.
- Breiman L., Friedman J. H., Olshen R. A., & Stone C. J. (1983). *Classification and Regression Trees*. Wadsworth, Belmont, Ca.
- Clark L. A., & Pregibon D. (1992). *Tree-based models*. In J. M. Chambers & T. J. Hastie, editors, *Statistical Models in S*, chapter 9. Wadsworth and Brooks/Cole, Pacific Grove, Ca.
- Corrales-Medina, V. F., Musher, D. M., Shachkina, S., & Chirinos, J. A. (2013). Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet (London, England)*, 381(9865), 496–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5).

Ison, GM. MD, MSc. Respiratory Viral Infections. SAM. [The original English language work has been published by Decker Intellectual Properties INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2015 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved.]

Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E. and Frieman, M. B. (2019) Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.

LeBlanc, M., & Crowley, J. (1992). Relative Risk Trees for Censored Survival Data. *Biometrics*, 48(2), 411-425. doi:10.2307/2532300.

Lee N, Hui D, Wu A, Chan P., Cameron P., Joynt G. M., Ahuja, A., Yung, M. Y., Leung C.B., To K.F., Lui S.F., Szeto C.C., Chung S., Sung J. J.Y. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 348, 1986-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>.

Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry B. M. (2020). Response to: Is newly diagnosed diabetes a stronger risk factor than pre-existing diabetes for COVID-19 severity? *Journal of Diabetes*. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13127>.

Organization WH (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Recuperado de <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Acesso em: 12 de novembro de 2020.

Palaiodimos, L., Chamorro-Pareja, N., Karamanis, D., Li, W., Zavras, P. D., Chang, K. M., Mathias, P., Kokkinidis, D. G. (2020). Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens)*. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.20113811>

Poutanen, S. M., Low, D. E., Henry, B., Finkelstein S., Rose, D., Green, K., Tellier, R., Draker, R., Adachi, D., Ayers, M., Chan, A. K., Skowronski, D. M., Salit, I., Simor, A. E., Slutsky, A. S., Doyle, P. W., Krajden, M., Petric, M., Brunham, R. C., McGeer, A. J. (2003).

Identification of Severe Acute Respiratory Syndrome in Canada. *New England Journal of Medicine*. 348, 1995-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030634>.

Ribeiro, I. G., & Sanchez, M. N. (2020). Avaliação do sistema de vigilância da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com ênfase em influenza, no Brasil, 2014 a 2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(3), e2020066. Epub 12 de junho de 2020. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000300013>.

Sepandi M., Taghdir M., Alimohamadi, A. S., Hosamirudsari H. (2020). Factors Associated with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 49(7), 1211-1221. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3574>.

Therneau, T. M., & Atkinson, E. J. (1997). *An introduction to recursive partitioning using the rpart routines*. Division of Biostatistics 61, Mayo Clinic.

Tsang, K. W., Ho, P. L., Ooi, G. C., Yee, W. K., Wang, T., Chan-Yeung, M., Lam, W. K., Seto, W. H., Yam, L. Y., Cheung, T. M., Wong, P. C., Lam, B., Ip, M. S., Chan, J., Yuen, K. Y., & Lai, K. N. (2003). A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New England journal of medicine*, 348(20), 1977–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030666>.

Udell, J. A., Zawi, R., Bhatt, D. L., Keshtkar-Jahromi, M., Gaughran, F., Phrommintikul, A., Ciszewski, A., Vakili, H., Hoffman, E. B., Farkouh, M. E., & Cannon, C. P. (2013). Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *JAMA*, 310(16), 1711–1720. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279206>.

Wang D., Hu B., Hu C., Zhu, F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng, Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Wu, Z., McGoogan, J. M. (2019). 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*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Yang, Y., Chen, X. F. D., Chen, Y., Xie, H., Xie, C., Ying, L. (2020). The influence of hypoglycemia and hyperglycemia on the adverse outcome of COVID-19 combined with diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022587>.

Zhao, Z., Zhang, F., Xu, M., Huang, K., Zhong, W., Cai, W., Yin, Z., Huang, S., Deng, Z., Wei, M., Xiong, J., & Hawkey, P. M. (2003). Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of medical microbiology*, 52(Pt 8), 715–720. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05320-0>.

Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, Xie, Z. H., Chan, K. H., Li, P. H., Tan, S. Y., Chang, Q., Xie, J. P., Liu, X. Q., Xu, J., Li, D. X., Yuen, K. Y., Peiris, & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet (London, England)*, 362(9393), 1353–1358. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14630-2).

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Dâmocles Aurélio Nascimento da Silva Alves – 15%

Gabriela Isabel Limoeiro Alves Nascimento – 14%

Elisângela Ramos Castanha – 14%

José Elizângelo Lopes Luna – 6%

Eryka Fernanda Miranda Sobral – 6%

Wanderberg Alves Brandão – 6%

Keila Aparecida Moreira – 6%

Josiete da Silva Mendes – 6%

Moacyr Cunha Filho – 6%

Dherfferson Montini Barros – 6%

Rosângela Estevão Alves Falcão – 15%