

# O comportamento dos sinais vitais nos primeiros dias da hospitalização está associado aos desfechos clínicos em pacientes com COVID-19? Um estudo retrospectivo

*Is the behavior of vital signs in the first days of hospitalization associated with clinical outcomes in patients with COVID-19? A retrospective study*

Viviane Castello-Simões<sup>1</sup> ; Mariana Brasil da Cunha Martino Pereira<sup>1</sup> ; Adriano Petrolini Mateus<sup>1</sup> ; Naiara Tais Leonardi<sup>1</sup> ; Cássia da Luz Goulart<sup>1</sup> ; Débora Mayumi de Oliveira Kawakami<sup>1</sup> ; Nayara Cristina Romão Cruz<sup>1</sup> , Nikolly Struzziato Duarte<sup>1</sup> ; Audrey Borghi-Silva<sup>1</sup> ; Renata Gonçalves Mendes<sup>1\*</sup> 

## Resumo

**Introdução:** A trajetória dos sinais vitais, principalmente no início da hospitalização, pode resultar em respostas sobre desfechos clínicos. **Objetivo:** Avaliar o comportamento dos sinais vitais/variáveis derivadas e da variabilidade da pressão arterial (VPA) durante a fase precoce de hospitalização por COVID-19 e sua associação com desfechos clínicos, além de identificar o ponto de corte dos sinais vitais/variáveis derivadas para prever desfechos clínicos. **Métodos:** Análise retrospectiva de 100 pacientes hospitalizados por COVID-19, alocados em: grupo desfechos negativos (GD-; n=56) e grupo desfecho positivo (GD+; n=44). Sinais vitais [frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica e média (PAM), temperatura, frequência respiratória (FR) e saturação periférica de oxigênio]/variáveis derivadas [pressão de pulso (PP) e duplo produto (DP)] e VPA foram avaliadas nos primeiros cinco dias de hospitalização. Curvas ROC foram utilizadas para identificar pontos de corte na predição dos desfechos clínicos. **Resultados:** Comparado ao 1.º dia de internação, o GD+ apresentou redução na PP no 3.º e 5.º dias, FR a partir do 3.º dia, DP a partir do 4.º dia e PAS no 5.º dia (p<0,05). Adicionalmente, o GD+ apresentou menor PP no 2.º e 4.º dias, menor FR no 4.º dia e menor VPA (PAS e PAM) em relação ao GD- (p<0,05). A curva ROC foi capaz de prever desfechos negativos quando PP ≥ 40 mmHg no 5.º dia de internação (AUC: 0,63; p=0,02). **Conclusão:** Pacientes com desfecho clínico positivo apresentaram melhor comportamento dos sinais vitais/variáveis derivadas e da VPA na fase precoce de hospitalização. Adicionalmente, PP ≥ 40 mmHg no 5º dia de hospitalização foi considerada como ponto de corte para prever desfechos negativos.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Sinais Vitais; Pressão Arterial; Pacientes Internados.

## Abstract

**Background:** The trajectory of vital signs, especially at the beginning of hospitalization, can result in answers about clinical outcomes. **Aim:** To evaluate the behavior of vital signs/derived variables and blood pressure variability (BPV) during the early phase of hospitalization for COVID-19 and its association with clinical outcomes, in addition to identify the cut-off point for these vital signs/derived variables to predict clinical outcomes. **Methods:** Retrospective analysis of 100 patients hospitalized for COVID-19, allocated into: negative outcome group (NOG; n=56) and positive outcome group (POG; n=44). Vital signs [heart rate, systolic (SBP), diastolic and mean blood pressure (MAP), temperature, respiratory rate (RR) and peripheral oxygen saturation]/derived variables [pulse pressure (PP) and double product (DP)] and VPA were assessed in the first five days of hospitalization. ROC curves were used to identify cut-off points for predicting clinical outcomes. **Results:** Compared to the 1st day of hospitalization, POG showed a reduction in PP on the 3rd and 5th days, RR from the 3rd day, DP from the 4th day and SBP on the 5th day (p<0.05). Additionally, POG presented lower PP on the 2nd and 4th days (p<0.05), lower RR on the 4th day and lower variability of SBP and MAP (p<0.05) in relation to NOP. The ROC curve was able to predict negative outcomes when PP ≥ 40 mmHg on the 5th day of hospitalization (AUC: 0.63; p=0.02). **Conclusion:** Patients with a positive clinical evolution showed better behavior of signs/derived variables and BPV in the early

<sup>1</sup>Laboratório de Fisioterapia  
Cardiopulmonar, Departamento de  
Fisioterapia, Universidade Federal de São  
Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

**Como citar:** Castello-Simões V, Pereira  
MBCM, Mateus AP, Leonardi NT, Goulart CL,  
Kawakami DMO, et al. O comportamento  
dos sinais vitais nos primeiros dias da  
hospitalização está associado aos desfechos  
clínicos em pacientes com COVID-19? Um  
estudo retrospectivo. Brazilian Journal of  
Respiratory, Cardiovascular and Critical Care  
Physiotherapy. 2024;15:e00092023. <https://doi.org/10.47066/2966-4837.2024.0002pt>

Submissão em: Dezembro 01, 2023  
Aceito em: Setembro 03, 2024

**Estudo realizado em:** Universidade Federal  
de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.  
**Aprovação ética:** CAAE:  
42877521.8.3001.8148 da Universidade  
Federal de São Carlos, nº 4.601.278.

\*Autor correspondente: Renata Gonçalves  
Mendes.  
E-mail: [renatamendes@ufscar.br](mailto:renatamendes@ufscar.br)



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) e distribuído sob a licença Creative Commons Attribution NonCommercial ShareAlike License, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que sem fins comerciais e que o trabalho original seja corretamente citado e de forma que não indique endosso ao trabalho feito. A



phase of hospitalization. Furthermore, PP  $\geq$  40 mmHg on the 5th day of hospitalization was considered as a cut-off point to predict negative results.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Vital Signs; Blood Pressure; Inpatients.

## INTRODUÇÃO

Além das manifestações respiratórias típicas da COVID-19, é evidente o impacto multissistêmico causado pela doença, o que inclui o sistema cardiovascular<sup>1</sup>. Embora a maioria dos pacientes infectados pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) apresentem sintomas leves a moderados<sup>2</sup>, algumas condições subjacentes como a presença de doenças crônicas, obesidade e outras podem exigir hospitalização devido ao maior risco de progressão para formas graves da COVID-19<sup>3</sup>.

Assim, para melhorar a compreensão da doença e obter estratégias de cuidado mais assertivas, o uso de parâmetros clínicos simples, como os sinais vitais e suas alterações à beira do leito antes da deterioração clínica, pode ser valioso com potencial de antecipar desfechos de saúde<sup>4</sup>. Comumente, a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) sistólica e diastólica (PAS e PAD), temperatura (T), frequência respiratória (FR) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) são considerados sinais essenciais no monitoramento de pacientes hospitalizados por doença aguda<sup>4</sup>.

Estudo retrospectivo de 8.770 casos confirmados de COVID-19, mostrou que alta FC e FR, bem como baixa SpO<sub>2</sub> foram identificadas como fatores de risco para mortalidade por COVID-19<sup>5</sup>. Além disso, a trajetória dos sinais vitais individuais durante os sete dias que antecederam o desfecho negativo/positivo de pacientes internados por COVID-19 foi capaz de diferenciar sua piora mais rapidamente do que em relação aos pacientes com pneumonias virais<sup>6</sup>.

Além dos sinais vitais, a variabilidade da PA (VPA) é outro método de relevância clínica e aplicabilidade no qual caracteriza as flutuações contínuas e dinâmicas que ocorrem nos níveis da PA ao longo de um período de tempo<sup>7</sup>, podendo estratificar o risco cardiovascular<sup>8</sup>. Dentre os métodos para avaliar a VPA incluem o desvio padrão, o coeficiente de variação (CV) e a variabilidade real média (VRM)<sup>9</sup>. Estudo retrospectivo mostrou que maior variabilidade diária da PAS intra-hospitalar pode prever de forma independente a síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes com COVID-19 com hipertensão<sup>10</sup>.

Do ponto de vista prognóstico, uma revisão sistemática reuniu estudos que evidenciaram que um aumento diário da VPA de 24 horas, independentemente do nível médio da PA, é um preditor do desenvolvimento, formação e evolução de danos ao coração, vasos sanguíneos e rins que promovem um risco aumentado de eventos cardiovasculares fatais e não fatais na população adulta<sup>11</sup>.

Embora os sinais vitais de pacientes hospitalizados por COVID-19 tenham ganhado destaque como potencial marcador precoce de desfecho, surpreendentemente poucas tentativas foram feitas para compreender sua associação

com os desfechos clínicos na fase precoce da hospitalização, especialmente em relação às variáveis diárias. Além disso, não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha definido um ponto de corte dos sinais vitais para prever desfechos clínicos facilmente identificáveis.

Assim, este estudo teve como objetivo avaliar os sinais vitais, as variáveis derivadas dos sinais vitais e a VPA durante a fase precoce de internação por COVID-19 e verificar sua associação com diferentes desfechos clínicos, além de identificar se há um ponto de corte para cada sinal vital/variável derivada, a fim de prever desfechos clínicos para esta população. Nossa hipótese é que pacientes com desfechos clínicos negativos estarão associados à piores comportamentos dos sinais vitais/variáveis derivadas e da VPA nos primeiros dias de internação por COVID-19. Ademais, os sinais vitais/variáveis derivadas terão boa discriminação, por meio de pontos de corte, na estratificação de risco para desfechos negativos e positivos.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo e população

Estudo retrospectivo que seguiu as recomendações do STROBE e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (nº 4.601.278; CAEE: 42877521.8.3001.8148) com anuência da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos. A triagem dos prontuários e a extração dos dados ocorreram de março de 2020 a outubro de 2021. A exigência de consentimento informado foi dispensada pela comissão de ética devido à natureza retrospectiva do estudo.

Os critérios de inclusão foram: pacientes adultos ( $\geq$  18 anos), de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19 e hospitalizados em enfermaria ou Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Os critérios de exclusão foram: pacientes transferidos de unidade externa ao referido hospital ou vice-versa, alta hospitalar a pedido ou por evasão, período de internação < cinco dias, pacientes cujos prontuários não apresentavam informações necessárias, pacientes em intubação orotraqueal (IOT) a partir dos dias analisados (1.º ao 5.º dia de internação) e aqueles em cuidados paliativos.

### Coleta dos dados

Foram coletados do prontuário eletrônico de cada paciente os dados demográficos e antropométricos, história de tabagismo e doenças autorrelatadas, medicamentos anti-hipertensivos em uso, dados clínicos de admissão, como principais sintomas, sinais vitais, valores



de exames laboratoriais, tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos para a COVID-19 e dados relativos ao período de internação de cada paciente (dentre eles os desfechos clínicos). A gravidade da COVID-19 foi baseada nos sintomas clínicos, de acordo com as recomendações prévias<sup>12</sup>. A extração dos dados do prontuário foi realizada por duas pessoas treinadas previamente, com o objetivo de realizar uma extração padronizada e cuidadosa no que diz respeito aos detalhes do prontuário.

Para caracterizar desfechos clínicos negativos e positivos foram obtidas informações como data de alta hospitalar, tempo de permanência hospitalar, necessidade de IOT durante a internação e/ou data do óbito hospitalar. Os desfechos negativos foram definidos respeitando a seguinte sequência de ocorrência: 1) óbito hospitalar; 2) IOT após o 5.º dia de internação; e 3) internação prolongada, definida como tempo de internação  $\geq$  ao tempo médio de internação da amostra total<sup>13</sup>, que foi de  $7,5 \pm 2,3$  dias para nossa amostra total (n=100), e, portanto, adotamos o valor de  $\geq 7$  dias como ponto de corte. Cada paciente foi classificado em um único desfecho negativo. O desfecho positivo foi definido como: 1) alta hospitalar < que o tempo médio de internação da amostra total<sup>13</sup>, ou seja, < 7 dias.

De acordo com os desfechos clínicos durante a internação, os pacientes foram alocados em: 1) grupo desfechos negativos (GD-); e 2) grupo desfecho positivo (GD+).

### Sinais vitais, variáveis derivadas e VPA

Os seguintes sinais vitais foram obtidos do prontuário do paciente: 1) FC em bpm; 2) PAS em mmHg; 3) PAD em mmHg; 4) pressão arterial média (PAM) em mmHg, calculada através da fórmula  $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$ ; 5) T em °C; 6) FR em rpm; e 7) SpO<sub>2</sub> em %. Foram registradas três medidas diárias (manhã, tarde e noite) considerando o 1.º ao 5.º dia de internação. Em seguida, foi considerado o valor médio dos três períodos para todas as variáveis. Adicionalmente, foram calculadas as seguintes variáveis derivadas: 1) pressão de pulso (PP) em mmHg, dada pela diferença entre PAS e PAD<sup>14</sup>; e 2) duplo produto (DP) em mmHg.bpm, obtido pela multiplicação da PAS pela FC<sup>15</sup>.

Por fim, foi calculada a VPA (PAS, PAD e PAM) do 1.º ao 5.º dia de internação pelos seguintes métodos: 1) Desvio

padrão em mmHg, com distribuição dos valores em torno da média dos dias; 2) CV em %, que é o desvio padrão dividido pela média correspondente multiplicado por 100<sup>15</sup>; e 3) VRM em mmHg, sendo a média das diferenças absolutas entre leituras consecutivas de PA<sup>11,15</sup> (Figura 1).

### Análise estatística

A amostra do estudo foi de conveniência, sendo avaliados no período todos os prontuários de pacientes hospitalizados na enfermaria ou UTI devido à COVID-19 (n=482). No entanto, foram incluídos dados de n=100 pacientes, por causa dos critérios de exclusão. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SigmaPlot®, versão 14.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA, Estados Unidos). A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Os dados quantitativos são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão/erro padrão, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como frequência absoluta (%). A comparação das variáveis quantitativas entre os grupos foi realizada por meio do teste t de Student não pareado ou teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. A comparação de variáveis categóricas intergrupos foi realizada por meio do teste exato de Fisher. ANOVA two-way (pós-hoc de Tukey) foi aplicada para comparar os sinais vitais/variáveis derivadas intergrupos e intragrupos. Para todas as comparações, a probabilidade de ocorrência do erro do tipo I foi estabelecida em 5%. Curvas ROC foram utilizadas para identificar possíveis valores de corte dos sinais vitais/variáveis derivadas (FC, PAS, PAD, PAM, T, FR, PP e DP) na predição dos desfechos clínicos, e a área sob a curva (AUC) foi identificada, com os respectivos valores de sensibilidade e especificidade.

## RESULTADOS

Um total de 482 prontuários foram avaliados quanto à elegibilidade; destes, foram excluídos 382 que não atendiam aos critérios de inclusão. Por fim, a amostra foi composta por n=100 pacientes, sendo n=56 pacientes alocados para o GD- e n=44 pacientes para o GD+ (Figura 2).

A Tabela 1 mostra as características dos pacientes, gravidade da COVID-19, história de doenças autorreferidas, principais sintomas, sinais vitais/variáveis derivadas e exames laboratoriais na admissão para todos os pacientes

Dias	Período de obtenção	Valor considerado	Sinais vitais obtidos	Variáveis derivadas	VPA
1.º, 2.º, 3.º, 4.º e 5.º	Manhã Tarde Noite	Média	FC, PAS, PAD, PAM, T, FR e SpO <sub>2</sub>	PP e DP	Desvio padrão, CV e VRM

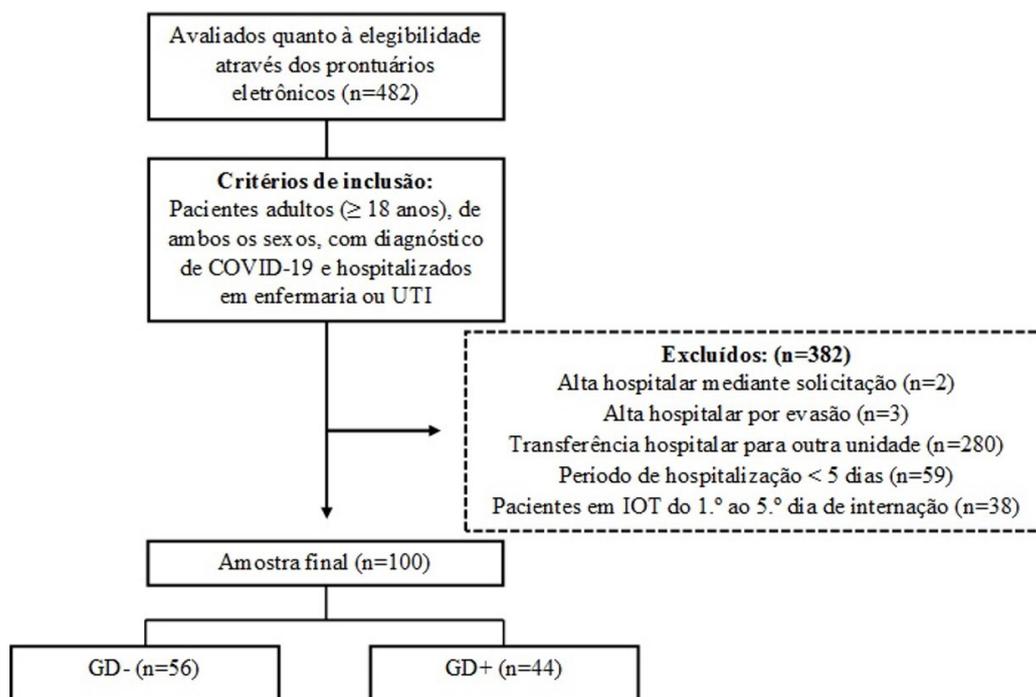
**Figura 1.** Resumo da avaliação dos sinais vitais, variáveis derivadas e variabilidade da pressão arterial (VPA). FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; T: temperatura; FR: frequência respiratória; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; PP: pressão de pulso; DP: produto duplo; CV: coeficiente de variação; VRM: variabilidade real média.



**Tabela 1.** Características dos pacientes, gravidade da COVID-19, história de doenças autorrelatadas, principais sintomas, sinais vitais/variáveis derivadas e exames laboratoriais na admissão hospitalar de todos os pacientes e por desfecho clínico.

	Total (n=100)	GD-(n=56)	GD+ (n=44)	Valor de p
Idade, anos	54 ± 15	58 ± 15	49 ± 15	<0,01*
Sexo masculino, n (%)	50 (50)	31 (55)	19 (43)	0,31
Tabagismo (ex/atual), n (%)	16 (16)/ 3 (3)	11 (20)/3 (5)	5 (11)/ 0	0,28/0,25
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	29,6 ± 5,7	29,9 ± 5,7	29,2 ± 6,0	0,68
<b>Gravidade da COVID-19</b>				
Moderada/Severa	28 (28)/ 72 (72)	17 (30)/ 39 (70)	11 (25)/ 33 (75)	0,65
<b>Doenças autorrelatadas, n (%)</b>				
Hipertensão	40 (40)	27 (48)	13 (29)	0,06
Diabetes mellitus	29 (29)	20 (36)	9 (20)	0,12
Doença arterial coronariana	8 (8)	5 (9)	3 (7)	1,00
DPOC	5 (5)	3 (5)	2 (4,5)	1,00
Doença renal crônica	5 (5)	4 (7)	1 (2)	0,38
<b>Principais sintomas, n (%)</b>				
Dispneia	72 (72)	39 (70)	33 (75)	0,65
Tosse	53 (53)	31 (55)	22 (50)	0,68
Febre	38 (38)	18 (32)	20 (45)	0,21
Mialgia	17 (17)	8 (14)	9 (20)	0,43
Cefaléia	14 (14)	7 (12,5)	7 (16)	0,77
Diarréia	12 (12)	8 (14)	4 (9)	0,54
Náusea ou vômito	8 (8)	6 (11)	2 (4,5)	0,46
Odinofagia	7 (7)	5 (9)	2 (4,5)	0,46
<b>Sinais vitais/variáveis derivadas</b>				
FC, bpm	86,3 ± 14,7	85,2 ± 15,0	87,7 ± 14,5	0,42
PAS, mmHg	128,1 ± 16,3	128,0 ± 17,5	128,6 ± 14,6	0,77
PAD, mmHg	78,6 ± 12,1	76,0 ± 11,2	80,5 ± 13,1	0,17
PAM, mmHg	90,8 ± 17,2	88,2 ± 17,9	94,1 ± 2,5	0,10
T, °C	36,5 ± 0,7	36,6 ± 0,7	36,5 ± 0,7	0,60
FR, rpm	20,8 ± 4,7	20,3 ± 3,9	21,4 ± 5,5	0,24
SpO <sub>2</sub> , %	93,9 ± 2,4	93,9 ± 2,5	93,9 ± 2,2	0,90
PP, mmHg	55,7 ± 18,6	57,8 ± 20,3	52,8 ± 15,8	0,19
DP, mmHg.bpm	11064 ± 2275	10874 ± 2348	11304 ± 2183	0,36
<b>Exames laboratoriais</b>				
Glóbulos vermelhos, milhões/mm <sup>3</sup>	4,6 ± 0,7	4,6 ± 0,7	4,6 ± 0,8	0,91
Hemoglobina, g/dL	13,6 ± 2,2	13,6 ± 2,2	13,5 ± 2,3	0,91
Hematócrito, %	40,8 ± 6,6	40,9 ± 6,6	40,7 ± 6,8	0,90
Leucócitos, cells/mm <sup>3</sup>	10260 ± 8386	9993 ± 4773	10600 ± 11542	0,75
Linfócitos, cells/mm <sup>3</sup>	1,192 ± 1167	1385 ± 1440	925 ± 540	0,10
Neutrófilos, cells/mm <sup>3</sup>	4574 ± 2129	4983 ± 2055	4053 ± 2204	0,28
Plaquetas, k/μl	212 ± 80	214 ± 89	208 ± 68	0,77
PCR, mg/dL	1,4 ± 1,2	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,1	0,96
D-dímero, ng/mL	2600 ± 4500	2200 ± 3800	3500 ± 5700	0,43
Creatinina, mg/dL	0,9 ± 0,8	0,9 ± 0,9	0,8 ± 0,4	0,35
Uréia, mg/dL	39,2 ± 21,9	42,8 ± 24,8	34,5 ± 16,8	0,10
Sódio, mEq/L	133,9 ± 13,4	134,8 ± 3,8	132,8 ± 19,8	0,52
Potássio, mEq/L	3,9 ± 0,6	3,9 ± 0,6	3,8 ± 0,5	0,36
pH	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,92
PaO <sub>2</sub> , mmHg	71,0 ± 26,6	70,8 ± 26,6	71,3 ± 27,0	0,93
PCO <sub>2</sub> , mmHg	38,5 ± 7,3	38,7 ± 8,4	38,3 ± 5,5	0,82
HCO <sub>3</sub> , mEq/L	26,4 ± 3,8	26,4 ± 3,9	26,4 ± 3,6	0,98
BE, mEq/L	2,3 ± 3,5	2,3 ± 3,6	2,3 ± 3,6	0,94
SaO <sub>2</sub> , %	89,2 ± 13,7	88,2 ± 15,1	90,5 ± 11,9	0,49
Lactato, mmol/L	2,2 ± 2,1	1,9 ± 2,3	2,5 ± 2,7	0,41

Dados expressos como média ± DP ou valores absolutos (porcentagem). GD-: grupo desfecho negativo; GD+: grupo desfecho positivo; n: número de pacientes. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; T: temperatura; FR: frequência respiratória; SpO<sub>2</sub>: saturação periférica de oxigênio; PP: pressão de pulso; DP: produto duplo; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PCR: proteína C-reativa; pH: potencial de hidrogênio; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; PCO<sub>2</sub>: pressão parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sódio; BE: excesso de base; SaO<sub>2</sub>: saturação arterial de oxigênio. \*Diferença significativa entre o GD+ e GD- (p<0,05). Aplicado teste t de Student não pareado ou teste exato de Fisher.



**Figura 2.** Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo. UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IOT: intubação orotraqueal; GD-: grupo desfechos negativos; GD+: grupo desfecho positivo.

e por desfecho clínico. Os grupos foram semelhantes, exceto para idade, sendo que o GD- apresentou idade maior em relação ao GD+ ( $58 \pm 15$  vs.  $49 \pm 15$  anos;  $p < 0,01$ ).

Os grupos apresentaram semelhança quanto ao uso de anti-hipertensivos e tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos para a COVID-19 ( $p > 0,05$ ). Por outro lado, o GD- apresentou um tempo de permanência hospitalar maior em relação ao GD+, o que já era esperado ( $8,9 \pm 2,1$  vs.  $5,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), sendo este o desfecho negativo mais presente (50%) (Tabela 2).

Apenas o GD+ apresentou redução significativa em relação ao 1.º dia de internação nas seguintes variáveis: PP no 3.º e 5.º dias, FR a partir do 3.º dia, DP a partir do 4.º dia e PAS no 5.º dia ( $p < 0,05$ ). Além disso, o GD+ apresentou menor valor de PP no 2.º e 4.º dias de internação e menor FR no 4.º dia em comparação ao GD- ( $p < 0,05$ ) (Figura 3).

Quanto a VPA, o GD- apresentou um desvio padrão maior da variabilidade da PAS e PAM em relação ao GD+ ( $10,0 \pm 5,1$  vs.  $7,7 \pm 3,6$ ;  $p = 0,03$  e  $8,1 \pm 4,8$  vs.  $7,0 \pm 6,1$ ;  $p = 0,04$ , respectivamente) (Tabela 3).

As análises das curvas ROC, revelaram um valor de corte para a PP no 5.º dia de internação, sendo  $\geq 40$  mmHg para prever desfechos negativos, com sensibilidade de 83% e especificidade de 69% [AUC: 0,63 (0,52-0,74);  $p = 0,02$ ] (Figura 4).

## DISCUSSÃO

Este estudo investigou retrospectivamente o comportamento dos sinais vitais/variáveis derivadas e

da VPA de pacientes com COVID-19 na fase precoce de internação e sua associação com diferentes desfechos clínicos; além disso, buscou identificar um valor de corte dos sinais vitais/variáveis derivadas afim de diferenciar desfechos clínicos para essa população. Os principais achados do estudo foram: 1) Redução significativa da PP, FR, DP e PAS considerando o 1.º dia de internação conforme descrito: PP no 3.º e 5.º dias, FR a partir do 3.º dia, DP a partir do 4.º dia e PAS no 5.º dia somente para o GD+. Além disso, esse grupo apresentou menor PP no 2.º e 4.º dia de internação e menor FR no 4.º dia em comparação ao GD-; 2) o GD- apresentou um desvio padrão maior da variabilidade da PAS e da PAM com a evolução dos dias; e 3) foi identificado um ponto de corte para  $PP \geq 40$  mmHg, capaz de discriminar pacientes com desfechos negativos no 5º dia de internação.

Ao observarmos os sinais vitais/variáveis derivadas na admissão hospitalar, verificamos que nossa amostra apresentou valores elevados de FR, PP e DP<sup>14,16,17</sup> ( $20,8 \pm 4,7$ ,  $55,7 \pm 18,6$  e  $11.064 \pm 2.275$ , respectivamente), independentemente do desfecho clínico. A elevação da FR presente em nossa amostra pode ser uma condição consistente com o comprometimento e dano no sistema respiratório nos primeiros dias da COVID-19<sup>18</sup>. Valores aumentados da PP (superior a 40 mmHg)<sup>19</sup> e do DP ( $> 6000$  mmHg.bpm)<sup>17</sup>, sugerem um prejuízo as propriedades elásticas da parede arterial e ao volume cardíaco<sup>20</sup> e aumento da carga de trabalho cardíaca<sup>17</sup> respectivamente, em consequência da doença.

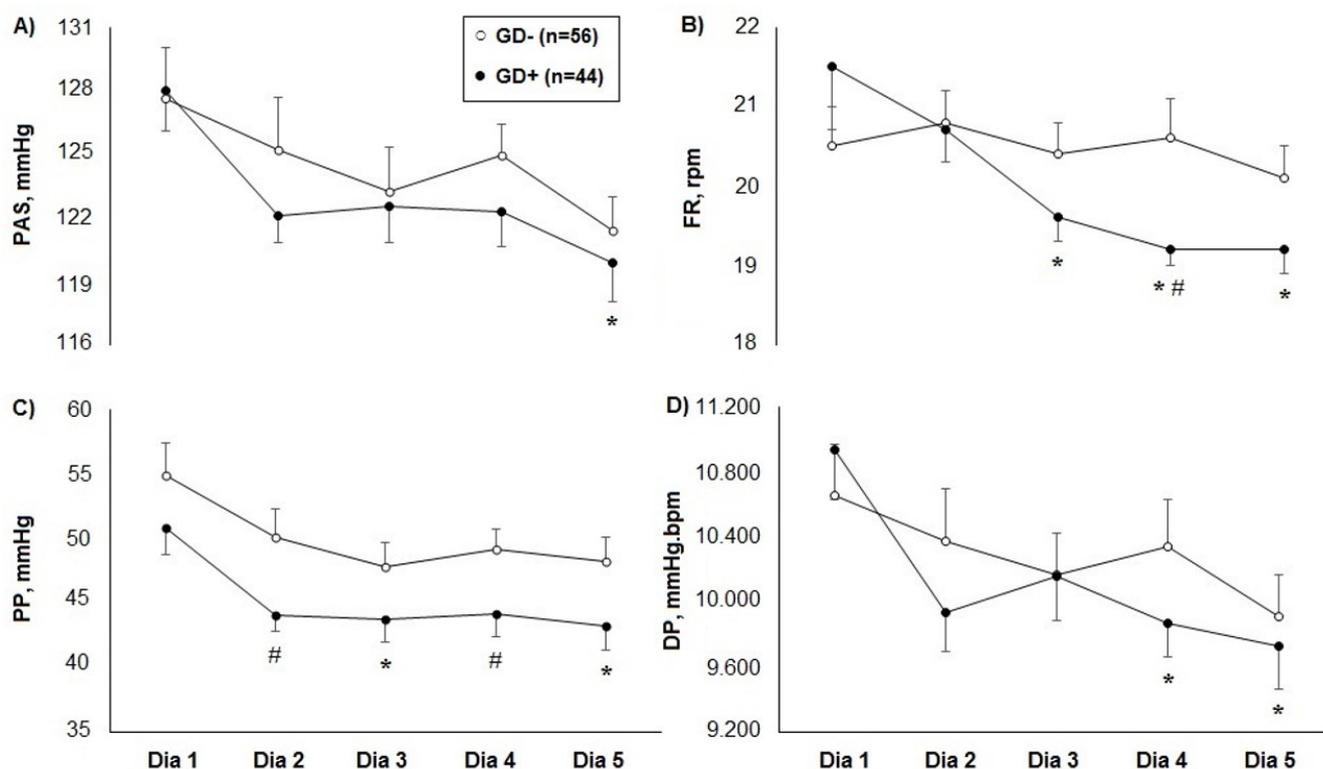
Ainda em relação aos dados da admissão hospitalar, os resultados dos exames laboratoriais mostraram que



**Tabela 2.** Uso de medicamentos anti-hipertensivos, tratamento farmacológico e não-farmacológico para a COVID-19 e desfechos clínicos durante a hospitalização de todos os pacientes e por desfecho clínico.

	Total (n=100)	GD-(n=56)	GD+ (n=44)	Valor de p
<b>Uso de hipertensivos, n (%)</b>				
Betabloqueadores	8 (8)	6 (11)	2 (4,5)	0,46
Inibidores da ECA	11 (11)	7 (12,5)	4 (9)	0,75
Bloqueadores do canal de cálcio	9 (9)	6 (11)	3 (7)	0,72
ARA II	12 (12)	8 (14)	4 (9)	0,54
Diuréticos	5 (5)	2 (4)	3 (7)	0,65
<b>Tratamento para a COVID-19, n (%)</b>				
Antivirais	7 (7)	5 (9)	2 (4,5)	0,46
Antibióticos	28 (28)	18 (32)	10 (23)	0,37
Antitrombóticos	81 (81)	45 (80)	36 (82)	1,00
Glicocorticóides	66 (66)	36 (64)	30 (68)	0,83
Benzamidas	69 (69)	38 (68)	31 (70)	0,83
AINEs	85 (85)	45 (80)	40 (91)	0,16
Suplementação de oxigênio	76 (76)	43 (77)	33 (75)	1,00
Ventilação não-invasiva	3 (3)	2 (4)	1 (2)	1,00
<b>Desfechos clínicos, n (%)</b>				
Óbitos hospitalares	5 (5)	5 (9)	-	-
IOT após 5,º dia de hospitalização	1 (1)	1 (2)	-	-
Permanência hospitalar prolongada (≥ 7 dias)	50 (50)	50 (89)	-	-
Alta hospitalar < 7 dias	44 (44)	-	44 (100)	-

Dados expressos em valores absolutos (porcentagem). GD-: grupo desfecho negativo; GD+: grupo desfecho positivo; n: número de pacientes; ECA: enzima conversora de angiotensina; ARA II: antagonistas dos receptores da angiotensina II; AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; -: não aplicável; IOT: intubação orotraqueal. Aplicado teste exato de Fisher.



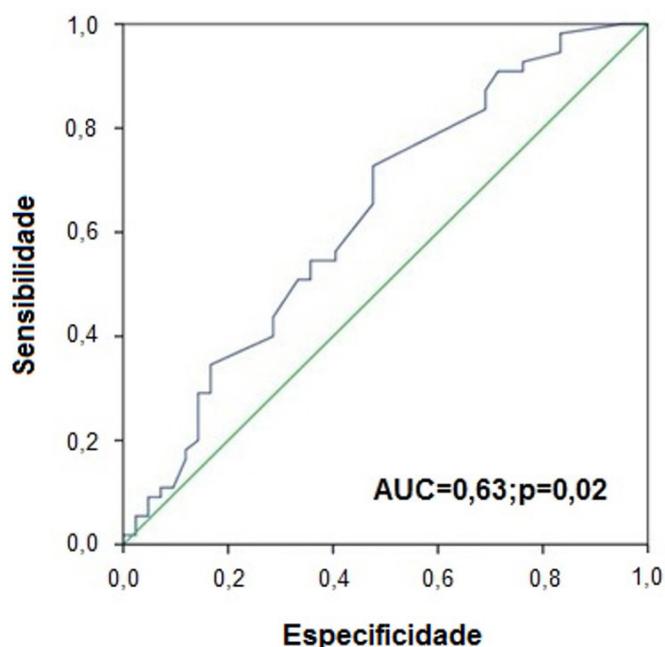
**Figura 3.** Ilustração do comportamento dos sinais vitais (PAS e FR) e variáveis derivadas (PP e DP) do 1.º ao 5.º dia de internação do GD- (grupo desfecho negativo) e GD+ (grupo desfecho positivo). Dados expressos como média ± SE. A) PAS: pressão arterial sistólica; B) FR: frequência respiratória; C) PP: pressão de pulso, obtida pela diferença entre PAS e pressão arterial diastólica; D) DP: duplo produto, obtido pela multiplicação da PAS pela frequência cardíaca. \*Diferença significativa em comparação ao Dia 1 ( $p < 0,05$ ). #Diferença significativa entre o GD- e GD+ no mesmo dia ( $p < 0,05$ ).



**Tabela 3.** Variabilidade da pressão arterial de todos os pacientes e por desfecho clínico.

	Total (n=100)	GD- (n=56)	GD+ (n=44)	Valor de p	Diferença das médias (95% IC)
<b>PAS, mmHg</b>					
Desvio padrão, mmHg	9,1 ± 4,6	10,1 ± 5,1	7,8 ± 3,6	0,03*	-2,3 (-4,1; -0,5)
CV, %	7,2 ± 3,6	8,0 ± 3,8	6,3 ± 2,9	0,06	-1,7 (-3,2; -0,3)
VRM, mmHg	11,9 ± 9,7	10,8 ± 6,7	13,2 ± 12,5	0,96	2,4 (-1,5; 6,3)
<b>PAD, mmHg</b>					
Desvio padrão, mmHg	6,2 ± 2,9	6,4 ± 2,8	5,9 ± 3,1	0,30	-0,5 (-1,6; 0,6)
CV, %	8,4 ± 3,9	8,6 ± 3,8	7,8 ± 4,3	0,29	-0,8 (-2,5; 0,9)
VRM, mmHg	8,7 ± 6,5	8,2 ± 5,4	9,4 ± 7,7	0,75	1,2 (-1,4; 3,9)
<b>PAM, mmHg</b>					
Desvio padrão, mmHg	7,6 ± 5,5	8,2 ± 4,9	7,0 ± 6,1	0,04*	-1,2 (-3,3; 1,0)
CV, %	7,8 ± 3,8	9,2 ± 5,6	8,3 ± 8,6	0,13	-0,9 (-3,8; 2,1)
VRM, mmHg	9,2 ± 7,6	8,7 ± 5,8	10,0 ± 9,3	0,92	1,3 (-1,7; 4,8)

Dados expressos como média ± DP. Diferença das médias (95% de intervalo de confiança - IC). GD-: grupo desfecho negativo; GD+: grupo desfecho positivo; n: número de pacientes; PAS: pressão arterial sistólica; CV: coeficiente de variação; VRM: variabilidade real média; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média. \*Diferença significativa entre o GD+ e GD- (p<0,05). Aplicado teste U de Mann-Whitney.



**Figura 4.** Curva ROC. Valor preditivo da pressão de pulso (PP) no 5.º dia de hospitalização por COVID-19 para discriminar desfechos negativos.

a amostra total apresentou valores elevados de proteína C-reativa (PCR) e D-dímero (1,4 ± 1,2 mg/dL e 2.600 ± 4.500 ng/mL, respectivamente), além de baixos níveis de pressão parcial de oxigênio e saturação de oxigênio arterial obtidas através da gasometria arterial (71,0 ± 26,6 mmHg e 89,2 ± 13,7%, respectivamente). A elevação moderada do PCR, ou seja, > 1 mg/dL, demonstra inflamação sistêmica

inflamatória em curso<sup>21</sup>, e conforme demonstrado em estudo prévio, níveis entre 1-3 mg/dL são considerados de risco moderado para o desenvolvimento de doença cardiovascular<sup>22</sup>. Com respeito ao valor elevado de D-dímero, dados prévios revelaram que concentração superior a 2.590 ng/mL em pacientes hospitalizados por COVID-19 poderia prever o risco de embolia pulmonar<sup>23</sup>; além disso, um nível > 2,14 mg/L, ou seja, > 2.140 ng/mL pode identificar pacientes com COVID-19 com maior risco de mortalidade hospitalar<sup>24</sup>. No presente estudo, não observamos associação entre desfechos negativos e concentração de PCR e D-dímero (dados não mostrados). No que se refere aos baixos níveis de pressão parcial de oxigênio e saturação arterial de oxigênio, ou seja, < 80 mmHg e < 95%<sup>25</sup> respectivamente, um possível mecanismo fisiopatológico tem sido a hipótese da baixa elastância e alta complacência pulmonar, baixa ventilação perfusão e baixo recrutamento pulmonar como consequência da inflamação sistêmica devido ao SARS-CoV-2<sup>26</sup>; esse resultado explica a necessidade de suplementação de oxigênio durante a internação de 76% dos pacientes.

Nossos resultados mostraram que o tempo médio de permanência hospitalar para a amostra total foi de 7,5 ± 2,3 dias, conforme já mencionado; esse período foi menor que o observado no estudo de Gu et al., realizado na China em que os autores encontraram uma média de 17 dias de permanência hospitalar (variando de 4 a 34 dias) para os 75 pacientes internados por COVID-19<sup>13</sup>. Uma revisão sistemática mostrou diferenças entre o tempo médio de permanência hospitalar na China e



fora do país, com menor tempo médio descrito neste último [14 dias (10–19) vs. 5 dias (3–9) respectivamente]<sup>27</sup>, possivelmente devido aos diferentes critérios de admissão e alta hospitalar e distinção entre a capacidade local e pressão sobre o sistema de saúde.

No presente estudo apenas o GD+ apresentou redução significativa em relação a alguns sinais vitais/variáveis derivadas na fase precoce da internação por COVID-19. Ademais, identificamos que o GD- em comparação ao GD+ apresentou um desvio padrão maior da variabilidade da PAS e da PAM. Assim, podemos inferir que pacientes que evoluíram com desfecho clínico positivo apresentaram melhor comportamento do perfil cardiovascular (PP, DP e PAS) e demanda respiratória (FR) nos primeiros dias de hospitalização em comparação àqueles com desfechos clínicos negativos.

É importante ressaltar que quando nossa amostra foi alocada de acordo com o desfecho clínico, o GD- apresentou idade maior em relação ao GD+. A literatura mostra que durante o envelhecimento ocorrem alterações fisiológicas em todos os sistemas, refletindo diretamente nos sinais vitais<sup>28,29</sup>, e o aumento na gravidade da COVID-19 com o aumento da idade dos pacientes tem sido amplamente destacada<sup>30,31</sup>. Além da idade, pacientes do sexo masculino, fumantes, obesos e com alguma comorbidade, principalmente hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares têm maior probabilidade de evoluir para casos graves<sup>32</sup>, porém, em nosso estudo, diferentes desfechos clínicos não foram associados a essas características.

De particular interesse, os sinais vitais têm grande relevância nos resultados clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19, mas grande ênfase tem sido dada aos sinais vitais da admissão como preditores de resultados, sem abranger os dias posteriores. Além disso, até onde sabemos, nenhum estudo avaliou variáveis derivadas dos sinais vitais relacionados ao perfil cardiovascular, como PP e DP, nos desfechos clínicos durante a fase precoce da internação por COVID-19. Foi demonstrado que uma PAS elevada na admissão hospitalar por COVID-19, mas não a hipertensão, está significativamente associada ao risco de desenvolver doença grave levando à piores desfechos. No mesmo sentido, SpO<sub>2</sub> e PAD baixas e FR elevada na admissão hospitalar por COVID-19 foram observadas como sendo significativamente associadas à mortalidade hospitalar<sup>33</sup>.

Com relação à VPA, nossos resultados são semelhantes aos de Li et al.<sup>34</sup> no qual investigaram a variabilidade clínica diária da PA [3 a 47 dias (mediana de 18 dias)] e sua associação com desfechos clínicos em pacientes hospitalizados por COVID-19; os autores constataram que pacientes críticos (transferidos para outros hospitais para tratamento, internados em UTI ou que faleceram) apresentaram aumento da variabilidade da PAS e da PAD, o que foi associado à piores desfechos clínicos.

Um dos principais pontos do nosso estudo foi identificar um ponto de corte para cada sinal vital/variável

derivada, a fim de prever desfechos para os pacientes hospitalizados por COVID-19. Por meio da curva ROC, encontramos um ponto de corte para a variável PP, ou seja, uma PP  $\geq$  40 mmHg no 5º dia de internação foi preditora de resultado negativo durante a internação nesses pacientes. Neste contexto, estes resultados podem ser clinicamente úteis para refinar a capacidade de discriminar resultados desfavoráveis nessa população. A associação da PP elevada com desfechos cardiovasculares adversos é uma correlação bem documentada na literatura, além disso, o efeito dessa elevação nos desfechos clínicos e na morbidade e mortalidade geral também tem sido destacado<sup>19</sup>.

Nossos resultados tem implicações clínicas relevantes, uma vez que a análise da evolução dos sinais vitais, variáveis derivadas e VPA nessa população contribui para o alerta precoce de pacientes em deterioração. Assim, é possível utilizar essa ferramenta de cuidado na rotina hospitalar, contribuindo para a identificação de pacientes com risco aumentado para desfechos negativos, de forma a permitir intervenções precoces e suporte mais preciso.

Apesar dos aspectos positivos apresentados, o estudo apresenta algumas limitações importantes a saber. O número relativamente pequeno de pacientes de apenas um hospital em um país é a principal limitação do estudo. Uma amostra maior de pacientes hospitalizados por COVID-19 em vários centros e países permitiria expandir nossos achados. Além disso, o caráter retrospectivo do estudo apresenta menor controle sobre os sinais vitais obtidos pelos diferentes profissionais e equipamentos. Finalmente, o período de internação menor que 5 dias e a IOT de muitos pacientes que ocorreu dentro de 5 dias após a admissão hospitalar resultou na exclusão de pacientes, reduzindo assim a validade externa do estudo.

## CONCLUSÃO

Pacientes hospitalizados por COVID-19 e com desfecho clínico positivo apresentaram melhor evolução dos sinais vitais/variáveis derivadas e VPA na fase precoce de internação. Ademais, uma PP  $\geq$  40 mmHg no 5º dia de internação foi observada como ponto de corte relevante para prever desfechos negativos (óbito hospitalar, IOT após o 5.º dia de internação e internação prolongada).

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (#2021/12467-7) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (#102489/2022-0).

## CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.



## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq pelo apoio financeiro e à Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil pela anuência da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Li M, Chen S, Xiang X, Wang Q, Liu X. Effects of SARS-CoV-2 and its functional receptor ACE2 on the cardiovascular system. *Herz*. 2020;45(7):659-62. <http://doi.org/10.1007/s00059-020-04989-x>. PMID:33025029.
2. WHO: World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado em 2023 Set 1]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
3. NIH: National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. USA: NIH; 2021 [citado em 2023 Set 1]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570371/>
4. Brekke IJ, Puntervoll LH, Pedersen PB, Kellett J, Brabrand M. The value of vital sign trends in predicting and monitoring clinical deterioration: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210875. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0210875>. PMID:30645637.
5. Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Sci Rep*. 2020;10(1):21545. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-78392-1>. PMID:33298991.
6. Pimentel MAF, Redfern OC, Hatch R, Young JD, Tarassenko L, Watkinson PJ. Trajectories of vital signs in patients with COVID-19. *Resuscitation*. 2020;156:99-106. <http://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.09.002>. PMID:32918984.
7. Parati G, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, Castiglioni P, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens*. 2023;41(4):527-44. <http://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003363>. PMID:36723481.
8. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(10):643-54. <http://doi.org/10.1038/s41569-022-00690-0>. PMID:35440738.
9. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505-11. <http://doi.org/10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a>. PMID:15716690.
10. He C, Liu C, Yang J, Tan H, Ding X, Gao X, et al. Prognostic significance of day-by-day in-hospital blood pressure variability in COVID-19 patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):224-33. <http://doi.org/10.1111/jch.14437>. PMID:35293689.
11. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006895. <http://doi.org/10.1161/JAHA.117.006895>. PMID:29051214.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações para manejo de pacientes com COVI-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [citado em 2023 Set 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-para-manejo-de-pacientes-com-covid-19/view>
13. Guo A, Lu J, Tan H, Kuang Z, Luo Y, Yang T, et al. Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1):7310. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-86853-4>. PMID:33790365.
14. Homan TD, Bordes SJ, Cichowski E. Physiology, pulse pressure. In: StatPearls Publishing. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
15. Gobel FL, Norstrom LA, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*. 1978;57(3):549-56. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.57.3.549>. PMID:624164.
16. Park SB, Khattar D. Tachypnea. In: StatPearls Publishing. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
17. Katch VL, McArdle WD, Katch FI. The cardiovascular system and exercise. In: Katch VL, McArdle WD, Katch FI. *Essentials of Exercise Physiology*. USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011. p. 301-335.
18. Miller DJ, Capodilupo JV, Lastella M, Sargent C, Roach GD, Lee VH, et al. Analyzing changes in respiratory rate to predict the risk of COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243693. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0243693>. PMID:33301493.
19. Tang KS, Medeiros ED, Shah AD. Wide pulse pressure: a clinical review. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):1960-7. <http://doi.org/10.1111/jch.14051>. PMID:32986936.
20. Chou CH, Yin JH, Lin YK, Yang FC, Chu TW, Chuang YC, et al. The optimal pulse pressures for healthy adults with different ages and sexes correlate with cardiovascular health metrics. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:930443. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.930443>. PMID:36545016.
21. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C reactive protein. In: StatPearls Publishing. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
22. Johns I, Moschonas KE, Medina J, Ossei-Gerning N, Kassianos G, Halcox JP. Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 'heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study. *Open Heart*. 2018;5(2):e000849. <http://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000849>. PMID:30564373.
23. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001811. <http://doi.org/10.1183/13993003.01811-2020>. PMID:32907890.
24. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):49. <http://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>. PMID:32665858.
25. Wagstaff AJ. Oxygen therapy. In: Bersten AD, Soni N, editors. *Oh's intensive care manual*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2014. p. 327-340e3. <http://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4762-6.00028-X>.
26. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):331-3. <http://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>. PMID:32671502.
27. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford SB, Pearson CA, et al. COVID-19 length of hospital stay:



- a systematic review and data synthesis. *BMC Med.* 2020;18(1):270. <http://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>. PMID:32878619.
28. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med.* 1981;135(6):434-40. PMID:7336713.
29. Chester JG, Rudolph JL. Vital signs in older patients: age-related changes. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(5):337-43. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.009>. PMID:21450180.
30. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7). PMID:32240634.
31. Romero Starke K, Petereit-Haack G, Schubert M, Kämpf D, Schliebner A, Hegewald J, et al. The age-related risk of severe outcomes due to COVID-19 infection: a rapid review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5974. <http://doi.org/10.3390/ijerph17165974>. PMID:32824596.
32. Hu J, Wang Y. The clinical characteristics and risk factors of severe COVID-19. *Gerontology.* 2021;67(3):255-66. <http://doi.org/10.1159/000513400>. PMID:33406518.
33. Ikram AS, Pillay S. Admission vital signs as predictors of COVID-19 mortality: a retrospective cross-sectional study. *BMC Emerg Med.* 2022;22(1):68. <http://doi.org/10.1186/s12873-022-00631-7>. PMID:35488200.
34. Li FK, An DW, Guo QH, Zhang YQ, Qian JY, Hu WG, et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(9):1675-80. <http://doi.org/10.1111/jch.14338>. PMID:34331839.