

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Gislene Pace de Souza Santos

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
PROCALCITONINA, PROTEÍNA C REATIVA E COPEPTINA NA INFECÇÃO
BACTERIANA SECUNDÁRIA EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Belo Horizonte

2023

Gislene Pace de Souza Santos

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
PROCALCITONINA, PROTEÍNA C REATIVA E COPEPTINA NA INFECÇÃO
BACTERIANA SECUNDÁRIA EM PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS
EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Medicina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientadores:

Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior

Profa. Dra. Paula Frizera Vassallo

Coorientadora: Profa. Dra. Cecilia Gómez Ravetti

Belo Horizonte

2023

Santos, Gislene Pace de Souza.
SA237a Avaliação diagnóstica e prognóstica dos níveis plasmáticos de procalcitonina, proteína C reativa e copeptina na infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva [recursos eletrônicos]. / Gislene Pace de Souza Santos. - - Belo Horizonte: 2023.

90f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior; Paula Frizera Vassallo.

Coorientador (a): Cecília Gómez Ravetti.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Infecções. 3. Pró-Calcitonina. 4. Proteína C-Reativa. 5. Dissertação Acadêmica. I. Nobre Júnior, Vandack Alencar. II. Vassallo, Paula Frizera. III. Ravetti, Cecília Gómez. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.

NLM: WC 506.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **14:00** horas do dia 26 de maio de 2023, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 419ª defesa de dissertação de **GISLENE PACE DE SOUZA SANTOS**, número de registro 2021651627, graduada no curso de ENFERMAGEM, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube ao professor **VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROFA. ANDREZA WERLI ALVARENGA (UFMG)**, **PROF. SAULO FERNANDES SATURNINO (UFMG)**, **PROFA. CECILIA GÓMEZ RAVETTI – COORIENTADORA (UFMG)**, **PROFA. PAULA FRIZERA VASSALLO – ORIENTADORA (HC/UFMG)**, **PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE JÚNIOR - ORIENTADOR (UFMG)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"Avaliação diagnóstica e prognóstica dos níveis plasmáticos de procalcitonina, proteína C reativa e copeptina na infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 26 de maio de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Andreza Werli Alvarenga, Professora do Magistério Superior**, em 26/05/2023, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Gomez Ravetti, Professora do Magistério Superior**, em 29/05/2023, às 07:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior**, em 29/05/2023, às 08:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Frizera Vassallo, Médica**, em 29/05/2023, às 09:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Saulo Fernandes Saturnino, Professor do Magistério Superior**, em 07/06/2023, às 18:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2254243** e o código CRC **498D0C26**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Profa. Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitora de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretor: Profa Cristina Gonçalves Alvim

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe: Profa. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Camila Simões de Freitas (representante discente)

*A Deus, meu criador e Senhor, aquele que
me sustenta, anima, me encoraja e me ajudou
chegar até aqui,*

*Aos meus ancestrais paternos e maternos,
um povo simples, humilde, que se esforçaram
muito para sobreviver, e por todo esse esforço
eu consigo hoje alcançar essa vitória,*

*Aos meus pais, por me trazerem ao
mundo, por terem me regado de carinho,
cuidados, educado, fornecido todo tipo de
provisão e incentivos, que me estimularam a
avançar e alcançar novos desafios,*

*Aos meus irmãos, pelas ajudas, suportes e
compreensão,*

*Ao Guilherme, pelo amor, paciência,
apoio, e pelos momentos de distração e
diversão que foram tão importantes,
contribuindo para que essa fase fosse mais
leve,*

*Aos amigos em especial: Amélia e
Fabiane, primos, tias, meus irmãos em Cristo,
e demais pessoas especiais, pelas orações,
palavras de consolo e ânimo, nos momentos
que eu mais precisei,*

*A todos digo: essa conquista também é de
vocês!*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Professor Dr. Vandack Nobre, a Dra. Paula Vassallo, e a coorientadora Professora Dra. Cecília Ravetti, pelas orientações, auxílios no desenvolvimento do tema e todas as etapas da pesquisa, pela disponibilidade, apoio, paciência e principalmente pela transmissão de conhecimentos.

A Dra. Carolina Braga Resende pelo auxílio, orientação e apoio que foram de suma importância para o desenvolvimento do mestrado e alcance dessa vitória.

Aos professores Dr. Marcus Vinícius Andrade e Dr. José Renan da Cunha Melo pela contribuição no desenvolvimento da pesquisa.

Ao grupo de pesquisa Núcleo Interdisciplinar de investigação em Medicina Intensiva (NIIMI), pelos incentivos, contribuições e auxílios.

Ao Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical pela oportunidade, formação, apoio, incentivos à aprendizagem e desenvolvimento que contribuirão para a conclusão desta dissertação.

Ao Ministério da Saúde/ Secretaria de Educação Superior (MEC/SESU) pelo financiamento da pesquisa através do Edital de enfrentamento da COVID-19.

Ao CECiDa (Centro de Estudos em Estatística e Ciências de Dados do Departamento de Estatística da UFMG) em especial a Professora Dra. Ilka Reis, e as graduandas: Bruna Carmo, Klara Maia e Nathalia Silva, pelas contribuições na análise estatística desta pesquisa.

Aos alunos de iniciação científica, aos profissionais da equipe assistente do Hospital das Clínicas da UFMG, demais funcionários, os pacientes e seus responsáveis, agradeço a contribuição incondicional, sem vocês esta pesquisa não seria possível.

Aos colegas da pós-graduação, em especial a Bárbara, aos colegas de trabalho do Hospital das Clínicas (UTI do Pronto Socorro) e do Departamento de Saúde do trabalhador da UFMG pelo apoio, incentivo e contribuições.

Muito obrigada!

É necessário fazer outras perguntas, ir atrás das indagações que produzem o novo saber, observar com outros olhares através da história pessoal e coletiva, evitando a suposição de que já se têm todo conhecimento, sabedoria e certeza.

(Mario Sérgio Cortella)

RESUMO

Introdução: Infecção bacteriana secundária é a principal causa de morte nos pacientes com COVID-19 graves internados em unidade de terapia intensiva (UTI), especialmente naqueles submetidos à ventilação mecânica invasiva. Identificar essas infecções é desafiador, já que as manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem podem se sobrepor às aquelas causadas pelo SARS-CoV-2. A utilidade de biomarcadores, como a proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e a coceptina para identificação de infecção bacteriana em pacientes com COVID-19 grave não está bem estabelecida. **Objetivo:** Avaliar o papel dos níveis circulantes de PCT, PCR e coceptina na identificação de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19, internados em UTI, assim como a associação dessas moléculas com o prognóstico desses indivíduos. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo, conduzido na UTI de um hospital universitário de Belo Horizonte, MG, de abril/2020 a maio/2021. Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de COVID-19 confirmado. PCR, PCT e coceptina séricas foram dosadas à admissão (D1), no terceiro (D3) e sétimo (D7) dias de internação na UTI. Dividiu-se os pacientes em dois grupos: com e sem infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) por bactérias, cuja ocorrência foi definida pela equipe assistente. **Resultados:** Foram incluídos 86 pacientes, com idade mediana de 62 anos (45 - 71). Quarenta e seis pacientes (54%) tiveram IRAS (mediana de 7 dias após inclusão), das quais 71,7% foram confirmadas por cultura microbiológica. Noventa por cento dos pacientes apresentavam comorbidades, destacando-se hipertensão arterial sistêmica (64%), diabetes mellitus (41,9%) e obesidade (24,4%). A maioria utilizou ventilação mecânica invasiva (70,9%), vasopressores (69,8%) e realizou hemodiálise (85,9%). O subgrupo IRAS apresentou escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) significativamente mais alto do que o grupo sem IRAS nos três períodos de avaliação D1 6 (4 - 9) vs 4 (2 - 8), $p=0,007$; D3 7 (4 - 9) vs 4 (3 - 7), $p<0,003$; e D7 7 (5 - 10) vs 4 (3 - 7), $p=0,005$. Ainda que tenham sido observados níveis séricos de PCR (D7), PCT (D7) e coceptina (D3 e D7) significativamente mais elevados no subgrupo com IRAS na análise bivariada, essas diferenças não permaneceram na análise ajustada para a gravidade e presença de comorbidades. Apenas o escore SOFA mostrou-se independentemente associado à ocorrência da IRAS, no D3 = OR, 1.197; IC95% (1,033 - 1,387), $p= 0,017$; e no D7= OR, 1.261; IC95% (1,034 - 1,536), $p=0,022$). Pacientes com IRAS apresentaram maior tempo de internação na UTI (17 [10-29] vs 7,5 [3-10] dias, $p <0,001$) e no hospital (25 [12-43] vs 13 [7 - 20] dias, $p=0,001$), bem como maior mortalidade hospitalar (73,9% vs 32,5%, $p<0,001$). Os níveis séricos de coceptina foram significativamente mais elevados entre pacientes que faleceram durante a internação hospitalar, com acurácia moderada (68,5%) para este desfecho, considerando o ponto de corte de 22,0 pmol/L. **Conclusão:** As dosagens da PCT, PCR e coceptina, embora mais altas no grupo de pacientes com COVID-19 que desenvolveram IRAS, não conseguiram distinguir pacientes com e sem esta complicação, estando aparentemente mais associadas à gravidade clínica e mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Infecção relacionada à assistência à saúde. Infecção bacteriana secundária. Procalcitonina. Proteína C reativa. Copeptina.

ABSTRACT

Introduction: Secondary bacterial infection is the main cause of death in patients with severe COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU), especially in those undergoing invasive mechanical ventilation. Identifying these infections is challenging, as clinical, laboratory, and imaging manifestations can overlap with those caused by SARS-CoV-2. The usefulness of biomarkers such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and copeptin for identifying bacterial infection in patients with severe COVID-19 is not well established. **Objective:** To evaluate the role of circulating levels of PCT, CRP and copeptin in identifying secondary bacterial infection in patients with COVID-19 admitted to the ICU, as well as the association of these molecules with the prognosis of these individuals. **Methods:** Observational, prospective study conducted in the ICU of a university hospital in Belo Horizonte, MG, from April/2020 to May/2021. Adult patients (≥ 18 years old) with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included. Serum CRP, PCT and copeptin were measured on admission (D1), on the third (D3) and seventh (D7) days of ICU stay. Patients were divided into two groups: with and without healthcare-associated infection (HAI) by bacteria, whose occurrence was defined by the assistant team. **Results:** We included 86 patients, with a median age of 62 years (45 - 71). Forty-six patients (54%) had HAI (median 7 days after inclusion), of which 71,7% were confirmed by microbiological culture. Ninety percent of patients had comorbidities, with emphasis on systemic arterial hypertension (64%), diabetes mellitus (41.9%) and obesity (24.4%). Most used invasive mechanical ventilation (70.9%), vasopressors (69.8%) and underwent hemodialysis (85.9%). The HAI subgroup had a significantly higher SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment) than the group without HAI in the three evaluation periods D1 6 (4 - 9) vs 4 (2 - 8), $p=0.007$; D3 7 (4 - 9) vs 4 (3 - 7), $p<0.003$; and D7 7 (5 - 10) vs 4 (3 - 7), $p=0.005$. Even though significantly higher serum levels of CRP (D7), PCT (D7) and copeptin (D3 and D7) were observed in the subgroup with HAI in the bivariate analysis, these differences did not remain in the analysis adjusted for the severity and presence of comorbidities. Only the SOFA score was independently associated with the occurrence of HAI, on D3 = OR, 1,197; 95% CI (1.033 - 1.387), $p= 0.017$; and at D7= OR, 1.261; 95% CI (1.034 - 1.536), $p=0.022$). Patients with HAI had longer ICU stays (17 [10-29] vs 7.5 [3-10] days, $p <0.001$) and hospital stays (25 [12-43] vs 13 [7 - 20] days, $p=0.001$), as well as higher hospital mortality (73.9% vs 32.5%, $p<0.001$). Serum copeptin levels were significantly higher among patients who died during hospitalization, with moderate accuracy (68.5%) for this outcome, considering the cutoff point of 22.0 pmol/L. **Conclusion:** PCT, CRP and copeptin dosages, although higher in the group of patients with COVID-19 who developed HAI, failed to distinguish patients with and without this complication, apparently being more associated with clinical severity and mortality.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Healthcare-associated infection. Secondary bacterial infection. Procalcitonin. C-reactive protein. Copeptin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Infecção, replicação e fisiopatologia do SARS-Cov-2	21
Figura 2 – Representação esquemática das moléculas da pré-procalcitonina, procalcitonina e seus derivados.....	26
Figura 3 – Seleção de pacientes para inclusão no estudo	36
Figura 1 – Seleção dos pacientes para inclusão no estudo	55
Tabela 1 – Bactérias isoladas nas culturas dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital das Clínicas da UFMG no período de abril de 2020 a maio de 2021.....	56
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas da população de acordo com o desenvolvimento ou não de infecção bacteriana secundária	57
Figura 2 – Distribuição dos valores dos biomarcadores PCR, PCT, copeptina (em escala logarítmica) dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária.....	59
Tabela 3 – Níveis séricos dos biomarcadores dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com os desfechos sobrevivência ou óbito hospitalar.	60
Tabela 4 – Características laboratoriais da população dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária	61
Tabela 5 – Nível sérico dos biomarcadores dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI, de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária.....	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A. Baumannii – *Acinetobacter baumannii*

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

Anti-CRP – *Anti-C-Reactive Protein*

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

AUROC – Área sob a curva

AVP – Arginina – vasopressina

BH – Belo Horizonte

CAAE – Certificado de apresentação de apreciação ética

CNS – Conselho Nacional de Saúde

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COP – Copeptina

CoV- Coronavírus

COVID-19 – Infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2

D1 – Dia de inclusão no estudo

D3 – Terceiro dia / 72 horas após a inclusão

D7 – Sétimo dia / sete dias após a inclusão

DCV – Doença cardiovascular

DP – Desvio padrão

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRC – Doença renal crônica

ECA 2- Enzima conversora de angiotensina do tipo 2

EDTA – *Ethylenediamine tetraacetic acid*

EPIC II – Extended Prevalence of infection in intensive care

H1N1 – Infecção pelo vírus Influenza A

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HIV/AIDS – Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

HPRP- *Horseradish peroxidase* / enzimas peroxidase de rábano

IC – Intervalo de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IMC – Índice de massa corpórea

IRAS – Infecção relacionada à assistência à saúde

K. pneumoniae - Klebsiella pneumoniae

LDH - Lactato desidrogenase

LRA – Lesão renal aguda

MERS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio

mg/ml – Miligrama por mililitro

MVPEP – Prontuário eletrônico do paciente

ng/ml – Nanograma por mililitro

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR- *Odds ratio*

PaO₂ – Pressão parcial de O₂ dissolvida no sangue total

PCR – Proteína C reativa

PCT – Procalcitonina

pmol/L – Picomol por litro

PTTA – Tempo de tromboplastina parcial ativado

Q1 – Q3 - Intervalo interquartilico 25% - 75%

REDCap- *Research Eletronic Data Capture*

RNA – Ácido ribonucléico

RNI – Relação normatizada internacional

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase em tempo real

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda

SARS-CoV-1 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 1

SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SDRA – Síndrome do desconforto respiratório agudo

SOFA – *Sequential Organ Failure*

SPSS – *Statistical Packange for the Social Science*

SUS – Sistema Único de Saúde

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

TRS – Terapia de substituição renal

TVP/TEP – Trombose venosa profunda/ tromboembolismo pulmonar

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UTI – Unidade Terapia Intensiva

VMI- Ventilação mecânica invasiva

VNI – Ventilação não invasiva

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	18
II. REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1- Epidemiologia e fisiopatologia	20
2.2 – Infecção bacteriana em pacientes com COVID-19	22
2.3 – Biomarcadores potencialmente úteis para identificação de infecção bacteriana secundária na COVID-19	23
2.4 – Proteína c reativa	23
2.5- Procalcitonina	26
2.6- Copeptina	29
III. JUSTIFICATIVA	32
IV. OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo Geral	33
4.2Objetivos Específicos	33
V. MATERIAL E MÉTODOS	34
5.1 Delineamento	34
5.2 Local do estudo	34
5.3 Sujeitos do estudo	34
5.3.1 Critério de inclusão	34
5.3.2 Critério de exclusão.	35
5.4 Amostra e desenho do estudo	35
5.5 Coleta de dados.	37
5.6 Variáveis clínicas e epidemiológicas	37
5.7 Coleta das amostras de sangue	38
5.7.1 Testes com amostras de sangue	39
5.7.2 Quantificação de biomarcadores	39
5.8 Aspectos éticos.....	39
5.9 Análise estatística	40

VI. RESULTADOS (ARTIGO).....	41
VII. RESULTADOS ADICIONAIS.....	61
VIII. PERSPECTIVAS.....	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – PARTICIPANTE.....	73
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL.....	77
ANEXO – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	80

I- INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, o mundo vem enfrentando a pandemia da doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), denominada COVID-19, a qual até abril de 2023 atingiu mais de 765 milhões de casos confirmados, sendo responsável por quase 7 milhões de mortes em todo mundo (WHO, 2023a). No Brasil, nesse mesmo período foram registrados mais de 37 milhões de casos confirmados, gerando mais de 700 mil mortes (WHO, 2023a). Sabe-se que os casos mais graves da COVID-19 possuem maior probabilidade de hospitalização, e cerca de um quinto necessita da transferência para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (GRAHRAMANI *et al.*, 2020).

Ainda que durante os picos da pandemia, o conjunto de sinais e sintomas apresentados pelos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 permitam atingir um elevado grau de suspeição clínica de COVID-19, muitas vezes este quadro se sobrepõe ao de outras condições clínicas, como, por exemplo, a pneumonia bacteriana. Além disso, estudos mostram que além da infecção pelo SARS-CoV-2, alguns pacientes podem apresentar coinfeção bacteriana logo no início da doença ou desenvolver infecção secundária por outros patógenos, notadamente bactérias ou fungos, circunstâncias essas também desafiadoras, visto que por vezes há sobreposição das manifestações clínicas. Ademais, a ocorrência de infecções secundárias agrava a condição clínica destes pacientes (RAWSON *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020; LANGFORD *et al.*, 2020). Desta forma, torna-se necessária a identificação de ferramentas diagnósticas que possam auxiliar a equipe médica assistente a identificar a ocorrência destas complicações em pacientes com COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Há na literatura um crescente interesse em se investigar o uso de biomarcadores para o acompanhamento de diversas condições, incluindo os processos infecciosos (GRONDMAN *et al.*, 2020). Nesse sentido, os biomarcadores têm surgido como uma boa opção para auxiliar no diagnóstico das enfermidades, bem como para seguimento dos casos, de maneira a possibilitar a identificação de uma possível coinfeção e/ou de infecções secundárias, além de permitirem a condução de terapêutica mais adequada e racional, potencialmente contribuindo para o alcance de melhores desfechos e taxas de sobrevivência (SAMRAJ; ZINGARELLI; WONG, 2013; GRONDMAN *et al.*, 2020).

Dentre os inúmeros biomarcadores circulantes já estudados, serão destacados neste estudo a procalcitonina (PCT), a proteína C reativa (PCR) e a copeptina (PONTI *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020; SAHU *et al.*, 2020; MALIK *et al.*, 2021; HUANG *et al.*, 2020). Até o momento foram publicados poucos estudos que investigaram o uso desses biomarcadores para avaliar a ocorrência de coinfeções e/ou infecções secundárias em pacientes adultos acometidos pela COVID-19, principalmente entre os criticamente enfermos. A escassez de trabalhos é maior quando se trata das infecções secundárias, adquiridas no hospital ao longo do tratamento dos casos de COVID-19. A identificação de marcadores acurados e acessíveis para uso na rotina assistencial pode ser de grande valia, dada a magnitude e o impacto causados pela pandemia do SARS-Cov-2 em todo o mundo, aliado ao desafiador cenário de multirresistência bacteriana e necessidade de uso mais racional de antibióticos.

II- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em dezembro de 2019 foi descrito um novo beta-coronavírus causador de doença em humanos, denominando coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), inicialmente identificado em Wuhan, uma cidade pertencente à província chinesa de Hubei (ZHU *et al.*, 2020). Os coronavírus (CoV) são vírus RNA da família *Coronaviridae* cuja aparência é a de uma coroa (*Corona*), sendo considerada uma zoonose. Até o momento já foram catalogadas sete espécies capazes de causar infecções nos seres humanos, nas quais três se destacam pela capacidade de gerar uma infecção letal, sendo elas: o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 1 (SARS-CoV-1) e, atualmente, o SARS-CoV-2 (ZAKI *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2020).

A COVID-19 recebeu o status de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (WHO, 2020b). Em 81% dos casos, suas manifestações clínicas variam de infecção assintomática a sintomas leves sem complicações tais como: febre, dispneia, tosse seca, diarreia, mialgia e fadiga. Estima-se que aproximadamente de 14% dos pacientes avançam para um quadro clínico grave, que requer hospitalização e oxigenoterapia, e 5% deles evoluem para o estado crítico (WU *et al.*, 2020; WHO, 2020c). Cerca de 20% dos pacientes hospitalizados, necessitam de tratamento em unidades de terapia intensiva (UTI), com suporte ventilatório invasivo (GHAHRAMANI *et al.*, 2020). Atribui-se a existência de comorbidades, tais como diabetes, pneumopatias, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais, como determinantes de maior risco para o desenvolvimento das formas graves da COVID-19 (SAGHAZADECH; REZAEI, 2020).

Até abril de 2023, a COVID-19 já causou mais de 765 milhões de casos e quase que 7 milhões de mortes em todo o mundo. No Brasil os números registrados são mais de 37 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos (WHO, 2023a).

A infecção humana pelo SARS-CoV-2 ocorre através da ligação do vírus com o receptor de superfície de células epiteliais, a enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ECA2), seguido de endocitose. Uma vez no interior da célula hospedeira, o vírus libera seu RNA, que na sequência se replica, com liberação de novas partículas virais que infectam as células

2.2- INFECÇÃO BACTERIANA EM PACIENTES COM COVID-19

As alterações provocadas pelas infecções virais, como perda de células defesa - destaque para macrófagos alveolares residentes -, alteração na secreção de muco e redução da frequência de batimento ciliar, tornam o meio mais susceptível à colonização e crescimento de patógenos oportunistas (GHONEIM; THOMAS; MCCULLERS, 2013). É, portanto, comum identificar em infecções virais do trato respiratório copatógenos bacterianos, que se constituem uma causa importante de morbidade e mortalidade, necessitando de diagnóstico oportuno, bem como de terapia antibacteriana específica (LANGFORD *et al.*, 2020).

O estado de imunodeficiência hiperinflamatória desencadeado pela infecção viral torna os pacientes vítimas da COVID-19 mais vulneráveis a coinfeções e infecções secundárias durante o curso da doença, sejam elas bacterianas, fúngicas ou por outros agentes, ampliando a gravidade e mortalidade da doença (MANNA; BAINDARA; MANDAL, 2020; GHONEIM; THOMAS; MCCULLERS, 2013).

Para os pacientes admitidos no pronto atendimento com formas mais graves de acometimento respiratório e suspeita de COVID-19, impõe-se o desafio de se identificar a presença de coinfeção bacteriana associada, diferenciando esta combinação do quadro viral isolado. Estudos que investigaram a ocorrência de infecções secundárias e coinfeções associadas à COVID-19 identificaram uma prevalência bastante variada, de 0,6% a 50% (ZHOU *et al.*, 2020; LAI; WANG; HSUEH, 2020). O uso de antibióticos nesse contexto deve ser feito de forma racional, com base na história clínica e epidemiológica associados aos exames complementares, de laboratório e imagem. Por outro lado, o uso excessivo de antibióticos em pacientes com suspeita de COVID-19 (cerca de 72% dos pacientes receberam estes fármacos, segundo dados publicados no período inicial da pandemia) pode trazer consequências como indução de resistência bacteriana. (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020; LANGFORD *et al.*, 2020).

Outra condição se refere à ocorrência de infecção secundária durante o curso da COVID-19 (ZHOU *et al.*, 2020), notadamente nos pacientes internados em UTI. Na literatura a incidência de infecções secundárias é bastante variável, há registros de 4,7% (GARCIA-VIDAL *et al.*, 2021), assim como de taxas mais elevadas, como o registrado por Conway Morris e colaboradores (2022) que identificaram uma frequência de 54%. Ademais, constata-se que a associação desse quadro na COVID-19 aumenta em quase 4 vezes a probabilidade de morte dos pacientes (MUSUUZA *et al.*, 2021). Entretanto, o diagnóstico costuma ser desafiador, pois

os pacientes já apresentam quadro clínico grave, com alterações significativas laboratoriais e de imagem. Se por um lado, o uso excessivo de antibióticos deve ser evitado, o limiar de suspeição clínica de infecção secundária deve ser baixo, já que sepse bacteriana representa a principal causa de morte em pacientes com COVID-19 internados em UTI (LANGFORD *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020; CHEN X. *et al.*, 2020). Diante deste cenário, o uso isolado ou combinado de alguns biomarcadores pode ser útil para a identificação e acompanhamento desses pacientes, conforme descrito a seguir.

2.3- BIOMARCADORES POTENCIALMENTE ÚTEIS PARA IDENTIFICAÇÃO DE INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA NA COVID-19

O uso exclusivo de variáveis clínicas, bem como os resultados de exames de imagem ou laboratoriais, não são suficientemente acurados para auxiliar na diferenciação entre uma infecção viral e bacteriana. Especificamente na COVID-19, esses dados não permitem identificar de forma segura a presença de uma coinfeção bacteriana (WU *et al.*, 2013).

Em tese, o estudo do perfil inflamatório desencadeado pela COVID-19 e a pesquisa do comportamento de biomarcadores inflamatórios circulantes podem contribuir para identificação de ferramentas úteis nesse contexto, potencialmente auxiliando no monitoramento, estadiamento, manejo terapêutico e na detecção de complicações infecciosas sobrepostas ou concomitantes, notadamente de etiologia bacteriana (SAMRAJ; ZINGARELLI; WONG, 2013; GRONDMAN *et al.*, 2020). Mais de cem substâncias biológicas vêm sendo investigadas como biomarcadores dos processos infecciosos, em geral (GRONDMAN *et al.*, 2020), alguns biomarcadores já se encontram em uso na prática clínica, como a proteína C reativa (PCR) ou têm se tornado mais disponíveis nos últimos anos, com destaque para a procalcitonina (PCT).

2.4- PROTEÍNA C REATIVA

Descoberta em 1930, a proteína C reativa (PCR) é um peptídeo de fase aguda sintetizado predominantemente nos hepatócitos, mas também nas células musculares lisas, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e adipócitos, em resposta à liberação de citocinas inflamatórias, principalmente da interleucina 6 (IL-6) (TILLET; FRANCIS, 1930; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; VINCENT *et al.*, 2011).

A PCR ajuda na ligação do complemento e na fagocitose de patógenos pelos macrófagos, tendo sua expressão elevada durante condições inflamatórias crônicas e agudas, como artrite reumatoide, febre reumática, doença de Crohn, infarto agudo do miocárdio, pós-operatório de cirurgias de grande porte, neoplasias e infecções (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Sua secreção inicia de quatro a seis horas a partir do estímulo inflamatório, dobrando a cada oito horas, e atingindo o pico em cerca de 36 a 50 horas. A meia vida da PCR é de 19 horas (DYER; WATERFIELD; BAYNES, 2019). Os níveis circulantes tendem a cair rapidamente ao cessar o estímulo que desencadeou seu aumento, mas podem permanecer elevados caso esse estímulo mantenha-se inalterado (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Os níveis séricos da PCR são proporcionais à intensidade do insulto inflamatório. Entretanto, nos casos de falência hepática fulminante ou uso de alguns fármacos tais como antibióticos e possivelmente corticoides, a sua produção pode ser comprometida (DYER; WATERFIELD; BAYNES, 2019). Além disso, alguns fatores também acarretam discretas elevações de PCR, dentre eles, obesidade, tabagismo, diabetes mellitus, sedentarismo e terapia hormonal (VINCENT *et al.*, 2011).

Configuram-se como pontos favoráveis ao amplo uso da PCR como um biomarcador para diagnóstico e definição prognóstica de quadros infecciosos, principalmente entre pacientes sépticos, a sua cinética favorável, assim como a técnica de mensuração já bem padronizada, a ampla disponibilidade, e o baixo custo (VENTETUOLO; LEVY, 2008). O ponto de corte entre indivíduos saudáveis é de 0,8mg/L, sendo considerado normal até 10mg/L (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

As evidências mostram que os principais papéis da PCR são a sua atuação na inflamação e nas respostas do hospedeiro às infecções, além de atuar na via do complemento, apoptose, fagocitose, liberação de óxido nítrico e produção de citocinas (JI *et al.*, 2007; SPROSTON; ASHWORTH, 2018). O acompanhamento dos níveis de PCR tem sido utilizado para avaliar a ocorrência de infecção, lesão tecidual, monitorar a progressão de doenças crônicas, determinar prognóstico, e avaliar resposta à terapêutica (WU *et al.*, 2015).

Em virtude de suas características, atualmente, a PCR representa uma das melhores ferramentas disponíveis para auxiliar no diagnóstico rápido e precoce de infecções bacterianas ou fúngicas. Nos casos de infecções bacterianas graves e sepse, os valores de PCR costumam se elevar acima de 100 mg/L, podendo atingir níveis muitíssimo elevados, acima de 500 mg/L (MOUTACHAKKIR *et al.*, 2017; KOOZI; LENGQUIST; FRIGYESI, 2020).

Elevações marcantes nas concentrações de PCR, isto é, superiores a 100 mg/L, relacionam-se mais comumente as etiologias infecciosas, na grande maioria das vezes por patógenos bacterianos (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Contudo, nas infecções virais graves, incluindo a pneumonia pelo vírus influenza H1N1 e o SARS-CoV-2, pode ocorrer elevação acentuada desse marcador (WANG *et al.*, 2004; GRINBAUM; KIFFER, 2021). Em relação à infecção pelo SARS-CoV-2, o que se verifica nos estudos realizados até o momento é que os níveis de PCR mostram uma correlação positiva com a intensidade das lesões pulmonares e a gravidade dos pacientes (CHEN W. *et al.*, 2020). Wang (2020) demonstraram valores médios progressivamente mais elevados da PCR à admissão, conforme a apresentação clínica de pacientes com COVID-19, sendo menor que 3,1 mg/L nos casos leves, até 35,2mg/L nos casos moderados e superior a 105mg/L entre os casos críticos. Por outro lado, quando se analisa esse biomarcador especificamente no subgrupo de pacientes admitidos na UTI, os níveis são ainda mais altos, atingindo concentrações médias de 169 mg/L no geral e de 206 mg/L no subgrupo que faleceu durante a internação (SHARIFPOUR *et al.*, 2020).

Os estudos também sugerem associação entre o aumento no nível sérico da PCR e a ocorrência de complicações, como indução de lesão renal aguda e extensão da lesão cardíaca entre os pacientes infectados com COVID-19 (SAHU *et al.*, 2020). Fica evidente que as concentrações de PCR na infecção por COVID-19 conseguem refletir a gravidade da doença e a magnitude da resposta inflamatória aguda (SMILOWITZ *et al.*, 2021; KERMAI *et al.*, 2020). Por isso, sugere-se que esse marcador consiga refletir complicações fisiológicas e, por conseguinte, eficaz para prever a progressão e prognóstico da infecção pelo SARS-CoV-2.

A PCR se mostrou independentemente associada à mortalidade em pacientes com COVID-19, além de apresentar boa predição acerca da progressão da doença e da necessidade de transferência precoce para os cuidados intensivos (UTI) (SHARIFPOUR *et al.*, 2020; LUO *et al.*, 2020; SAHU *et al.*, 2020; SMILOWITZ *et al.*, 2021).

Por fim, como mencionado anteriormente, destaca-se que a PCR é um marcador acessível, de dosagem tecnicamente simples e rápida, amplamente disponível na maioria os serviços de saúde e possui um baixo custo (SMILOWITZ *et al.*, 2021). Poucos estudos avaliaram até o momento o papel e desempenho deste biomarcador para a identificação das coinfeções bacterianas em pacientes com COVID-19, há alguns relatos de que a sua concentração seja significativamente maior entre os pacientes com cultura microbiológica positiva (MING *et al.*, 2021; COSTA *et al.*, 2022). Contudo, o papel da PCR na identificação de complicações infecciosas bacterianas nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2,

adquiridas durante a internação hospitalar ainda não está bem estabelecido, carecendo, portanto, de maiores investigações.

2.5- PROCALCITONINA

Descoberta em 1993, a procalcitonina (PCT) é um pró-hormônio cuja molécula é constituída de 116 aminoácidos, derivada do peptídeo pré-procalcitonina, em condições fisiológicas, secretada pelas células C da glândula tireoide e pelas células K dos pulmões, composta por três peptídeos: a calcitonina, katacalcina e um fragmento N-terminal denominado aminoprocalcitonina, conforme ilustrado na Figura 2 (ASSICOT *et al.*, 1993).

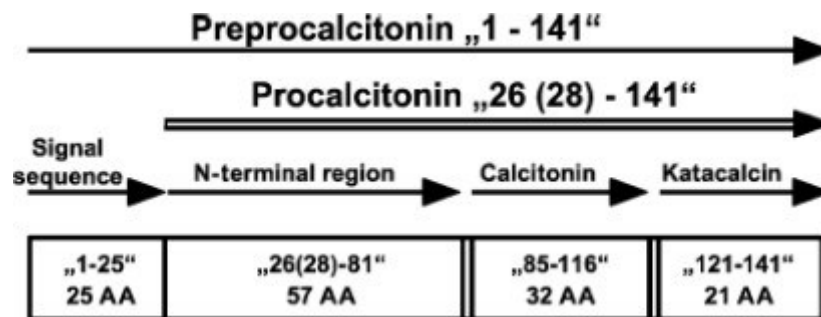


Figura 2 – Representação esquemática das moléculas da pré-procalcitonina, procalcitonina e seus derivados.

FONTE: Adaptado de MEISNER (2002)

Em condições de estresse inflamatório, notadamente infecções bacterianas (REINHART; MEISNER, 2011), a síntese da PCT resulta de fenômenos que provocam aumento de endotoxinas e/ou citocinas, com destaque para IL-6, TNF- α e IL-1b. Nessas circunstâncias ocorre a produção de PCT pelo tecido parenquimatoso de praticamente todo o corpo, sendo ela mais intensa no fígado, pâncreas, rim, pulmão e intestino (SCHUETZ *et al.*, 2017). Os valores normais de PCT circulante são inferiores a 0,05ng/mL, mas nas infecções bacterianas graves com manifestações sistêmicas podem atingir níveis bastante elevados, ultrapassando os 1,00 ng/mL. Por outro lado, pacientes acometidos por infecções bacterianas leves a elevação pode ser modesta e nos casos de infecções virais a produção do biomarcador sofre uma regulação negativa na presença de algumas citocinas como INF- γ , justificando a ausência de elevação ou elevação discreta dos níveis séricos em infecções virais (LEE *et al.*, 2020; HAMADE; HUANG, 2019).

Ao comparar a PCT com outros biomarcadores, como, por exemplo, a PCR, a primeira se mostra potencialmente vantajosa por apresentar uma cinética mais favorável, visto que seu aumento é mais rápido, além de, pelo menos em alguns estudos, possuir maior sensibilidade e especificidade (REINHART *et al.*, 2012). Seus níveis são detectáveis a partir de três horas do insulto (em resposta à infecção bacteriana, por exemplo), atingindo um pico em 6 a 12 horas e o platô é mantido por 8 a 24 horas antes de iniciar a queda, tendo, portanto, uma meia-vida estimada de 24 horas. Quando o insulto é eliminado, a PCT permanece elevada por até 48 horas, e em cerca de dois dias adicionais retorna aos valores basais (BRUNKHORST *et al.*, 1998). O comportamento dos níveis de PCT não sofre a influência de terapia anti-inflamatórias, como o uso de corticoides, porém, verificam-se alterações em condições de disfunção renal, terapia renal substitutiva e neutropenia. Há correlação entre as concentrações da PCT e a gravidade do quadro infeccioso, a carga bacteriana, a etiologia da infecção, bem como com o prognóstico. (REINHART *et al.*, 2012; HARBARTH *et al.*, 2001).

Desde sua descoberta, estudiosos tem se empenhado para avaliar a aplicabilidade diagnóstica da PCT; a maioria identificou que o biomarcador apresenta uma boa capacidade de identificar pacientes com infecção bacteriana e sepse, seja no ambiente de terapia intensiva (UTI) como também nos serviços de emergência (WACKER *et al.*, 2013; HATTORI *et al.*, 2014). Apresenta uma boa acurácia diagnóstica em várias infecções, tais como: infecções do trato respiratório, meningites, pancreatite e endocardite (CRHIST-CRAIN *et al.*, 2005). Além disso, a PCT tem sido demonstrada como um marcador independente da mortalidade em 30 dias, admissão em UTI, e a reinternação hospitalar entre os indivíduos que apresentam seus níveis elevados, independentemente do diagnóstico apresentado, bem como da infecção de base (SAGER *et al.*, 2017).

Outra aplicabilidade da PCT é a sua utilização para guiar a antibioticoterapia em pacientes com infecções bacterianas, notadamente no contexto intra-hospitalar. Uma meta-análise da Cochrane de 2012, que avaliou 14 ensaios clínicos randomizados de protocolos de PCT em pacientes com infecções respiratórias, encontrou uma forte redução no uso inicial de antibióticos em cerca de 60-70% nas infecções de baixa gravidade. Já nas infecções de maior gravidade, tais como: infecções do trato respiratório, sepse e choque séptico, a terapia antibiótica guiada pelos níveis séricos de PCT resultou na redução na duração do tratamento e menor exposição a essas drogas (BALK *et al.*, 2017; PRKNO *et al.*, 2013; SCHUETZ *et al.*, 2019).

Em função do impacto provocado pela pandemia de COVID-19 a partir de 2019, vários estudiosos têm se debruçado na avaliação da performance e usabilidade da PCT no quadro infeccioso provocado pelo SARS-Cov-2. O que se observa no geral é não haver variação da PCT fora do intervalo de referência em pacientes com infecção não complicada (LIU *et al.*, 2020; GARRIDO *et al.*, 2020). Como esperado e à semelhança do que se observou com a PCR, a variação da PCT mostrou-se maior nos indivíduos que desenvolveram a forma mais grave da COVID-19, bem como outros desfechos primários, isto é, admissão na UTI, uso de ventilação mecânica ou óbito, sugerindo a possibilidade de se constituir como um biomarcador precoce de gravidade e mortalidade (PONTI *et al.*, 2020; HU *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; ASOGLU *et al.*, 2020; WILLIAMS *et al.*, 2021; DOLCI *et al.*, 2020).

Além disso, alguns estudos associam a elevação da PCT nos pacientes acometidos pela SARS-CoV-2 e a presença de coinfeções (ASGHAR *et al.*, 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020). Em revisão sistemática e meta-análise, Henry e colaboradores (2020) analisaram 21 estudos com 3377 pacientes com COVID-19 confirmada e constataram que os níveis elevados de PCT se associaram à ocorrência de infecção bacteriana sobreposta.

Ao analisar de forma seriada os níveis circulantes da PCT nos pacientes com COVID-19, Hu e colaboradores (2020) constataram que pacientes críticos que faleceram apresentaram elevações significativas da última dosagem da PCT, o que não foi observado nos pacientes com quadro moderado ou grave que tiveram alta hospitalar.

Com relação à usabilidade da PCT como um guia para o descalonamento de antibióticos em 368 casos confirmados da COVID-19, Williams e colaboradores (2021) conseguiram estabelecer uma diretriz hospitalar que desaconselha o uso de antibióticos nos pacientes com COVID-19 com suspeita de quadros de infecção bacteriana comunitária ou bacteriana secundária, caso os níveis de PCT colhido na admissão forem menores ou iguais a 0,25 ng/mL, sem impactos negativos nos desfechos clínicos. Pink e cols (2021), por sua vez, em seu estudo cujo objetivo era investigar o valor diagnóstico da PCT na detecção das infecções bacterianas secundárias na COVID-19, ocorridas durante a internação, acompanhou 140 pacientes internados na Alemanha, dos quais 57 foram assistidos na UTI. Como resultado, identificaram que valores de PCT inferiores a 0,55 ng/mL são capazes de descartar as infecções bacterianas secundárias com valor preditivo negativo de 94%, permitindo a racionalização da prescrição de antibióticos se associado às informações clínicas dos pacientes. Evidenciando, portanto, que uma diretriz baseada em PCT pode ser uma ferramenta útil para a racionalização do uso de antibióticos em pacientes com COVID-19.

Embora tenham sido listados todos esses pontos positivos referente à PCT na infecção pelo SARS-Cov-2, também foi possível identificar alguns pontos divergentes na literatura, como a análise de Vazzana e colaboradores (2020) que em seu estudo apresentaram algumas limitações da PCT para estratificação de risco nesse contexto, com destaque para a baixa sensibilidade, necessidade de medições em série, custos elevados e baixa disponibilidade na maioria dos serviços de saúde. Nazerian e colaboradores (2021) em seu estudo desenvolvido no departamento de emergência, no qual testaram se uma dosagem de PCT maior ou igual a 0,5ng/mL poderia ajudar no diagnóstico diferencial de COVID-19 de outras patologias que não causadas pelo SARS-Cov-2, também pontuaram que a dosagem de PCT não se mostrou útil, além de aumentar os custos sem modificar o prognóstico dos pacientes.

Por fim, deve-se considerar que mais de 75% dos estudos apresentados até o momento foram conduzidos na população chinesa, o que pode introduzir vieses, uma vez que a expressão da PCT sofre influência da composição genética. Portanto, faz-se necessário estender as pesquisas sobre o uso deste biomarcador na COVID-19 em outras populações (AHMED *et al.*, 2021).

2.6- COPEPTINA

A vasopressina (AVP) é um hormônio antidiurético e vasoconstritor essencial, sintetizado no hipotálamo e armazenado na neurohipófise (MÜLLER *et al.*, 2007). Bioquimicamente, a AVP deriva de uma proteína precursora, a pré-vasopressina, composta por três cadeias peptídicas: a AVP, a neurofisina II e a copeptina. Assim, a copeptina refere-se a parte terminal C do precursor da vasopressina, liberada conjuntamente com a AVP em uma razão equimolar no sangue (MÜLLER *et al.*, 2007; KULUÖZTÜRK *et al.*, 2021).

A função primária da vasopressina é manter o equilíbrio dos fluidos corporais, manter a osmolalidade plasmática e regular a eliminação de água pelos rins conforme a necessidade (MÜLLER *et al.*, 2007). Além dos rins, ocorrem efeitos da ação da vasopressina no fígado e nas ilhotas pancreáticas, estimulando a gliconeogênese, provocando aumento da glicemia e outras alterações metabólicas. A falta de vasopressina pode culminar no diabetes insípido, com elevada mortalidade se não corrigida (BANKIR; BICHET; MORGENTHALER, 2017).

A liberação da vasopressina é estimulada pela desidratação, ocasionando o aumento da osmolalidade plasmática. Além disso, constituem-se como estímulos para a secreção da vasopressina, a redução do volume sanguíneo circulante e situações de estresse, como

hipoglicemia, dor, náusea, vômitos, certos medicamentos, acidose, infecções, entre outros (DOBSA; CULLEN EDOZIEN, 2013).

Quantificar as concentrações séricas da vasopressina é tecnicamente complexo, visto que se trata de um hormônio instável no plasma e soro, possui meia vida curta (5-15 minutos), é amplamente ligada às plaquetas, com tempo de processamento laboratorial de vários dias (MÜLLER *et al.*, 2007).

A coceptina, descrita pela primeira vez por Holwerda em 1972, ao contrário da vasopressina, tem meia vida mais longa (cerca de 26 minutos), é mais estável no soro ou plasma e tecnicamente mais fácil de mensurar (GOMES *et al.*, 2020). Diante disso, embora a coceptina aparentemente não apresente um papel fisiológico em si, ela tem sido medida como substituto de AVP, configurando-se como um biomarcador promissor para doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, urinárias, gastrointestinais e infecciosas. Os valores de coceptina nos pacientes saudáveis variam em média entre 1,70 pmol/L e 11,25 pmol/L (DOBSA; CULLEN EDOZIEN, 2013).

Dentre os indutores da secreção de AVP podem ser citados os mediadores inflamatórios, como endotoxinas e citocinas de fase aguda, tais como: interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, TNF- α , e vários outros fatores, como acidose, dor, hipóxia ou estresse neuroendócrino (DOBSA; CULLEN EDOZIEN, 2013). As pesquisas revelam que as concentrações de AVP em condições clínicas graves, tais como sepse, choque séptico, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, são maiores (JOCHBERGER *et al.*, 2009; LIPPI *et al.*, 2012), sendo possível apresentar concentrações superiores a 100 pmol/L, que se associam a um pior prognóstico (LIPPI *et al.*, 2012; KULUÖZTÜRK *et al.*, 2021). A hipoxemia pode gerar aumento da liberação de AVP, podendo causar um efeito vasoconstritor. Isso sugere que a coceptina pode ser um promissor biomarcador diagnóstico e prognóstico em várias doenças, dentre elas a sepse, choque séptico e infecções do trato respiratório inferior (JOCHBERGER *et al.*, 2009; DOBSA; CULLEN EDOZIEN, 2013; LUKASZYK; MALYSZKO, 2015). Stolz e colaboradores (2007) ao investigarem a gravidade clínica e o prognóstico de 167 pacientes admitidos no departamento de emergência com DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) exacerbado compararam o desempenho dos biomarcadores coceptina, PCR e procalcitonina, e constataram que a coceptina se apresentou como um melhor preditor de piora clínica aguda, podendo também refletir a morbidade, sobrevida, comorbidade e hipoxemia.

As manifestações clínicas da COVID-19, que variam de infecção assintomática a pneumonia grave e síndrome respiratória aguda grave, têm sido atribuídas a várias vias fisiopatológicas, dentre elas a desregulação da resposta imune e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uma vez que o mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 no organismo humano são os receptores ECA-2 (GOMES *et al.*, 2020). Além disso, ocorre desregulação do sistema osmótico provocando uma hiponatremia, bem como um estado clínico de hipóxia grave, circunstâncias essas que somadas estimulam a produção do hormônio vasopressina, gerando conseqüente aumento da coceptina (STOLZ *et al.*, 2007; LUKASZYK; MALYSZKO, 2015). Entretanto, o papel da coceptina e sua correlação com o prognóstico e a clínica dos pacientes com COVID-19 foram pouco descritos na literatura (GREGORIANO *et al.*, 2021).

Há dados que sugerem que, na infecção pelo SARS-CoV-2, os níveis de coceptina sérica encontram-se significativamente aumentados se comparado a outros quadros respiratórios tais como a pneumonia adquirida na comunidade (MÜLLER *et al.*, 2007; KULUÖZTÜRK *et al.*, 2021). Os níveis de coceptina na admissão de pacientes com COVID-19 se mostraram quase quatro vezes maiores entre os pacientes que faleceram se comparados aos sobreviventes (49,4 pmol/L e 13,5 pmol/L, respectivamente) (GREGORIANO *et al.*, 2021). Os dados sugerem, portanto, que a ativação do sistema vasopressina é importante na COVID-19, especialmente no que tange a sua evolução clínica e desfecho (GREGORIANO *et al.*, 2021).

Diante disso, entende-se que a coceptina possui a capacidade de auxiliar na estratificação do risco e no monitoramento dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 (KULUÖZTÜRK *et al.*, 2021; GREGORIANO *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2020). Entretanto, até a presente data foram desenvolvidos pouquíssimos estudos avaliando este biomarcador em pacientes com COVID-19, justificando a condução de novos estudos para validar seu papel neste cenário, incluindo a predição de infecções bacterianas secundárias.

III- JUSTIFICATIVA

O acompanhamento do perfil inflamatório e de biomarcadores em pacientes com a COVID-19 tem sido objeto de estudo de muitas pesquisas, entretanto há muitas lacunas a serem elucidadas (SAMRAJ; ZINGARELLI; WONG, 2013; KULUÖZTÜRK *et al.*, 2021; COAPESCU, 2021; HEIDARI-BENI *et al.*, 2021). Especificamente no tema tratado nessa dissertação, a maioria dos estudos que testaram o papel de biomarcadores na identificação de infecção bacteriana associada à COVID-19 o fizeram com foco em coinfeção, ou seja, nos casos de infecção concomitante pelo SARS-CoV-2 e bactérias patogênicas presentes à admissão hospitalar. Há poucos estudos testando a utilidade de biomarcadores para identificação de infecções bacterianas complicadoras, ou seja, adquiridas ao longo da internação dos pacientes com COVID-19, inclusive naqueles criticamente enfermos. Obviamente, nesse contexto de adoecimento grave, o discernimento entre as diferentes condições etiológicas potencialmente causadoras das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes é mais desafiador. Importante frisar que sepse bacteriana constitui uma das principais complicações e causa de morte em pacientes com formas graves de COVID-19, internados em terapia intensiva, notadamente nos que estão sob ventilação mecânica invasiva.

Neste estudo, objetivamos avaliar a utilidade de três biomarcadores circulantes para o diagnóstico de infecções bacterianas adquiridas no hospital em pacientes com COVID-19. Dois deles já são amplamente utilizados na prática clínica (PCT e PCR) e o terceiro, a copeptina, representa um marcador menos conhecido e ainda fora da rotina dos laboratórios de análises clínicas. A nossa hipótese é a de que isolados ou em combinação, esses biomarcadores podem ser úteis para identificação da ocorrência de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19.

IV – OBJETIVOS

4.1- OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação dos níveis circulantes de PCT, PCR e copeptina, com o diagnóstico de infecção bacteriana secundária e na predição prognóstica em paciente com COVID-19 internados em UTI.

4.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de infecção bacteriana secundária em pacientes atendidos em UTI com diagnóstico de COVID-19;
- Avaliar os níveis séricos de PCT, copeptina e de PCR nos pacientes incluídos no estudo, no sangue obtido no dia da inclusão no estudo (D1), no terceiro (D3) e no sétimo (D7) dias de seguimento.
- Avaliar a associação dos níveis séricos de PCT, PCR, e copeptina com o diagnóstico de infecção bacteriana secundária.
- Avaliar a associação dos níveis séricos de PCT, PCR, e copeptina com a gravidade dos pacientes incluídos e com a mortalidade hospitalar.

V – MATERIAL E MÉTODOS

5.1- DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional e prospectivo, conduzido entre abril de 2020 a maio de 2021, com pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de Adultos do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG).

A população de estudo foi composta por pacientes adultos, com diagnóstico clínico de COVID-19, internados na UTI do HC-UFMG com diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave associada à infecção pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Os pacientes foram incluídos de forma consecutiva, desde que preenchessem os critérios de elegibilidade listados adiante.

5.2- LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de Adultos do HC-UFMG, situado no município de Belo Horizonte (BH), Minas Gerais, Brasil. Trata-se de um hospital público, universitário, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) no âmbito da assistência de média e alta complexidade. O HC-UFMG presta atendimento à população do estado de Minas Gerais oferecendo todas as especialidades e subespecialidades disponíveis no SUS, sendo referência em transplantes, tratamentos oncológicos e quimioterapia, entre outros. Ao todo, o HC-UFMG possui 504 leitos, 50 deles de UTI adulto, gerando em média cerca de 1.500 internações hospitalares por mês. Para enfrentar a pandemia de COVID-19 no HC-UFMG foram designados 18 leitos de UTI adulto.

5.3- SUJEITOS DA PESQUISA

5.3.1- Critério de Inclusão:

- Indivíduos do sexo masculino e feminino, com idade igual ou acima de 18 anos, hospitalizados na UTI com COVID-19 confirmada;

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) pelo paciente ou representante legal em caso de impedimento do primeiro;

5.3.2- Critério de Exclusão:

- Estar em uso ou ter recebido antibióticos para infecção hospitalar associado ao tratamento da COVID-19 no momento da avaliação para elegibilidade.
- Pacientes moribundos, com previsão de óbito para as próximas 24 horas a partir da avaliação de elegibilidade.
- Pacientes em cuidados paliativos plenos no momento de avaliação para elegibilidade.

Foram considerados elegíveis pacientes em uso de antibióticos para tratamento de infecção bacteriana adquirida na comunidade à internação hospitalar, no contexto de diagnóstico diferencial de COVID-19.

Definição de infecção confirmada por SARS-CoV-2 para este estudo: *i)* presença de ácido nucleico de SARS-CoV-2 detectado por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em *swab* nasal ou em secreção do trato respiratório inferior coletada de paciente intubado. Os sujeitos da pesquisa selecionados foram divididos em dois grupos para análises comparativas:

- Grupo 1: pacientes com COVID-19 que apresentaram infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) suspeita ou confirmada durante estadia na UTI e;
- Grupo 2: pacientes com COVID-19 que **não** apresentaram infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) durante estadia na UTI.

Em pacientes que eventualmente apresentaram mais de um episódio de IRAS considerou-se o primeiro como referência para as análises.

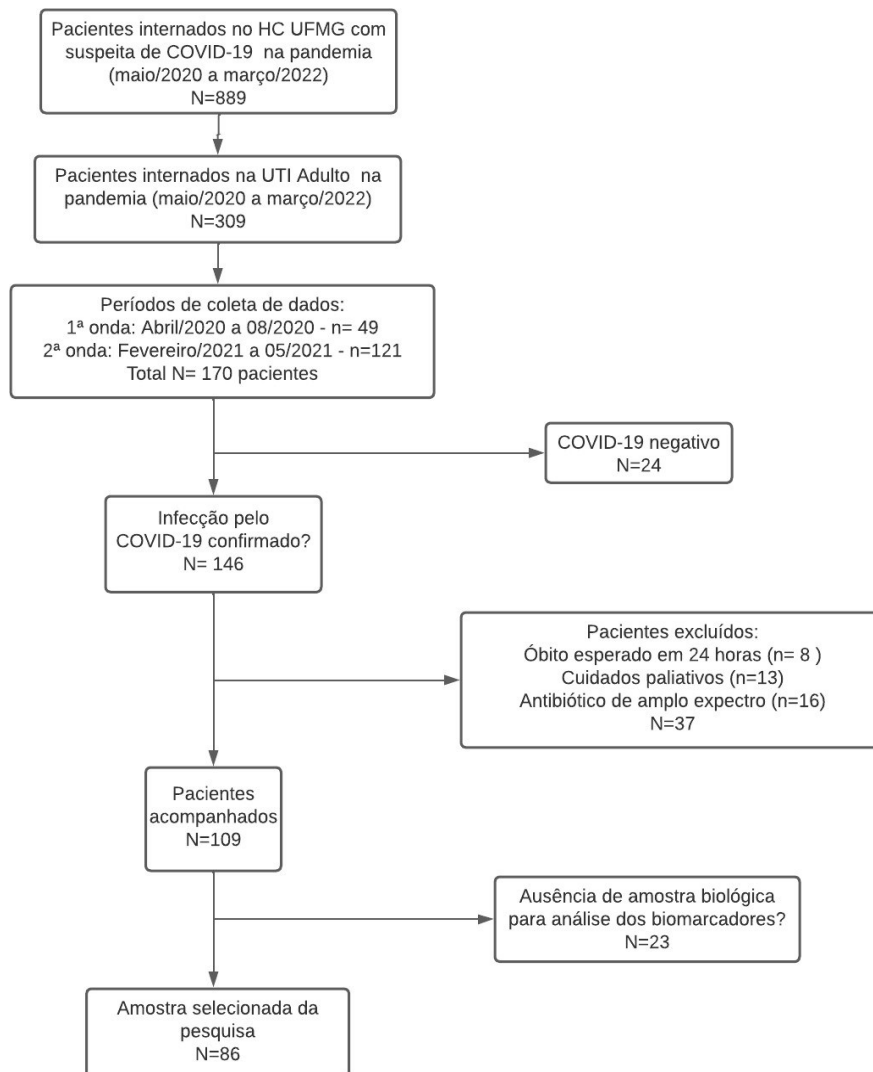
5.4- AMOSTRA E DESENHO DO ESTUDO

Este trabalho é parte de um projeto de colaboração denominado “Características clínicas, laboratoriais e de imagem em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 internados em unidade de terapia intensiva”. Ao longo de março de 2020 a março de 2022 foram internados 889

pacientes adultos no HC-UFMG com suspeita de COVID-19, e destes, 309 foram internados na UTI.

No período da coleta de dados deste estudo (abril/2020 a 05/2021) o número de pacientes internados na UTI foi 170, dos quais, 146 testaram positivo para o SARS-CoV-2. Ao aplicar os critérios de exclusão: 8 pacientes foram excluídos por previsão de óbito para as próximas 24 horas; 13 por estarem em cuidados paliativos plenos e 16 por estarem em uso de antibióticos de amplo espectro no momento da avaliação para elegibilidade. Além disso, 23 pacientes foram excluídos por não ser possível coletar suas amostras biológicas; desta forma foram incluídos 86 pacientes nas análises finais deste trabalho (Figura 3).

Figura 3. Seleção de pacientes para inclusão no estudo



Fluxograma do estudo. Abreviações: HC UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

5.5- COLETA DE DADOS

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos em prontuários eletrônicos MVPEP SIG SS versão 2.8.0 (MVPEP – prontuário eletrônico do paciente, [s. d.]), AGHU (Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários – prontuário eletrônico do paciente), e quando necessário os prontuários físicos no Serviço de Arquivo Médico HC-UFG (SAME HC-UFG), no sistema MatrixNet – MATRIXSAUDE, 2020 (Laboratório de análises clínicas HC-UFG, [s. d.]). Os dados coletados foram lançados em formulário de coleta clínica desenvolvido especificamente para o estudo utilizando o software REDcap -Research Electronic Data Capture (versão 2004, *Vanderbilt University, Nashville USA*), constituindo, portanto, um banco de dados para posterior análise.

5.6- VARIÁVEIS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS

a. Dados de caracterização da população:

Foram coletados nome, número de identificação do paciente (prontuário), sexo, data de nascimento e idade

b. Dados clínicos:

Foram coletados data de início dos sintomas da COVID-19; sinais e sintomas apresentados (febre, dor de garganta, tosse, rinorreia, dispneia, diarreia, dor abdominal, manifestações neurológicas, alterações radiográficas e/ou tomográficas); data de admissão hospitalar; admissão na UTI; comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, doença renal crônica dialítica, neoplasia de órgãos sólidos ou hematológica em atividade, transplante de órgãos sólidos ou medula, HIV/AIDS); gravidez; obesidade – índice de massa corporal (IMC) $> 30 \text{ Kg/m}^2$; tabagismo. Exames laboratoriais (hemograma, gasometria arterial, lactato arterial, ureia, creatinina, provas de função hepática, LDH, ferritina, RTP-PCR para pesquisa de SARS-CoV-2, sorologia Elisa). Classificação dos pacientes de acordo com os escores de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Uso de ventilação não invasiva (VNI) e/ou invasiva; desenvolvimento de síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), trombose

vascular e/ou lesão renal aguda (LRA); posicionamento em prona; óbito na UTI e no hospital; uso de vasopressores, uso de inotrópicos, uso de antibioticoterapia; ocorrência de IRAS; sítio de infecção bacteriana secundária; uso de dexametasona, profilaxia para trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar TVP/TEP, uso de oseltamivir durante a internação.

5.7- COLETA DAS AMOSTRAS DE SANGUE

Foram coletados 20 ml de sangue nos seguintes momentos do seguimento: no dia de inclusão no estudo (D1); após 72h (D3); e no 7º dia (D7) após a inclusão. Optou-se por colher essas amostras nesses três tempos pois, na admissão permite conhecer como o paciente deu entrada no serviço, no sétimo dia por ser o tempo médio para o desenvolvimento de infecções bacterianas em pacientes críticos e o terceiro dia por ser um período entre a admissão e o sétimo dia, com o objetivo de verificar o nível sérico dos biomarcadores a serem dosados e o possível diagnóstico da infecção bacteriana.

A coleta de sangue foi fracionada em 10mL no tubo a vácuo com EDTA (para separação de plasma) e 10mL em tubo seco para sorologia. O sangue foi obtido por meio de coleta no circuito da Punção Intra-arterial (PIA), cateter ou por punção venosa, por profissional qualificado, sempre que possível de forma coincidente com a coleta de sangue solicitada pela equipe assistencial da UTI como parte da rotina de cuidados. Todo material utilizado no procedimento de coleta de sangue era estéril e descartável.

Para este estudo, considerou-se como suspeita de infecção bacteriana secundária adquirida no hospital (*ie*, complicando a COVID-19) quando:

- A infecção ocorreu mais de 48h após a admissão no hospital;
- A equipe assistente da UTI considerou clara a suspeita de uma condição infecciosa intercorrente e a partir disso, tomou as seguintes condutas:
 - Prescreveu tratamento antimicrobiano
 - Solicitou propedêutica direcionada para investigação de quadro infeccioso novo, independente de sítio infeccioso, com coleta de culturas, novos exames de imagem, etc.

Nos casos em que ocorreu a confirmação do quadro de infecção relacionada aos cuidados de saúde, considerou-se como positivo o isolamento de pelo menos um microrganismo

considerado patogênico, não mais do que 48 horas antes da suspeita da infecção intercorrente que motivou a inclusão no estudo.

5.7.1- Testes com amostras de sangue

As amostras de sangue de todos os pacientes e controles foram processadas e submetidas aos seguintes testes:

5.7.2- Quantificação de biomarcadores

A determinação quantitativa da concentração do PCR sérica foi realizada pelo Laboratório Central do HC-UFG, como parte da rotina assistencial de pacientes internados no CTI de adultos do HC-UFG. Para essas dosagens utilizou-se a Imunocinética de ponto fixo, na qual os Slides CRP VITROS Chemistry Products são utilizadas na medição quantitativa da concentração da PCR no soro ou no plasma com os Sistemas Químicos VITROS 250/350/5,1 FS/4600 e os Sistemas Integrados VITROS 5600/XT 7600 [kit VITROS® MicroSlide – Ortho Clinical Diagnostics. Este teste imunocinético para PCR é baseado num formato de imunoenensaio enzimático e heterogêneo do tipo *sandwich*, o qual usa o anticorpo monoclonal anti-CRP conjugado com peroxidase de rábano (HRP) que atua como gerador de sinal. O valor de referência utilizado é menor que 10mg/L. Os procedimentos para a quantificação do PCR foram realizados de acordo com instruções do fabricante.

Os níveis séricos de PCT e copeptina foram quantificados no soro utilizando-se o teste Imunoenensaio homogêneo (princípio de sanduíche) usando a tecnologia TRACE™, que se trata de uma emissão amplificada de criptografia resolvida no tempo, capaz de determinar de forma quantitativa os níveis séricos de PCT e copeptina em 50 µL soro humano com base no KRYPTOR BRAHMS sensível, respectivamente, a PCT e copeptina pro-AVP.

5.8- ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa obedece à resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 196/96 que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Este estudo faz parte do projeto “Características clínicas, de imagem pulmonar e laboratoriais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”, CAAE: 30437020.9.0000.5149, aprovado pelo COEP-UFG e pelo CONEP. Foi submetida emenda ao Comitê de Ética em Pesquisa da

UFMG (COEP-UFMG) tratando de procedimentos específicos do subprojeto tema desta dissertação.

5.9- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram processados em banco de dados criado especificamente para o projeto (software REDcap -Research Electronic Data Capture [versão 2004, *Vaderbilt University, Nashville USA*]), e então convertidos em arquivos R versão 4.1.0 (2021) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e SPSS (SPSS Statistics 20.0, Armonk, NY: IBM Corp. USA).

As variáveis categóricas são apresentadas de acordo com suas frequências absolutas e relativas (porcentagem). As variáveis contínuas são apresentadas segundo as medidas de tendência central e dispersão mais apropriadas para o tipo de distribuição. Medidas média e desvio padrão (DP) foram utilizados para as variáveis de distribuição normal, mediana e intervalo interquartilico 25% - 75% (Q1 – Q3) para as variáveis de distribuição não normal.

Para os testes de hipóteses, os dois grupos foram comparados por meio dos testes Qui-quadrado de Pearson, o Exato de Fisher e o de Mann-Whitney conforme a indicação. Ademais, realizou-se a construção de curvas ROC para a avaliação de sensibilidade e especificidade, e foram executados modelos de regressão logística conforme os critérios de seleção Backward. Em todas as análises estatísticas, foram utilizados testes bicaudais e adotado um nível de significância de $p < 0,05$.

VI – RESULTADOS (ARTIGO)

Os resultados e discussão deste estudo serão apresentados no formato de um artigo científico.

ARTIGO CIENTÍFICO

TÍTULO: Avaliação diagnóstica e prognóstica dos níveis plasmáticos de procalcitonina, proteína C reativa e copeptina na infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva

AUTORES: Gislene Pace de Souza Santos¹; Cecília Gómez Ravetti^{2,3}; Paula Vassallo Frizzera³; Marcus Vinícius Melo de Andrade^{2,3}; Vandack Nobre^{1,2,3}, em nome do Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIMI)

AFILIAÇÕES: 1- Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil; 2- Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil; 3- Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

FOMENTO: Ministério da Educação- Secretária de Educação Superior (MEC-SESU) – Edital de enfrentamento da COVID-19 de 2020.

CONFLITO DE INTERESSE: Os autores negam conflitos de interesse.

ENDEREÇO: Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte (MG), Brasil – CEP: 30.130-100

CORRESPONDÊNCIA DA AUTORA: Gislene Pace de Souza Santos

E-mail: gis.soutos@gmail.com

RESUMO

Introdução: Infecção bacteriana secundária é a principal causa de morte nos pacientes com COVID-19 grave internados em unidade de terapia intensiva (UTI), especialmente naqueles submetidos à ventilação mecânica invasiva. Identificar essas infecções é desafiador, já que as manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem podem se sobrepor àquelas causadas pelo SARS-CoV-2. A utilidade de biomarcadores, como a proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT) e a copeptina para identificação de infecção bacteriana em pacientes com COVID-19 grave não está bem estabelecida. **Objetivo:** Avaliar o papel dos níveis circulantes de PCT, PCR e copeptina na identificação de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19, internados em UTI, assim como a associação dessas moléculas com o prognóstico desses indivíduos. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo, conduzido na UTI de um hospital universitário de Belo Horizonte, MG, de abril/2020 a maio/2021. Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de COVID-19 confirmado. PCR, PCT e copeptina séricas foram dosadas à admissão (D1), no terceiro (D3) e sétimo (D7) dias de internação na UTI. Dividiu-se os pacientes em dois grupos: com e sem infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) por bactérias, cuja ocorrência foi definida pela equipe assistente. **Resultados:** Foram incluídos 86 pacientes, com idade mediana de 62 anos (45 – 71). Quarenta e seis pacientes (54%) tiveram IRAS (mediana de 7 dias após inclusão), das quais 71,7% foram confirmadas por cultura microbiológica. Noventa por cento dos pacientes apresentavam comorbidades, destacando-se hipertensão arterial sistêmica (64%), diabetes mellitus (41,9%) e obesidade (24,4%). A maioria utilizou ventilação mecânica invasiva (70,9%), vasopressores (69,8%) e realizou hemodiálise (85,9%). O subgrupo IRAS apresentou escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) significativamente mais alto do que o grupo sem IRAS nos três períodos de avaliação D1 6 (4 – 9) vs 4 (2 – 8), $p=0,007$; D3 7 (4 – 9) vs 4 (3 – 7), $p<0,003$; e D7 7 (5 – 10) vs 4 (3 – 7), $p=0,005$. Ainda que tenham sido observados níveis séricos de PCR (D7), PCT (D7) e copeptina (D3 e D7) significativamente mais elevados no subgrupo com IRAS na análise bivariada, essas diferenças não permaneceram na análise ajustada para a gravidade e presença de comorbidades. Apenas o escore SOFA mostrou-se independentemente associado à ocorrência da IRAS, no D3 = OR, 1.197; IC95% (1,033 – 1,387), $p= 0,017$; e no D7= OR, 1.261; IC95% (1,034 – 1,536), $p=0,022$). Pacientes com IRAS apresentaram maior tempo de internação na UTI (17 [10-29] vs 7,5 [3-10] dias, $p <0,001$) e no hospital (25 [12-43] vs 13 [7 – 20] dias, $p=0,001$), bem como maior mortalidade hospitalar (73,9% vs 32,5%, $p<0,001$). Os níveis séricos de copeptina foram significativamente mais elevados entre pacientes que faleceram durante a internação hospitalar, com acurácia moderada (68,5%) para este desfecho, considerando o ponto de corte de 22,0 pmol/L. **Conclusão:** As dosagens da PCT, PCR e copeptina, embora mais altas no grupo de pacientes com COVID-19 que desenvolveram IRAS, não conseguiram distinguir pacientes com e sem esta complicação, estando aparentemente mais associadas à gravidade clínica e mortalidade.

Descritores: COVID-19. SARS-CoV-2. Infecção relacionada à assistência à saúde. Infecção bacteriana secundária. Procalcitonina. Proteína C reativa. Copeptina.

INTRODUÇÃO

Cerca de um quinto dos pacientes internados com COVID-19 necessitam de cuidados intensivos¹. Ainda que sejam incomuns no momento da admissão hospitalar – cerca de 4% dos casos² -, as infecções bacterianas secundárias representam a principal causa de morte nos pacientes com a forma grave da COVID-19, com predomínio naqueles submetidos à ventilação mecânica invasiva^{3,4,5}.

Distinguir entre a infecção pelo SARS-CoV-2 isolada e uma complicada por pneumonia bacteriana é um desafio, já que as manifestações clínicas, laboratoriais e de imagem podem se sobrepor⁶.

Dentre os vários biomarcadores que vêm sendo utilizados na prática clínica para auxiliar nesta diferenciação, destacam-se a procalcitonina (PCT) e a proteína C reativa (PCR)^{7,8}. A PCT é um pró-hormônio precursor da calcitonina, que em condições de estresse inflamatório, tais como as infecções bacterianas graves, passa a ser identificado em altas concentrações no organismo humano⁹. Os níveis de PCT, em geral permanecem mais baixos, diante das infecções virais, o que torna este biomarcador uma potencial ferramenta na diferenciação etiológica da infecção, inclusive na COVID-19¹⁰. A PCR é um marcador mais disponível e de baixo custo, amplamente utilizado para o diagnóstico e definição prognóstica de condições infecciosas e inflamatórias¹¹. Na COVID-19 os níveis séricos de PCR em geral encontram-se elevados, e têm sido pontuada sua utilidade na identificação e diagnóstico de infecções bacterianas secundárias¹².

A copeptina é um glicopeptídeo arginina-vasopressina (AVP) liberado pela neurohipófise devido a estímulos osmóticos, hemodinâmicos e relacionados ao estresse¹³. Alguns estudos sugerem que este marcador pode ter utilidade diagnóstica e prognóstica importante nas doenças infecciosas, dentre elas as infecções do trato respiratório inferior e as sépticas^{14,15}. Contudo, a investigação do desempenho da copeptina para o diagnóstico de infecção bacteriana secundária na COVID-19 ainda se encontra incipiente, sendo revelada até o momento apenas uma associação desse biomarcador com o prognóstico desses pacientes¹⁵.

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos níveis circulantes de PCT, PCR e copeptina com o diagnóstico de infecção bacteriana secundária e com o prognóstico em paciente com COVID-19 internados em UTI.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento e local do estudo

Estudo observacional e prospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC – UFMG), Brasil. Trata-se de um hospital universitário com 504 leitos, 50 deles de cuidados intensivos adulto. A unidade sede do estudo conta com 18 leitos ativos e é referência para o atendimento de COVID-19 grave no HC UFMG. Este estudo é um braço do projeto intitulado: “Características clínicas, de imagem pulmonar e laboratoriais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais”, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da (CAAE: 30437020.9.0000.5149), mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

População do estudo

Foram incluídos de forma consecutiva pacientes adultos (18 anos ou mais), hospitalizados na UTI com COVID-19 confirmada, entre abril de 2020 a maio de 2021. Os critérios de exclusão foram: i) estar em uso no momento da avaliação de elegibilidade ou ter recebido terapia antibiótica de amplo espectro destinada ao tratamento de infecção relacionada aos cuidados de saúde no curso da mesma internação; ii) paciente moribundo, com previsão de óbito para as próximas 24 horas a partir da primeira avaliação; iii) pacientes em cuidados paliativos plenos no momento da avaliação de elegibilidade.

Definiu-se infecção confirmada por SARS-CoV-2 pela presença de ácido nucleico de SARS-CoV-2 detectado por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) em *swab* nasal ou em secreção do trato respiratório inferior coletada de paciente intubado.

Definiu-se como infecção bacteriana relacionada à assistência à saúde (IRAS): i) infecção que ocorreu após 48 horas da admissão no hospital, ii) cuja suspeita foi claramente registrada pela equipe assistente da UTI e iii) que motivou coleta de culturas microbiológicas e início de antibioticoterapia. Considerou-se como IRAS microbiologicamente confirmadas aquelas em que houve isolamento de bactérias patogênicas em amostras do trato respiratório, hemocultura ou urocultura coletadas na ocasião da suspeita diagnóstica.

Coleta de dados

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos no sistema de registros eletrônicos utilizado no HC-UFGM. Os dados coletados foram lançados em formulário de coleta clínica desenvolvido especificamente para o estudo utilizando o software REDcap - Research Electronic Data Capture (versão 2004, *Vanderbilt University, Nashville USA*), constituindo, portanto, um banco de dados para posterior análise.

Para dosagem de biomarcadores, foram coletados 20 ml de sangue nos seguintes momentos: no dia de inclusão no estudo (D1); após 72 hs (D3); e após sete dias (D7). Procalcitonina e coceptina foram mensuradas utilizando-se o teste Imunoensaio homogêneo através da tecnologia TRACE™, KRYPTOR BRAHMS. A PCR foi quantificada pelo Laboratório Central do HC-UFGM, como parte da rotina assistencial dos pacientes internados na UTI de adultos, utilizando-se a Imunocinética de ponto fixo, do Kit VITROS® MicroSlide – Ortho Clinical Diagnostics.

Análise estatística

Variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos e relativos (porcentagem) e as variáveis contínuas foram apresentadas utilizando as medidas de tendência central e dispersão mais apropriadas para o tipo de distribuição; média + desvio padrão (DP) foram utilizados para as variáveis de distribuição normal, e mediana, percentil 25% e percentil 75% (P25%-P75%) para as variáveis de distribuição não normal. Os pacientes incluídos no estudo foram divididos em dois grupos para as análises comparativas: grupo com IRAS suspeita ou confirmada e grupo sem IRAS durante a estadia na UTI. Variáveis qualitativas foram comparadas por meio dos testes de Qui-quadrado de Person ou exato de Fisher e variáveis quantitativas com os testes T de Student ou teste U de Mann-Whitney, conforme a indicação. Ademais, realizou-se a construção de curvas ROC para a avaliação de sensibilidade e especificidade, e foram executados modelos de regressão logística conforme os critérios de seleção Backward. Considerou-se o valor $p < 0,05$ como nível de significância para todas as variáveis.

RESULTADOS

Dados demográficos e características clínicas

No total, 170 pacientes foram admitidos na UTI do HC-UFMG com suspeita de COVID-19 no período do estudo; desses, 146 testaram positivo para o SARS-CoV-2. Ao aplicar os critérios de exclusão: 8 pacientes foram excluídos por previsão de óbito para as próximas 24 horas; 13 por estarem em cuidados paliativos plenos e 16 por estarem em uso de antibióticos de amplo espectro no momento da avaliação para elegibilidade. Além disso, 23 pacientes foram excluídos por não ser possível coletar suas amostras biológicas. Desta forma a população estudada constituiu-se de 86 pacientes (Figura 1)

Entra figura 1

A mediana de idade encontrada foi de 62 anos (46 – 71 anos), e 52 pacientes eram do sexo feminino (60,5%). Quarenta e seis pacientes (53,5%) desenvolveram IRAS durante a internação na UTI, com mediana de tempo para este diagnóstico de 7 (5 – 9) dias. Houve a confirmação microbiológica bacteriana na maioria dos pacientes (71,7%). Quanto ao sítio de infecção, nota-se que o de maior destaque foi o pulmonar (60,6%), seguido das infecções primárias de corrente sanguínea (33,3%), associadas a cateter venoso central e, foco urinário (6,06%). Os agentes etiológicos mais frequentes foram: *Acinetobacter baumannii* (15,1%), *Klebsiella pneumoniae* (9,09%) e *Staphylococcus aureus* (9,09%) no foco pulmonar, e *Staphylococcus haemolyticus* (12,1%) e *Staphylococcus epidermidis* (9,09%) nas hemoculturas (Tabela 1).

Entra tabela 1

Considerando o total de pacientes incluídos, 90% apresentavam comorbidades, destacando-se: hipertensão arterial sistêmica (64%), diabetes mellitus (41,9%) e obesidade (24,4%), sem diferença estatística entre os grupos com e sem IRAS. A maioria dos pacientes foram admitidos na internação hospitalar já em uso de antibioticoterapia (94,2%) na UTI. As principais características apresentadas pelos pacientes encontram-se demonstradas na Tabela 2.

As medianas do escore SOFA calculado à admissão, no terceiro e no sétimo dia de internação mostraram-se significativamente mais elevadas no grupo com IRAS quando comparado aos controles sem infecção: respectivamente, 6 (4 – 9) vs 4 (2 – 7) pontos, $p=0,007$; 7 (4 – 9) vs 4 (3 – 6) pontos, $p=0,003$; e 7 (5 – 10) vs 4 (3 – 7) pontos, $p=0,005$. Pacientes que

desenvolveram infecção bacteriana ao longo do seguimento tiveram maior necessidade de uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) durante a internação em UTI (93,5% vs 45%, $p < 0,001$), desenvolveram lesão renal aguda com maior frequência (76,1% vs 38,5%, $p < 0,001$), e usaram vasopressores em maior proporção (93,5% vs 42,5%, $p < 0,001$). Ademais, o subgrupo com infecção bacteriana teve tempo de internação mais longo na UTI (17 [10-29] vs 7,5 [3-10] dias, $p < 0,001$) e no hospital (25 [12-43] vs 13 [7-20] dias, $p = 0,001$), bem como maior mortalidade hospitalar (73,9% vs 32,5%, $p < 0,001$) e em UTI (71,7% vs 32,5%, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Entra tabela 2

Biomarcadores

Conforme demonstrado na Figura 2, os níveis plasmáticos de copeptina mostraram-se significativamente mais elevados no terceiro dia e no sétimo dia de seguimento entre os pacientes com infecção IRAS quando comparados aos pacientes sem infecção: D3: 53,2 pmol/L (-27,17 – 112,07) vs 17, 7 pmol/L (7,12 – 53,08), $p = 0,001$ e D7: 58,45 pmol/L (31,75 – 142,75) vs. 18,65 (6,31 – 80,09) pmol/L, $p < 0,001$. Achado semelhante foi observado com a PCR (77 mg/L [52 – 189] vs 41 [9 – 75] mg/L, $p = 0,001$) e PCT (0,65 ng/ml [0,19 – 2,65] vs 0,11 [0,08 – 1,23] ng/ml, $p = 0,001$) no sétimo dia após inclusão.

Entra figura 2

Contudo, na análise multivariada ajustada para a gravidade e presença de comorbidades, nenhum dos biomarcadores testados (PCR, PCT, copeptina) se mostrou associado ao diagnóstico de IRAS. Apenas o escore SOFA, calculado no terceiro e sétimos dias de seguimento, mostrou-se independentemente associado a esse desfecho D3 = OR, 1.197; IC95% (1.033 – 1.387), $P = 0.017$; D7= OR, 1.261; IC95% (1,034-1,536), $P = 0,022$.

No que concerne ao valor prognóstico desses biomarcadores, os níveis plasmáticos da PCT, PCR e copeptina dosados nos três tempos (primeiro, terceiro e sétimo dia) mostraram-se significativamente mais altos entre os indivíduos que evoluíram para óbito hospitalar se comparado aos que sobreviveram, conforme demonstrado na tabela 3.

Por se tratar de uma biomolécula ainda pouco estudada, nós investigamos, de forma exploratória, o valor prognóstico da copeptina dosada na admissão, na UTI, sendo constatada uma acurácia moderada, com área sob a curva (AUROC) de 68,5% (IC 95%= 0,572 – 0,799; $p = 0,003$). Utilizando o valor de corte ideal de 22,0 pmol/L, a copeptina teve sensibilidade de

64% e uma especificidade de 67% para identificar pacientes que faleceram durante a internação. Esse valor de corte teve valor preditivo positivo de 70% e valor preditivo negativo de 60%.

Entra tabela 3

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos que pacientes internados na UTI com diagnóstico de COVID-19 grave, que desenvolveram infecção bacteriana relacionada à saúde, apresentam mais disfunções orgânicas, notadamente respiratória e hemodinâmica, permanecem mais tempo na UTI e no hospital e, conseqüentemente, apresentam mortalidade mais elevada. Os níveis séricos de PCR, PCT, e copeptina não se mostram úteis para o diagnóstico das IRAS, dentre as variáveis avaliadas, apenas o escore SOFA calculado no terceiro e sétimos dias de seguimento na UTI associou-se a essa condição. Finalmente, os pacientes que faleceram apresentaram níveis séricos de PCR, PCT e copeptina mais elevados do que os sobreviventes. A acurácia de copeptina mostrou-se moderada para predição de mortalidade hospitalar na população estudada.

A coinfeção bacteriana entre adultos com COVID-19, identificada na admissão hospitalar, é infrequente, variando de 3,5%¹⁷ a 7%¹⁸. Contudo, essa complicação se torna mais comum (14% a 54%)^{18,19} durante a internação nos pacientes com as formas mais graves da infecção pelo SARS-CoV-2, sobretudo naqueles com hospitalização prolongada e admitidos em UTIs²⁰. Neste estudo, mais da metade dos pacientes apresentaram IRAS durante a internação na UTI, com predomínio do foco pulmonar. Dentre as hipóteses aventadas para explicar esta variabilidade da incidência de infecções bacterianas entre pacientes com COVID-19 cita-se a existência das diferentes variantes do vírus e a heterogeneidade dos critérios diagnósticos para as infecções secundárias adotados nos estudos²¹.

A utilidade de biomarcadores circulantes, como a PCT e a PCR, para identificação de coinfeção bacteriana na COVID-19 foi testada principalmente na fase inicial da infecção viral, referente à admissão hospitalar^{22,23}. Carbonell e cols (2022), em seu estudo multicêntrico e multinacional, que incluiu 4365 pacientes com COVID-19 internados em 84 UTIs, demonstrou que os níveis séricos de PCT e PCR colhidos na admissão da terapia intensiva, não apresentaram utilidade para o diagnóstico das coinfeções bacterianas nestes pacientes. Outro estudo multicêntrico realizado no Reino Unido também concluiu, a partir de dosagens da PCT colhidas na admissão hospitalar, que esse biomarcador não é confiável na predição de infecção bacteriana secundária no contexto da COVID-19²⁵. Em contrapartida desses achados, uma

menor parte dos estudos pontuam que valores elevados da PCR e da PCT colhidas na admissão dos pacientes com COVID-19 podem atuar como preditores de superinfecções bacterianas^{22,26}.

Poucos autores investigaram o papel dessas moléculas no diagnóstico de complicações bacterianas ocorridas durante a internação hospitalar. Heer e cols (2021) acompanharam uma coorte de 60 pacientes tratados para COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva no Reino Unido, não identificaram associação significativa entre o aumento dos níveis séricos da PCT ao longo da internação e o desenvolvimento de infecção bacteriana secundária. De forma similar, um estudo que acompanhou 56 pacientes, dos quais 35 foram internados na UTI, constatou que embora os níveis sanguíneos de PCT encontram-se elevados nos pacientes com COVID-19 grave, a dosagem desse biomarcador não auxiliou a identificar os casos de infecção bacteriana secundária²⁸. No entanto, Pink e cols (2021) ao investigarem o valor diagnóstico da PCR e PCT na detecção de infecções bacterianas secundárias durante a internação de 99 pacientes com COVID-19, constataram que ambos, sobretudo a PCT, são úteis para ajudar a descartar essas infecções bacterianas. Desta forma, questiona-se se a amostra de pacientes críticos assistidos na UTI fosse maior, essas duas moléculas conseguiriam evidenciar alguma utilidade no diagnóstico das infecções secundárias nos pacientes com COVID-19, portanto, sugere-se o desenvolvimento de novos estudos para avaliar as possíveis contribuições da PCR e PCT neste contexto.

Em nosso estudo, pacientes com infecções bacterianas secundárias apresentaram maior gravidade clínica, evidenciada por um alto índice de disfunções orgânicas e maiores valores do escore SOFA. Os pacientes mais graves apresentaram níveis mais elevados dos biomarcadores testados, especialmente no terceiro e no sétimo dia de seguimento. Em suma, nossos achados evidenciaram que aparentemente os níveis séricos de PCT e PCR se associam mais à gravidade clínica e ao prognóstico, não sendo úteis no diagnóstico de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19 internados em UTI, semelhante ao que pontuam outros autores^{30,31,32}.

Até onde pudemos constatar, este é o primeiro estudo que avaliou a utilidade da copeptina no diagnóstico de infecção bacteriana secundária em pacientes com COVID-19. Estudos prévios disponíveis na literatura investigaram o papel desse biomarcador colhido na admissão hospitalar, no diagnóstico diferencial de pacientes com pneumonia por COVID, daqueles com pneumonia não COVID-19¹³, bem como sua associação com a gravidade clínica e desfechos clínicos^{33,34,35}. Por exemplo, Gregoriano e cols (2021) dosaram a copeptina na admissão de 74 pacientes com COVID-19 internados na Suíça e encontraram associação com a mortalidade em 30 dias, com acurácia de 81%, considerando o valor de corte de 20,0 pmol/L.

Outro estudo desenvolvido na Itália, ao investigar a capacidade de predição prognóstica da coceptina colhida na admissão, em 116 pacientes hospitalizados com COVID-19, constataram acurácia moderada do biomarcador para identificar pacientes que faleceram durante a internação hospitalar (AUROC 0,71)³⁶. No presente trabalho, avaliamos a acurácia da coceptina medida em três pontos do seguimento clínico de pacientes com COVID-19 admitidos na UTI, e demonstramos que à semelhança da PCR e da PCT, esse marcador não parece útil na predição de coinfeções. Entretanto, corroborando com outros estudos, este marcador mostrou-se mais elevado em pacientes que faleceram^{34,36}, com acurácia moderada quando considerado o D1 de seguimento. Estudos com populações maiores, idealmente multicêntricos, são necessários para confirmar esses achados, bem como para melhor investigar a possível contribuição da coceptina na predição e no diagnóstico de coinfeções.

Dentre os pontos fortes deste estudo destaca-se a análise da utilidade diagnóstica dos biomarcadores de forma sistematizada em mais de um ponto do seguimento, diferentemente da maior parte dos trabalhos prévios que limitaram esta análise à admissão hospitalar. Ademais destaca-se a inclusão da coceptina, um biomarcador pouco estudado neste contexto.

Contudo, este estudo apresenta limitações, as quais devem ser mencionadas. Primeiro, o tamanho da amostra avaliada foi relativamente pequeno, bem como proveniente de apenas um centro, características que podem limitar o poder de nossas inferências estatísticas e a generalização dos resultados. Em segundo lugar, a definição de IRAS foi feita a partir de informações disponíveis em prontuário eletrônico dos pacientes e de impressões descritas pela equipe assistente, havendo, portanto, a possibilidade de falhas de registro e/ou influência de impressões subjetivas. Entretanto, ressalta-se que a unidade sede do estudo é coordenada por um especialista em infectologia, que participou de todas as definições diagnósticas. Além disso, todas as suspeitas de infecção bacteriana ocorridas na unidade são discutidas com a equipe de controle de infecção hospitalar. Por fim, mais de 71% dos casos foram confirmados com cultura microbiológica, superando a média apresentada por grande parte dos estudos em seps³⁷.

CONCLUSÕES

Infecção bacteriana secundária representa uma complicação comum em pacientes com COVID-19 internados em UTI, ocorrendo por volta do sétimo dia da internação nestas unidades. Os níveis séricos de PCR, PCT e de coceptina não se mostraram úteis para auxiliar na distinção entre pacientes com COVID-19 grave que apresentaram ou não infecção bacteriana

secundária, estando esses marcadores aparentemente mais associados à gravidade clínica e ao prognóstico dos pacientes. Como esperado, os pacientes com IRAS apresentaram mais disfunções orgânicas e mortalidade significativamente mais elevada quando comparados aos pacientes sem essa complicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- GHAHRAMANI, Sulmaz et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. **European journal of medical research**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 2020.
- 2- WESTBLADE, Lars F.; SIMON, Matthew S.; SATLIN, Michael J. Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. **Trends in microbiology**, v. 29, n. 10, p. 930-941, 2021.
- 3- RAWSON, Timothy M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2020.
- 4- KUBIN, Christine J. et al. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections. In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2021. p. ofab201.
- 5- ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.
- 6- PICKENS, Chiagozie O. et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 204, n. 8, p. 921-932, 2021.
- 7- COSTER, Dan et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. **Infection**, v. 48, p. 241-248, 2020.
- 8- CLELAND, Derrick A.; ERANKI, Ambika P. Procalcitonin. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2021.
- 9- LEE, Chien-Chang et al. Combining procalcitonin and rapid multiplex respiratory virus testing for antibiotic stewardship in older adult patients with severe acute respiratory infection. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 1, p. 62-67, 2020.

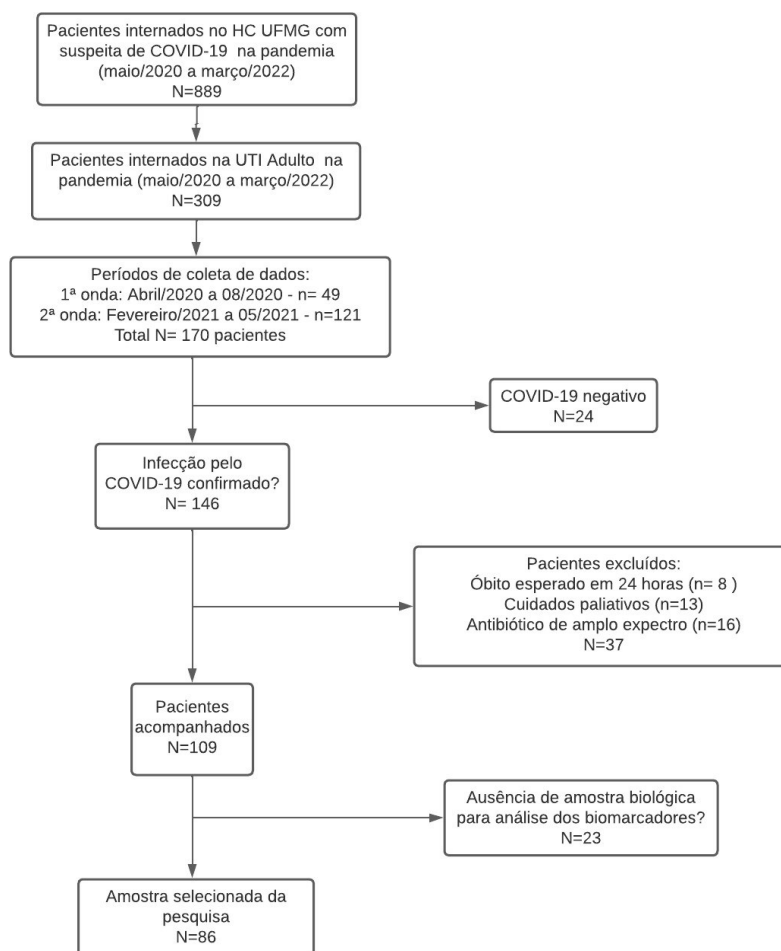
- 10- HUGHES, Stephen; MUGHAL, Nabeela; MOORE, Luke SP. Procalcitonin to guide antibacterial prescribing in patients hospitalised with COVID-19. **Antibiotics**, v. 10, n. 9, p. 1119, 2021.
- 11- LICHTENSTERN, Christoph et al. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure?. **Current opinion in infectious diseases**, v. 25, n. 3, p. 328-336, 2012.
- 12- VAN BERKEL, Miranda et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times?. **Critical care**, v. 24, n. 1, p. 1-4, 2020.
- 13- KULUÖZTÜRK, Mutlu et al. Efficacy of copeptin in distinguishing COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 3113-3121, 2021.
- 14- DOBŠA, Lidija; CULLEN EDOZIEN, Kido. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. **Biochemia medica**, v. 23, n. 2, p. 172-190, 2013.
- 15- KATAN, Mira; MÜLLER, Beat; CHRIST-CRAIN, Mirjam. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. **Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 1-2, 2008.
- 16- GREGORIANO, Claudia et al. Activation of vasopressin system during COVID-19 is associated with adverse clinical outcomes: an observational study. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. 6, p. bvab045, 2021.
- 17- LANGFORD, Bradley J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 26, n. 12, p. 1622-1629, 2020.
- 18- LANSBURY, Louise et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 266-275, 2020.
- 19- CONWAY MORRIS, Andrew et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. **Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 236, 2022.
- 20- TONG-MINH, Kirby et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. **BMC infectious diseases**, v. 22, n. 1, p. 1-9, 2022.
- 21- OMOUSH, Samya A.; ALZYOUD, Jihad AM. The prevalence and impact of coinfection and superinfection on the severity and outcome of COVID-19 infection: an updated literature review. **Pathogens**, v. 11, n. 4, p. 445, 2022.
- 22- ATALLAH, Natalie J. et al. Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. **PLoS One**, v. 17, n. 1, p. e0262342, 2022.

- 23- FABRE, Valeria et al. The role of procalcitonin results in antibiotic decision-making in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 43, n. 5, p. 570-575, 2022.
- 24- CARBONELL, Raquel et al. Negative predictive value of procalcitonin to rule out bacterial respiratory co-infection in critical covid-19 patients. **Journal of Infection**, v. 85, n. 4, p. 374-381, 2022.
- 25- RELPH, Katharine A. et al. Procalcitonin is not a reliable biomarker of bacterial co-infection in people with COVID-19 undergoing microbiological investigation at the time of hospital admission. In: Open forum infectious diseases. **Oxford University Press**, 2022. p. ofac179.
- 26- FALCONE, Marco et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 4, p. 1078-1084, 2021.
- 27- HEER, Randeep S. et al. Concentrações elevadas de procalcitonina em casos graves de Covid-19 podem não refletir coinfeção bacteriana. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 58, n. 5, pág. 520-527, 2021.
- 28- GARRIDO, Pedro et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. **The American journal of emergency medicine**, v. 46, p. 525-531, 2021.
- 29- PINK, Isabell et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. **Infection**, v. 49, n. 5, p. 935-943, 2021.
- 30- GRINBAUM, Renato Satovschi; KIFFER, Carlos Roberto Veiga. Infecções bacterianas em pacientes com COVID-19: uma revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 1863-1868, 2021.
- 31- MUSUUZA, Jackson S. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. **PLoS one**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021.
- 32- HAN, Huan et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 1123-1130, 2020.
- 33- MATUSZEWSKI, Michal et al. Copeptin as a marker of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. **J Health Soc Sci**, v. 7, n. 4, p. 397-409, 2022.
- 34- HAMMAD, Reham et al. Copeptin: a neuroendocrine biomarker of COVID-19 severity. **Biomarkers in Medicine**, v. 16, n. 8, p. 589-597, 2022.
- 35- KAUFMANN, C. K. et al. Improvement of outcome prediction of hospitalized patients with COVID-19 by a dual marker strategy using high-sensitive cardiac troponin I and copeptin. **European Heart Journal**, v. 42, n. Supplement_1, p. ehab724. 3393, 2021.

- 36- INDIRLI, Rita et al. Prognostic value of copeptin and mid-regional proadrenomedullin in COVID-19-hospitalized patients. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 52, n. 5, p. e13753, 2022.
- 37- SILVA, Eliézer et al. Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, p. 143-150, 2012.

ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Seleção dos pacientes para inclusão no estudo



Abreviações: HC-UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; UTI – Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 1 – Bactérias isoladas nas culturas dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital das Clínicas da UFMG no período de abril de 2020 a maio de 2021.

Foco cultura	Microorganismo	N	%
Foco respiratório/ Aspirado Traqueal	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6,06
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	15,1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6,06
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9,09
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	3,03
	<i>Escherichia coli</i>	1	3,03
	<i>Serratia marcescens</i>	1	3,03
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1	3,03
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,03
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	9,09
	TOTAL	20	60,6
Foco urinário/ urocultura	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3,03
	<i>Escherichia coli</i>	1	3,03
	TOTAL	2	6,06
Foco indefinido/ Hemocultura	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,03
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	6,06
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	12,1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	9,09
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	3,03
	TOTAL	11	33,3

Os dados são apresentados em número absoluto e percentual (n, %).

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas da população de acordo com o desenvolvimento ou não de infecção bacteriana secundária.

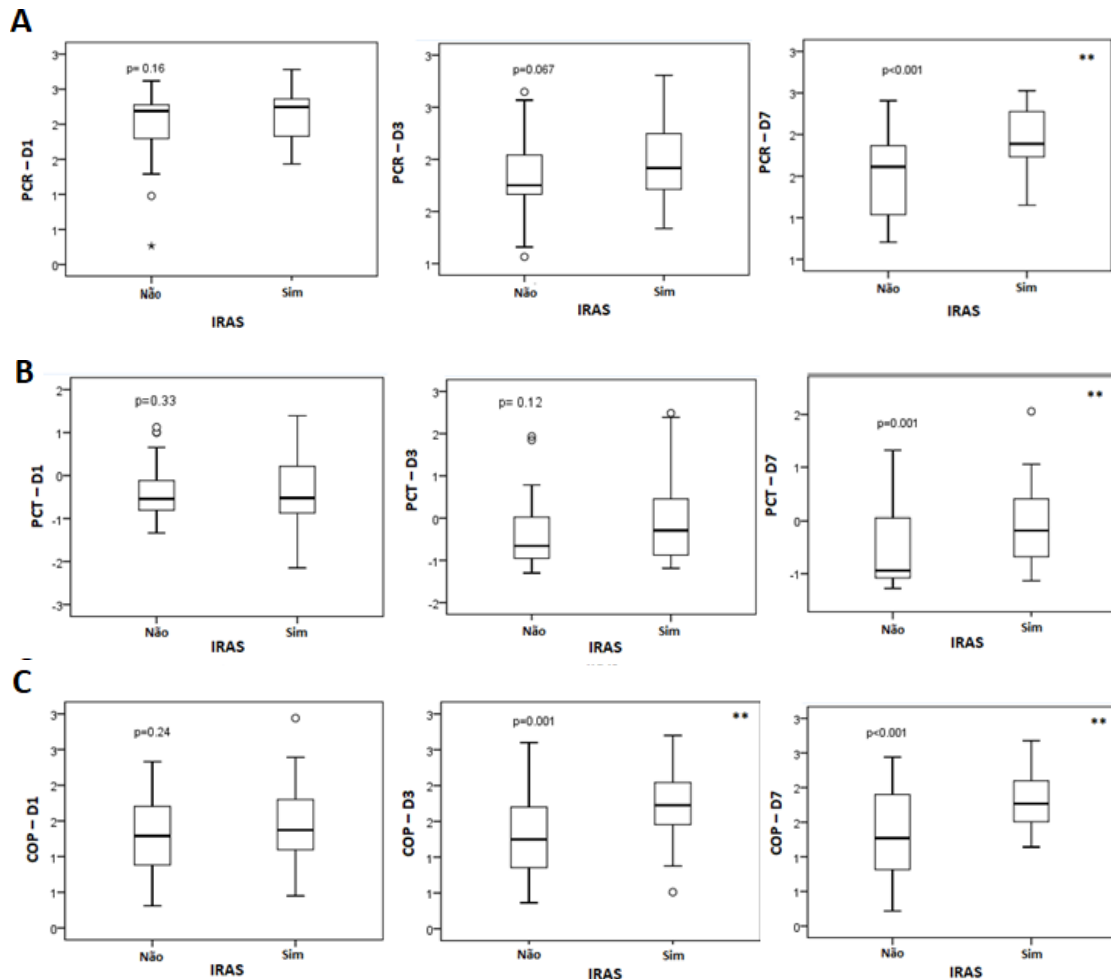
Características	Todos (n=86)	Grupo com IRAS (n=46)	Grupo sem IRAS (n=40)	p valor
Idade, anos	62 (46-71)	62 (45-72)	59 (46-70)	0,603
Sexo feminino	52 (60,5)	29 (63)	23 (57,5)	0,6
Comorbidades	78 (90,7)	42 (91,3)	36 (90)	1,00
HAS	55 (64)	30 (65,2)	25 (62,5)	0,79
Diabetes mellitus	36 (41,9)	22 (47,8)	14 (35)	0,22
DPOC	11 (12,8)	6 (13)	5 (12,5)	0,94
Asma	5 (5,8)	5 (10,9)	.	0,058
DCV	13 (15,1)	7 (15,2)	6 (15)	0,978
ICC	10 (11,6)	3 (6,5)	7(17,5)	0,177
DRC	3 (3,5)	3 (6,5)	.	0,245
Obesidade	21 (24,4)	11 (23,9)	10 (25)	0,907
Neoplasia sólida	2 (2,3)	.	2 (5)	0,213
Neoplasia hematológica	5 (5,8)	3 (6,5)	2 (5)	1,00
Escore de gravidade				
APACHE II	16 (12-20)	16 (13-21)	15 (11-19)	0,316
SOFA D1	5 (3-8)	6 (4-9)	4 (2-8)	0,007
SOFA D3	5 (3-8)	7 (4-9)	4 (3-7)	0,003
SOFA D7	6 (4-9)	7 (5-10)	4 (3-7)	0,005
Uso de antibióticos na admissão	81 (94,2)	43 (93,5)	38 (95)	1,00
Dados de internação				
Uso de VMI	61 (70,9)	43 (93,5)	18 (45)	< 0,001
Dias de VMI	12 (7-21)	16 (8-28)	7 (4-12)	< 0,001
SARA	62 (72,1)	43 (93,5)	19 (47,5)	0,001
Prona na VMI	38 (44,2)	32 (69,4)	6 (15)	< 0,001
LRA	50 (58,8)	35 (76,1)	15 (38,5)	< 0,001
TSR	55 (85,9)	39 (90,7)	16 (76,2)	0,14
Uso de Vasopressores	60 (69,8)	43 (93,5)	17 (42,5)	< 0,001
Uso de Inotrópicos	9 (10,5)	5 (10,9)	4 (10)	1,00
Duração da internação (dias)				
Hospitalar	18 (11-32)	25 (12-43)	13 (7-20)	0,001
Na UTI	10 (7-18)	17 (10-29)	7,5 (3-10)	< 0,001

Óbito

Hospitalar	47 (54,7)	34 (73,9)	13 (32,5)	< 0,001
Na UTI	46 (53,5)	33 (71,7)	13 (32,5)	< 0,001

Abreviaturas: IRAS – Infecção relacionada à assistência à saúde; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DVC - Doença Cardiovascular; DPOC – Doença de obstrução pulmonar crônica; ICC – Insuficiência cardíaca congestiva; DRC – Doença renal crônica; APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; VMI – Ventilação mecânica invasiva; SARA – Síndrome da angústia respiratória aguda; LRA – Lesão renal aguda; TSR – Terapia de substituição renal; UTI – Unidade de terapia intensiva. **Análise estatística:** Realizada comparações de variáveis categóricas através do teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher segundo indicação, as variáveis contínuas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney. Os dados são apresentados em mediana (Q1-Q3) ou em número absoluto e percentual (n, %).

Figura 2 – Distribuição dos valores dos biomarcadores PCR, PCT, copeptina (em escala logarítmica) dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária.



Níveis séricos dos biomarcadores procalcitonina, proteína C reativa e copeptina (em escala logarítmica) na admissão, terceiro e sétimo dia de internação na UTI conforme o desenvolvimento ou não das IRAS. **Abreviaturas:** UTI – Unidade de Terapia Intensiva; PCR 1 – proteína C reativa na admissão; PCR 3 – proteína C reativa no terceiro dia de internação; PCR 7 – proteína C reativa no sétimo dia de internação; PCT 1 – procalcitonina na admissão; PCT 3 – proteína C reativa no terceiro dia de internação; PCT 7 – procalcitonina no sétimo dia de internação; COP 1 – copeptina na admissão; COP 3 – copeptina no terceiro dia de internação; COP 7 – copeptina no sétimo dia de internação; IRAS – Infecção relacionada à assistência à saúde. Os achados que mostraram significância estatística foram as dosagens colhidas no sétimo dia. **B.** Dosagem sérica da procalcitonina em escala logarítmica na admissão, no terceiro dia e no sétimo dia de internação, comparando o perfil entre aqueles que desenvolveram ou não a infecção relacionada à assistência à saúde. Os achados que mostraram significância estatística foram as dosagens colhidas no sétimo dia. **C.** Dosagem sérica da copeptina em escala logarítmica na admissão, no terceiro dia e no sétimo dia de internação, comparando o perfil entre aqueles que desenvolveram ou não a infecção relacionada à assistência à saúde. Os achados que mostraram significância estatística foram as dosagens colhidas no terceiro e sétimo dia. **Análise estatística:** As variáveis contínuas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney. Os dados são apresentados conforme as medidas de dispersão: mínimo, máximo, 1º quartil, mediana, 3º quartil e outliers.

Tabela 3 – Níveis séricos dos biomarcadores dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com os desfechos sobrevivência ou óbito hospitalar.

Biomarcadores	Sobreviventes	Óbito hospitalar	P-valor
PCR D1	159 (58-216)	166 (66-227)	0,725
PCR D3	58 (32-159)	78 (51-178)	0,089
PCR D7	46 (14-78)	77 (51-181)	0,008
PCT D1	0,18 (0,12-0,31)	0,55 (0,21-4,59)	<0,001
PCT D3	0,13 (0,09-0,23)	0,95 (0,25-5,73)	<0,001
PCT D7	0,14 (0,08-0,28)	1,43 (0,52-4,36)	<0,001
COP D1	15,8 (7,2-27,8)	29,8 (15,0-90,35)	0,003
COP D3	16,7 (7,11-36,7)	58,7 (31,3-122,3)	<0,001
COP D7	20,3 (7,09-33,6)	88,1 (43,2-158,9)	<0,001

Abreviaturas: PCR – Proteína C reativa; PCT – Procalcitonina; D1 – Primeiro dia de internação; D3 Terceiro dia de internação; D7 – Sétimo dia de internação. **Análise estatística:** Realizada comparações de variáveis categóricas através do teste Qui-quadrado. Os dados são apresentados em mediana (Q1-Q3) ou em número absoluto e percentual (n, %).

VII- RESULTADOS ADICIONAIS

Do ponto de vista laboratorial, verifica-se que os pacientes que desenvolveram infecção bacteriana secundária apresentaram na admissão alterações laboratoriais diversas, sendo estatisticamente significantes a leucocitose [12610 (9230 – 13940) vs 9195 (5970 – 10900), p-valor 0,01], neutrofilia [10180 (7827 – 12672) vs 7650 (4657 – 9170), p-valor 0,002] e linfopenia [625 (415 – 877) vs 835 (520 – 1067), p-valor 0,05]. No terceiro dia, além da leucocitose [11165 (8147 – 14067) vs 8015 (6092 – 10897), p-valor 0,003], neutrofilia [9070 (6855 – 11597) vs 6630 (4750 – 9730), p-valor 0,006] e linfopenia [640 (377 – 1072) vs 1060 (600 – 1440), p-valor 0,012]. Também se mostraram significantes as dosagens de ureia [88,50 (58 – 111,75) vs 55 (31 -74,5), p-valor 0,01], creatinina [1,24 (0,80 – 3,43) vs 0,84 (0,61 -1,78), p-valor 0,05] e lactato [2,03 (1,62 – 2,59) vs 1,52 (1,27 – 1,99), p-valor 0,01]. Já no sétimo dia as alterações laboratoriais mais significativas encontradas foram: leucocitose [13510 (8820 – 18870) vs 9920 (7395 – 143720), p-valor 0,023], neutrofilia [11580 (7810-16410) vs 7605 (5380 – 12817), p-valor 0,009], ureia [119,0 (76,50 – 164,50) vs 28,50 (45,25 – 107,50), p-valor 0,01] e creatinina [1,40 (10,82 – 3,72) vs 0,79 (0,60 – 2,09), p-valor 0,02] (Tabela 4). Tais alterações são condizentes com o registrado na literatura (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020; GRINBAUM; KIFFER, 2021). Chen X. e colaboradores (2020) ao avaliarem as coinfeções na COVID-19, dentre as alterações encontradas, também identificaram a ocorrência significativa de linfopenia, elevação do lactato e neutrofilia. Sabe-se que alterações laboratoriais estão atreladas a gravidade clínica dos pacientes (HENRY *et al.*, 2020).

Tabela 4 – Características laboratoriais da população dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária.

Tempo	Variáveis	Grupo com IRAS	Grupo sem IRAS	P-valor
D1	Leucócitos	12610 (9230 – 13940)	9195 (5970 – 10900)	0,01
	Neutrófilos	10180 (7827 – 12672)	7650 (4657 – 9170)	0,002
	Linfócitos	625 (415 – 877)	835 (520 – 1067)	0,05
	Plaquetas	191000 (138250 – 242500)	205500 (159500 – 271000)	0,264
	PTTA	27,35 (22,80 – 30,57)	27,05 (23,62 – 30,82)	0,65
	RNI	1,05 (0,99 – 1,15)	1,10 (1,03 – 1,14)	0,29
	Ureia	60 (39 – 87)	49 (34 – 73)	0,28
	Creatinina	1,05 (0,7 – 1,95)	0,88 (0,57 – 1,40)	0,26
	Lactato	1,91 (1,44 – 2,56)	1,64 (1,34 – 1,99)	0,078
	bilirrubina	0,58 (0,41 -0,88)	0,59 (0,38 – 0,91)	0,77
	paO2	150,60 (96,75 – 204,06)	192,64 (117,92 – 295,25)	0,09

D3	Leucócitos	11165 (8147 – 14067)	8015 (6092 – 10897)	0,003
	Neutrófilos	9070 (6855 – 11597)	6630 (4750 – 9730)	0,006
	Linfócitos	640 (377 – 1072)	1060 (600 – 1440)	0,012
	Plaquetas	212500 (153000 – 252000)	220000 (169250 – 276000)	0,45
	PTTA	24 (21,90 – 31,20)	26,80 (22,60 – 30,05)	0,58
	RNI	1,08 (1,03 – 1,23)	1,10 (1,04 – 1,18)	0,77
	Ureia	88,50 (58 – 111,75)	55 (31 – 74,5)	0,01
	Creatinina	1,24 (0,80 – 3,43)	0,84 (0,61 – 1,78)	0,05
	Lactato	2,03 (1,62 – 2,59)	1,52 (1,27 – 1,99)	0,01
	bilirrubina	0,45 (0,40 – 1,03)	0,67 (0,40 – 0,94)	0,56
	paO2	80,10 (65,10 – 92,45)	78,90 (69,88 – 85,22)	0,98
D7	Leucócitos	13510 (8820 – 18870)	9920 (7395 – 143720)	0,023
	Neutrófilos	11580 (7810 – 16410)	7605 (5380 – 12817)	0,009
	Linfócitos	700 (480 -1290)	1060 (497 – 1590)	0,36
	Plaquetas	212000 (168000 – 259500)	224500 (148500 – 330000)	0,29
	PTTA	24,10 (20,10 – 29,12)	22,80 (19,95 – 28,25)	0,51
	RNI	1,09 (1,03 – 1,17)	1,08 (1,04 – 1,12)	0,58
	Ureia	119,0 (76,50 – 164,50)	28,50 (45,25 – 107,750)	0,01
	Creatinina	1,40 (0,82 – 3,72)	0,79 (0,60 – 2,09)	0,02
	Lactato	1,87 (1,49 – 2,15)	1,75 (1,45 – 2,24)	0,80
	bilirrubina	0,69 (0,40 – 1,19)	0,53 (0,34 – 0,840)	0,12
	paO2	77,30 (68,78 – 91,70)	76,10 (66,33 – 82,12)	0,66

Abreviaturas: IRA – Infecção relacionada à assistência à saúde; PTTA – Tempo de tromboplastina parcial ativado; RNI – Relação normatizada internacional; paO2 – Pressão parcial de O2 dissolvida no sangue arterial. D1 – Primeiro dia de internação; D3 Terceiro dia de internação; D7 – Sétimo dia de internação. **Análise estatística:** Realizada comparações de variáveis categóricas através do teste Qui-quadrado. Os dados são apresentados em mediana (Q1-Q3) ou em número absoluto e percentual (n, %).

Conforme demonstrado na Figura 2, os níveis plasmáticos de coceptina mostraram-se significativamente mais elevados no terceiro dia de seguimento entre os pacientes com infecção bacteriana secundária quando comparados aos pacientes sem infecção (53,19 pmol/L [–27,17 – 112,07] vs 17,67 pmol/L [7,12 – 53,08], p=0,001). Achado semelhante foi observado com a PCR (77 mg/L [52 - 189] vs 41 [9 - 75] mg/L, p= 0,001), PCT (0,65 ng/ml [0,19 – 2,65] vs 0,11 [0,08 – 1,23] ng/ml, p= 0,001) e coceptina (58,45 pmol/L [31,75 – 142,75] vs. 18,65 [6,31 – 80,09] pmol/L, p< 0,001) no sétimo dia após inclusão (Tabela 5).

Tabela 5 – Níveis séricos dos biomarcadores dosados na admissão (D1), no terceiro (D3) e no sétimo dia (D7) de internação na UTI, de acordo com o desenvolvimento ou não da infecção bacteriana secundária.

Marcador	Grupo com IRAS	Grupo sem RAS	P-valor
PCR D1	176mg/L (67-232)	154mg/L (60-191)	0,156
PCR D3	189mg/L (110-285)	110mg/L (48-152)	0,019
PCR D7	77mg/L (52-189)	41mg/L (9-75)	0,001
PCT D1	0,30ng/ml (0,13 - 1,81)	0,28ng/ml (0,15-0,9)	0,324
PCT D3	0,51ng/ml (0,13 – 3,04)	0,22ng/ml (0,10 - 1,09)	0,119
PCT D7	0,65ng/ml (0,19 – 2,65)	0,11ng/ml (0,08 - 1,23)	0,001
Copeptina D1	23,48pmol/L (12,35-65,72)	19,43pmol/L (7,55 - 51,95)	0,241
Copeptina D3	53,19pmol/L (27,17 –112,07)	17,67pmol/L (7,12 – 53,08)	0,001
Copeptina D7	58,45pmol/L (31,75 – 142,75)	18,65pmol/L (6,31-80,09)	<0,001

Abreviaturas: IRA – Infecção relacionada à assistência à saúde; PCR – Proteína C reativa; PCT – Procalcitonina; D1 – Primeiro dia de internação; D3 Terceiro dia de internação; D7 – Sétimo dia de internação. **Análise estatística:** As variáveis contínuas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney. Os dados são apresentados em mediana (Q1-Q3) ou em número absoluto e percentual (n, %).

A etiologia das coinfeções associadas à COVID-19 tem se mostrado bem variável (GRINBAUM; KIFFER, 2021). Nossos achados (Tabela 1 do artigo) assemelharam-se ao que tem sido descrito na literatura para essa população, como pode-se citar o maior isolamento de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* nas culturas de infecções de corrente sanguínea de pacientes com COVID-19 assistidos em cuidados intensivos na Grécia (KOKKORIS *et al.*, 2021), bem como de *S. aureus* e *K. pneumoniae* em pacientes hospitalizados com COVID-19 em Nova Iorque (SEPULVEDA *et al.*, 2020). De acordo com Ruiz-Bastian e equipe (2021) no que se diz respeito aos patógenos isolados nas culturas do foco pulmonar nota-se que dentre as bactérias o *A. baumannii* foi um dos microrganismos de maior destaque nos pacientes com COVID-19.

Identificamos uma taxa elevada do uso de antimicrobianos na COVID-19 à admissão (94%), perfil semelhante ao encontrado na literatura (57-99%), sendo os mais utilizados: azitromicina, ceftriaxona, bem como o oseltamivir especialmente nos pacientes que necessitaram de cuidados críticos (LAI; WANG; HSUEH, 2020; GUAN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; RAWSON *et al.*, 2020). Tal achado se justifica especialmente nos primeiros meses da pandemia, na qual a organização Mundial da Saúde e a Surviving Sepsis em suas diretrizes recomendaram a administração empírica do antibiótico nos casos de pneumonia grave por SARS-CoV-2 (ALHAZZANI *et al.*, 2020). A Surviving Sepsis em 2020, ao emitir algumas orientações sobre o manejo de adultos com COVID-19 grave, recomendou o uso de

antibacterianos empíricos nos pacientes em ventilação mecânica e insuficiência respiratória com a COVID-19. Visto que a identificação de uma coinfeção ou superinfecção bacteriana em pacientes com COVID-19 é um desafio, já que a sintomatologia pode ser semelhante a apresentada nos quadros de infecção viral subjacente. Essa dificuldade diagnóstica também acabou refletindo em altas taxas de administração de antimicrobianos parenterais, como registrado por vários estudiosos, chegando a alcançar uma taxa de 53% de uso nos casos leves e moderados, e até mesmo acima de 90% nos casos graves, assistidos nos hospitais ou UTI (RAWSON *et al.*, 2020, LANGFORD *et al.*, 2021).

VIII- PERSPECTIVAS

Na sequência do estudo pretende-se descrever o perfil imuno-inflamatório dos pacientes incluídos, a partir da análise de quimiocinas e citocinas no soro coletada na inclusão e nos dias 3 e 7 de seguimento. Bem como analisar e correlacionar os níveis das citocinas e quimiocinas com os níveis séricos dos biomarcadores dosados (PCT, PCR e copeptina).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Sibtain; GHANI, Farooq. Trend analysis of lab tests requisitions of COVID-19 prognostic biomarkers at a clinical chemistry reference laboratory-na observational study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 60, p. 522-525, 2020.

ASGHAR, Muhammad Sohaib et al. Role of biochemical markers in invasive ventilation of coronavirus disease 2019 patients: multinomial regression and survival analysis. **Cureus**, v. 12, n. 8, 2020.

ASOGLU, R. et al. Procalcitonin is a predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with fatal COVID-19. **Eunaev Med Pharmacol Sci**, p. 11953-11959, 2020.

ASSICOT, Marcel et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. **The Lancet**, v. 341, n. 8844, p. 515-518, 1993.

ALHAZZANI, Waleed et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Intensive care medicine**, v. 46, n. 5, p. 854-887, 2020.

BALK, Robert A. et al. Effect of procalcitonin testing on health-care utilization and costs in critically ill patients in the United States. **Chest**, v. 151, n. 1, p. 23-33, 2017.

BANKIR, Lise; BICHET, Daniel G.; MORGENTHALER, Nils G. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. **Journal of internal medicine**, v. 282, n. 4, p. 284-297, 2017.

BRUNKHORST, F. M.; HEINZ, U.; FORYCKI, Z. F. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. **Intensive care medicine**, v. 24, n. 8, p. 888, 1998.

CHEN, Xi et al. The microbial coinfection in COVID-19. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 104, p. 7777-7785, 2020.

CHEN, Wei et al. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 1-7, 2020.

CHRIST-CRAIN, M. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?. **Swiss medical weekly**, v. 135, n. 3132, p. 451-451, 2005.

CONWAY MORRIS, Andrew et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. **Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 236, 2022.

COPAESCU, Ana et al. The role of immunological and clinical biomarkers to predict clinical COVID-19 severity and response to therapy—a prospective longitudinal study. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 646095, 2021.

COSTA, Rafael Lessa da et al. Secondary infections in a cohort of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit: impact of gram-negative bacterial resistance. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 64, 2022.

DOBŠA, Lidija; CULLEN EDOZIEN, Kido. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. **Biochemia medica**, v. 23, n. 2, p. 172-190, 2013.

DOLCI, Alberto et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 59, n. 2, p. 433-440, 2021.

DYER, Emma M.; WATERFIELD, Thomas; BAYNES, Hannah. How to use C-reactive protein. **Archives of Disease in Childhood-Education and Practice**, v. 104, n. 3, p. 150-153, 2019.

GARCIA-VIDAL, C. et al. COVID19-researchers group, Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clin Microbiol Infect**, v. 30, 2020.

GARRIDO, Pedro et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. **The American journal of emergency medicine**, v. 46, p. 525-531, 2021.

GHAHRAMANI, Sulmaz et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. **European journal of medical research**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 2020.

GHONEIM, Hazem E.; THOMAS, Paul G.; MCCULLERS, Jonathan A. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. **The Journal of Immunology**, v. 191, n. 3, p. 1250-1259, 2013.

GOMES, Dayane Aparecida et al. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. **Peptides**, v. 136, p. 170437, 2021.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GREGORIANO, Claudia et al. Activation of vasopressin system during COVID-19 is associated with adverse clinical outcomes: an observational study. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. 6, p. bvab045, 2021.

GRINBAUM, Renato Satovschi; KIFFER, Carlos Roberto Veiga. Infecções bacterianas em pacientes com COVID-19: uma revisão. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 1863-1868, 2021.

GRONDMAN, Inge et al. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. **Biochemical Society Transactions**, v. 48, n. 1, p. 1-14, 2020.

HAMADE, Bachar; HUANG, David T. Procalcitonin: where are we now?. **Critical Care Clinics**, v. 36, n. 1, p. 23-40, 2020.

HARBARTH, Stephan et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 164, n. 3, p. 396-402, 2001.

HATTORI, Takuya et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. **American journal of clinical pathology**, v. 141, n. 1, p. 43-51, 2014.

HEIDARI-BENI, Farshad et al. The level of procalcitonin in severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Clinical, Biological and Molecular Aspects of COVID-19**, p. 277-286, 2021.

HENRY, Brandon Michael et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.

HU, Rui et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 2, p. 106051, 2020.

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUANG, Ian et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. **Therapeutic advances in respiratory disease**, v. 14, p. 1753466620937175, 2020.

JI, Shang-Rong et al. Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRPm. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 1, p. 284-294, 2007.

JOCHBERGER, Stefan et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. **Critical care medicine**, v. 37, n. 2, p. 476-482, 2009.

KERMALI, Muhammed e cols. O papel dos biomarcadores no diagnóstico de COVID-19 – Uma revisão sistemática. **Ciências da vida**, v. 254, p. 117788, 2020.

KOKKORIS, S. et al. ICU-acquired bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. **Journal of Hospital Infection**, v. 107, p. 95-97, 2021.

KOOZI, Hazem; LENGQUIST, Maria; FRIGYESI, Attila. C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study. **Journal of critical care**, v. 56, p. 73-79, 2020.

KULUÖZTÜRK, Mutlu et al. Efficacy of copeptin in distinguishing COVID-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 5, p. 3113-3121, 2021.

KUMAR, Manoj; AL KHODOR, Souhaila. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 353, 2020.

LAI, Chih-Cheng; WANG, Jui-Hsiang; HSUEH, Po-Ren. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 101, p. 314-322, 2020.

LANGFORD, Bradley J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection**, v. 26, n. 12, p. 1622-1629, 2020.

- LEE, Chien-Chang et al. Combining procalcitonin and rapid multiplex respiratory virus testing for antibiotic stewardship in older adult patients with severe acute respiratory infection. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 21, n. 1, p. 62-67, 2020.
- LIPPI, Giuseppe et al. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 50, n. 2, p. 243-253, 2012.
- LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 505, p. 190, 2020.
- LIU, Ze-Ming et al. Associação dos níveis de procalcitonina com a progressão e prognóstico de pacientes hospitalizados com COVID-19. **Revista internacional de ciências médicas**, v. 17, n. 16, pág. 2468, 2020.
- LUKASZYK, Ewelina; MAŁYSZKO, Jolanta. Copeptin: pathophysiology and potential clinical impact. **Advances in medical sciences**, v. 60, n. 2, p. 335-341, 2015.
- LUO, Xiaomin et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus 2019. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 16, p. 2174-2179, 2020.
- MALIK, Preeti et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ evidence-based medicine**, v. 26, n. 3, p. 107-108, 2021.
- MANNA, Sounik; BAINDARA, Piyush; MANDAL, Santi M. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 10, p. 1397-1404, 2020.
- MEISNER, Michael. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. **Clinica chimica acta**, v. 323, n. 1-2, p. 17-29, 2002.
- MERAD, Miriam; MARTIN, Jerome C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nature reviews immunology**, v. 20, n. 6, p. 355-362, 2020.
- MING, Damien K. et al. Informing antimicrobial management in the context of COVID-19: understanding the longitudinal dynamics of C-reactive protein and procalcitonin. **BMC infectious diseases**, v. 21, p. 1-7, 2021.
- MOUTACHAKKIR, Mariame et al. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. In: **Annales de biologie clinique**. 2017. p. 225-229.
- MÜLLER, B. et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. **European journal of clinical investigation**, v. 37, n. 2, p. 145-152, 2007.
- MUSUUZA, Jackson S. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 16, n. 5, p. e0251170, 2021.

- NAZERIAN, Peiman et al. Procalcitonin for the differential diagnosis of COVID-19 in the emergency department. Prospective monocentric study. **Internal and Emergency Medicine**, p. 1-3, 2021.
- PEPYS, Mark B. et al. C-reactive protein: a critical update. **The Journal of clinical investigation**, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003.
- PINK, Isabell et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. **Infection**, v. 49, n. 5, p. 935-943, 2021.
- PONTI, Giovanni et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 389-399, 2020.
- PRKNO, Anna et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. **Critical care**, v. 17, p. 1-11, 2013.
- RAWSON, Timothy M. et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459-2468, 2020.
- REINHART, Konrad et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. **Clinical microbiology reviews**, v. 25, n. 4, p. 609-634, 2012.
- REINHART, Konrad; MEISNER, Michael. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. **Critical care clinics**, v. 27, n. 2, p. 253-263, 2011.
- RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, p. 101623, 2020.
- RUIZ-BASTIÁN, Mario et al. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 101, n. 3, p. 115477, 2021.
- SAGER, Ramon et al. Are admission procalcitonin levels universal mortality predictors across different medical emergency patient populations? Results from the multi-national, prospective, observational TRIAGE study. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 55, n. 12, p. 1873-1880, 2017.
- SAGER, Ramon et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. **BMC medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2017.
- SAGHAZADEH, Amene; REZAEI, Nima. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective. **Expert review of clinical immunology**, v. 16, n. 5, p. 465-470, 2020.
- SAHU, Bikash R. et al. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. **Clinica chimica acta**, v. 509, p. 91-94, 2020.
- SAMRAJ, Ravi S.; ZINGARELLI, Basilia; WONG, Hector R. Role of biomarkers in sepsis care. **Shock (Augusta, Ga.)**, v. 40, n. 5, p. 358, 2013.

SCHUETZ, Philipp et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 17, n. 6, p. 593-601, 2017.

SEPULVEDA, Jorge et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. **Journal of clinical microbiology**, v. 58, n. 8, p. e00875-20, 2020.

SHARIFPOUR, Milad et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. e0242400, 2020.

SINGH, Satarudra Prakash et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 275-299, 2021.

SMILOWITZ, Nathaniel R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European heart journal**, v. 42, n. 23, p. 2270-2279, 2021.

SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 754, 2018.

STOLZ, Daiana et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. **Chest**, v. 131, n. 4, p. 1058-1067, 2007.

TILLET, William S.; FRANCIS JR, Thomas. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. **The Journal of experimental medicine**, v. 52, n. 4, p. 561, 1930.

VAZZANA, Natale; DIPAOLO, Francesco; OGNIBENE, Silvia. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. **Acta Clinica Belgica**, v. 77, n. 2, p. 268-272, 2022.

VENTETUOLO, Corey E.; LEVY, Mitchell M. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. **Clinics in chest medicine**, v. 29, n. 4, p. 591-603, 2008.

VINCENT, Jean-Louis; DONADELLO, Katia; SCHMIT, Xavier. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. **Critical care clinics**, v. 27, n. 2, p. 241-251, 2011.

WACKER, Christina et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 5, p. 426-435, 2013.

WAN, Yushun et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. **Journal of virology**, v. 94, n. 7, p. e00127-20, 2020.

WANG, J. T, Sheng W-H, Fang C-T, et al. **Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. Emerg Infect Dis**, v. 10, n. 5, p. 818-824, 2004.

WANG, L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 50, n. 4, p. 332-334, 2020.

WANG, Zhongliang et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 769-777, 2020.

WILLIAMS, E. J. et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. **Journal of Hospital Infection**, v. 110, p. 103-107, 2021.

World Health Organization (WHO) (org.). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard - 30 April 2023a** Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 02 mai. 2023.

World Health Organization (WHO) (org.). **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020a**. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acesso em: 20 abr. 2021.

World Health Organization (WHO) (org.). **Oxygen sources and distribution for COVID-19 treatment centres: interim guidance, 4 April 2020b**. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/oxygen-sources-and-distribution-for-covid-19-treatment-centres>. Acessado em: 20 abr. 2021.

WU, Yi et al. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. **Biological chemistry**, v. 396, n. 11, p. 1181-1197, 2015.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

XU, Zhe et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.

ZAKI, Ali M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 19, p. 1814-1820, 2012.

ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, 2020, 382, 727;

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – PARTICIPANTE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Participante

1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – participante

Você está sendo convidado pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Cecilia Gomez Ravetti para participar de uma pesquisa sobre o coronavírus. A pesquisa se chama “Características epidemiológica, clínicas, imagenológicas e laboratoriais de pacientes com infecção por COVID-19 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.”

A participação nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo ao seu tratamento nessa instituição. Após ler esse termo, ou tê-lo explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

Como todos têm acompanhado, em dezembro de 2019 houve infecção de um grupo de pessoas na China causado por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 ou causador do COVID-19). Aproximadamente em 5% dos casos, a infecção respiratória se torna grave, com necessidade de internação em terapia intensiva e necessidade de algum tipo de suporte ventilatório e a mortalidade até o momento foi de 3,7% acometendo principalmente pacientes idosos com outras doenças. Precisamos entender como esse vírus adoece a população brasileira para melhorar o atendimento. Para isso, pretendemos investigar como os pacientes com coronavírus estão adoecendo, quais implicações na sua saúde e nos seus exames e como o sistema imunológico está combatendo a infecção.

Se você aceitar participar, iremos coletar amostras de sangue e, caso você precise de ajuda de um aparelho para respirar, vamos coletar amostras aspiradas do seu pulmão também. Serão coletadas também amostras de urina e de saliva. Iremos fazer vários exames para entender as alterações do seu corpo diante da infecção e vamos fazer exames de ultrassom e analisar os dados clínicos da sua papeleta.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, mas garantimos que nosso interesse principal o restabelecimento completo da sua saúde. Os exames e coletas adicionais propostos nesse projeto são de baixo risco e não irão interferir na capacidade do seu corpo em combater o vírus. Por exemplo, o ultrassom é uma ferramenta que não traz nenhum prejuízo para o paciente, já que não é invasivo e não emite radiação, à diferença de outros métodos de imagem. O exame será realizado em menos de 15 minutos sem necessidade de transporte. Da mesma, a pesquisa realizará procedimentos simples de coleta de sangue na veia do braço do Sr./ da Sra. por 5 dias (5 ml de sangue por dia), juntamente com a coleta de sangue da manhã e de 15 ml nos

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Participante

2

dias 0 (hoje), 3, 7 e 14 dias depois. A coleta de sangue pode causar hematoma no local, mas vamos utilizar a mesma punção que será utilizada para exames de rotina.

No seu sangue serão realizados testes para dosagem de substâncias produzidas pelo corpo quando ele sofre uma inflamação e uma agressão infecciosa, como proteínas e outros compostos. Além disso, serão avaliadas algumas células de defesa imunológica, principalmente linfócitos, para verificarmos como elas se comportam diante de infecção por COVID. Serão realizados ainda testes da coagulação sanguínea, pesquisa de fragmentos de DNA, que são partes de alguns genes que podem estar associados a algumas condições infecciosas e ajudam a controlar as respostas organismo. Por fim, serão dosadas algumas substâncias que participam do controle da pressão arterial e da regulação da quantidade de água e sódio no organismo.

Caso você precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do seu pulmão para avaliar como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. Nesse material será também pesquisada a presença do coronavírus, como parte do processo de assistência que é feita em todos os pacientes internados com suspeita de infecção por esse vírus. O aspirado pulmonar é um procedimento de rotina em pacientes com suporte ventilatório em CTI e não será realizado apenas para o propósito dessa pesquisa, apenas vamos guardar o aspirado feito rotineiramente e estudá-lo.

Por fim, solicitamos a sua autorização para coletar amostras de saliva e de urina. No caso da saliva, a coleta será feita no mesmo dia ou no dia seguinte à sua inclusão na pesquisa, usando um tipo de cotonete, que será passado na sua boca até ficar úmido, sem causar desconforto. Para a urina, serão coletados cerca de 80 ml no total, sendo parte no terceiro, sétimo, décimo e décimo quarto dias após a sua inclusão nesta pesquisa. Se você receber alta antes dessas datas, não será necessário retornar para coletar urina.

As coletas de saliva e de urina são procedimentos simples e não dolorosos. Podem apenas acarretar algum risco de constrangimento e apreensão sobre os resultados dos exames que serão feitos nesses materiais. Na urina e na saliva serão feitas pesquisa de componentes do coronavírus e de anticorpos contra este vírus produzidos pelo seu corpo. O uso da urina e da saliva para diagnóstico pode facilitar a pesquisa da infecção e da defesa imunológica entre as pessoas que tiveram COVID-19 ou que foram vacinadas, pois a coleta é mais fácil, sem desconforto. No caso da urina, outra vantagem é que o material pode ficar armazenado em geladeira comum.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Participante

3

Pequenas quantidades das amostras de sangue, urina, saliva e das secreções respiratórias (se você estiver internado no CTI e for intubado) serão armazenadas em condições técnicas apropriadas, e conforme a legislação vigente, e poderão ser usadas para futuras testagens, todas envolvidas nos aspectos que foram descritos acima (inflamação, defesa imunológica, coagulação de sangue e sistemas de controle de pressão arterial e de sódio do corpo). Você poderá a qualquer momento retirar a sua autorização (ou consentimento) para utilização deste material, e exigir o seu descarte.

Você tem o direito de retirar a autorização (ou consentimento) para essa pesquisa a qualquer momento sem sofrer nenhuma alteração no seu atendimento ou tratamento nesse hospital, basta comunicar a equipe da pesquisa. Você não irá se beneficiar diretamente ao participar desse estudo, mas contribuirá para que o COVID-19 seja melhor entendido ajudando a equipe da pesquisa a desenvolver novos exames e estratégias para lidar com essa doença. O (A) Sr (a) não terá qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberá remuneração por sua participação. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e você terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes. Caso receba alta, a coleta não será mais necessária para a pesquisa e sua participação será encerrada.

Gostaríamos ainda de informar que os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas de saúde apresentados durante a pesquisa. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Este Termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

1 - Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com

2 - Dra Cecília Gomez Ravetti (31) 99959-6555 - email: ceciliag.ravetti@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Participante

4

Se você tiver dúvidas éticas, pode consultar o **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**:
Telefax (31) 3409-4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º
andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

Consentimento:

Eu _____ entendi o
que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Concordo em
participar da pesquisa sobre COVID-19.

Estou ciente dos riscos e dos benefícios da minha participação. Estou ciente de que os
resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a minha
identificação individual. Estou ciente que posso retirar minha participação a qualquer
momento sem prejuízo ao meu atendimento.

Para a utilização futura das minhas amostras de sangue, urina, saliva e da secreção
respiratória (se estas forem coletadas), declaro que:

() Há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido

() Não há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido

Nome/assinatura do participante da pesquisa
Belo Horizonte, __/__/__

Testemunha imparcial no caso de analfabeto Nome do pesquisador que aplicou o
Termo

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – RESPONSÁVEL.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável
1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável

Você está sendo convidado a autorizar a participação de um ente querido numa pesquisa sobre coronavírus pelos pesquisadores Dr. Vandack Alencar Nobre Jr e Dra. Cecilia Gomez Ravetti. A pesquisa se chama “Características epidemiológica, clínicas, imagenológicas e laboratoriais de pacientes com infecção por COVID-19 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.”

A participação do seu ente querido nesse estudo é voluntária e você tem o direito de recusar sem qualquer prejuízo ao tratamento dele (a) nessa instituição. Após ler esse termo, ou tê-lo explicado para você, sinta-se à vontade para perguntar e tirar todas as dúvidas que você tiver.

Como todos têm acompanhado, em dezembro de 2019 houve infecção de um grupo de pessoas na China causado por um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 ou causador do COVID-19). Aproximadamente em 5% dos casos, a infecção respiratória se torna grave, com necessidade de internação em terapia intensiva e necessidade de algum tipo de suporte ventilatório e a mortalidade até o momento foi de 3,7% acometendo principalmente pacientes idosos com outras doenças. Precisamos entender como esse vírus adoece a população brasileira para melhorar o atendimento. Para isso, pretendemos investigar como os pacientes com coronavírus estão adoecendo, quais implicações na sua saúde e nos seus exames e como o sistema imunológico está combatendo a infecção.

Se você aceitar que estudemos a doença em seu ente querido, iremos coletar amostras de sangue e, caso ele(a) precise de ajuda de um aparelho para respirar, vamos coletar amostras aspiradas do pulmão também. Serão coletadas também amostras de urina e de saliva. Iremos fazer vários exames para entender as alterações do seu corpo diante da infecção e vamos fazer exames de ultrassom e analisar os dados clínicos da sua papeleta.

A participação em qualquer projeto de pesquisa possui riscos, mas garantimos que nosso interesse principal o restabelecimento da saúde do seu ente querido. Os exames e coletas adicionais propostos nesse projeto são de baixo risco e não irão interferir na capacidade do seu corpo em combater o vírus. Por exemplo, o ultrassom é uma ferramenta que não traz nenhum prejuízo para o paciente, já que não é invasivo e não

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável
2

emite radiação, à diferença de outros métodos de imagem. O exame será realizado em menos de 15 minutos sem necessidade de transporte. Da mesma, a pesquisa realizará procedimentos simples de coleta de sangue na veia do braço por 5 dias (5 ml, ou uma colherinha de chá, de sangue por dia), juntamente com a coleta de sangue da manhã e de 15 ml (ou três colheres de chá) nos dias 0 (hoje), 3, 7 e 14 dias depois. A coleta de sangue pode causar hematoma no local, mas vamos utilizar a mesma punção que será utilizada para exames de rotina. Caso ele(a) precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do pulmão para avaliar como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. O aspirado pulmonar é um procedimento de rotina em pacientes com suporte ventilatório em CTI e não será realizado apenas para o propósito dessa pesquisa, apenas vamos guardar o aspirado feito rotineiramente e estudá-lo.

Por fim, solicitamos a sua autorização para coletar amostras de saliva e de urina. No caso da saliva, a coleta será feita no mesmo dia ou no dia seguinte à sua inclusão na pesquisa, usando um tipo de cotonete, que será passado na sua boca até ficar úmido, sem causar desconforto. Para a urina, serão coletados cerca de 80 ml no total, sendo parte no terceiro, sétimo, décimo e décimo quarto dias após a sua inclusão nesta pesquisa. Se você receber alta antes dessas datas, não será necessário retornar para coletar urina.

As coletas de saliva e de urina são procedimentos simples e não dolorosos. Podem apenas acarretar algum risco de constrangimento e apreensão sobre os resultados dos exames que serão feitos nesses materiais. Na urina e na saliva serão feitas pesquisa de componentes do coronavírus e de anticorpos contra este vírus produzidos pelo seu corpo. O uso da urina e da saliva para diagnóstico pode facilitar a pesquisa da infecção e da defesa imunológica entre as pessoas que tiveram COVID-19 ou que foram vacinadas, pois a coleta é mais fácil, sem desconforto. No caso da urina, outra vantagem é que o material pode ficar armazenado em geladeira comum.

No seu sangue serão realizados testes para dosagem de substâncias produzidas pelo corpo quando ele sofre uma inflamação e uma agressão infecciosa, como proteínas e outros compostos. Além disso, serão avaliadas algumas células de defesa imunológica, principalmente linfócitos, para verificarmos como elas se comportam diante de infecção por COVID. Serão realizados ainda testes da coagulação sanguínea, pesquisa de fragmentos de DNA, que são partes de alguns genes que podem estar associados a algumas condições infecciosas e ajudam a controlar as respostas organismo. Por fim, serão dosadas algumas substâncias que participam do controle da pressão arterial e da regulação da quantidade de água e sódio no organismo. Caso ele(a) precise de CTI, além das coletas de sangue, vamos também coletar aspirado do pulmão para avaliar

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável
3

como o sistema imunológico está combatendo o vírus direto no pulmão. Nesse material será também pesquisada a presença do coronavírus, como parte do processo de assistência que é feita em todos os pacientes internados com suspeita de infecção por esse vírus.

Pequenas quantidades das amostras de sangue, urina, saliva e das secreções respiratórias (se o seu ente for internado em CTI e intubado) serão armazenadas em condições técnicas apropriadas, e conforme a legislação vigente, e poderão ser usadas para futuras testagens, todas envolvidas nos aspectos que foram descritos acima (inflamação, defesa imunológica, coagulação de sangue e sistemas de controle de pressão arterial e de sódio do corpo). O seu ente querido poderá a qualquer momento retirar a sua autorização (ou consentimento) para utilização deste material, e exigir o seu descarte.

Você tem o direito de retirar essa autorização (ou consentimento) a qualquer momento sem sofrer nenhuma alteração no atendimento ou tratamento nesse hospital ao seu ente querido, basta comunicar a equipe da pesquisa. É importante informar que seu ente querido não irá se beneficiar diretamente ao participar desse estudo, mas contribuirá para que o COVID-19 seja melhor entendido ajudando a equipe da pesquisa a desenvolver novos exames e estratégias para lidar com essa doença. O (A) Sr (a), nem seu ente querido, terão qualquer tipo de despesa para participar da pesquisa e não receberão remuneração pela participação. No caso de algum dano decorrente da pesquisa, nossa equipe assumirá toda responsabilidade e ressarcimentos cabíveis, e você terá direito à indenização proporcional a esse dano, definida pelas instâncias jurídicas competentes. Caso receba o seu ente receba alta, a coleta não será mais necessária para a pesquisa e a participação dele(a) será encerrada.

Garantimos que os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Este Termo deverá ser assinado em duas vias, sendo uma para o você, como representante legal do participante, e outra para os pesquisadores.

Se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa, pode entrar em contato direto com os pesquisadores responsáveis:

1 - Dr. Vandack Alencar Nobre Jr: (31) 3309-4195 / 99831-0004 - email: vandack@gmail.com

ANEXO - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Características clínicas, de imagem pulmonar e laboratoriais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 admitidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Pesquisador: Vandack Alencar Nobre Jr

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 30437020.9.0000.5149

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.974.420

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1531497.pdf, de 13/04/2020) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 houve infecção de um grupo de pessoas na China causado por um novo tipo de coronavírus, COVID-19 (1). Até o dia 14 de março de 2020, 142539 casos foram confirmados, sendo 81021 na China e 61518 fora desse país (https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_6). A mortalidade até o momento é de 3,7% ocorrendo principalmente em pacientes idosos, portadores de comorbidades, tais como Diabetes Mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) (2). Aproximadamente em 5% dos casos, a infecção respiratória se torna grave, com necessidade de internação em terapia intensiva e necessidade de algum tipo de suporte ventilatório, tanto ventilação mecânica não-invasiva (VMNI) como ventilação mecânica invasiva (VMI) (2). A falta de tratamento específico e de vacinas para sua prevenção, implica que o diagnóstico precoce seja fundamental para o suporte adequado aos pacientes. A RT-PCR tem sido

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

o método diagnóstico de escolha para confirmação da infecção. A tomografia de tórax tem sido o método de escolha para definição de gravidade da infecção e tratamento. Padrões tomográficos tais como opacidades em vidro-fosco, consolidações irregulares multifocais e/ou padrão intersticial bilateral periférico têm sido descritos nesta epidemia (3). A ultrassonografia pulmonar à beira-leito é eficaz na determinação de padrões bem estabelecidos na insuficiência respiratória aguda (4). Associada à avaliação cardíaca e de grandes vasos demonstrou benefício na identificação dos diferentes tipos de choque (5). Na epidemia de coronavírus, estudos têm demonstrado a utilidade do uso da ultrassonografia no grupo de pacientes com infecção pulmonar. O padrão ultrassonográfico descrito em séries de casos consiste na detecção de linhas B focais, difusas ou confluentes, espessamento pleural com irregularidades, consolidações subpleurais, lobares com broncograma aéreo (6) O padrão de resposta inflamatória presente nos pacientes com infecção pelo SARS-CoV2, perfil de citocinas, quimiocinas e mesmo de marcadores rotineiramente utilizados, como a proteína C reativa (PCR) ainda não está bem determinado (7). Novos biomarcadores vem sendo associados a perfis de pacientes críticos, como suPAR, pró-ADM, pro-ET1, trail e IP-10 (8), cell free DNA(9). Trabalhos recentes demonstraram que há uma forte indução de citocinas pró-inflamatórias durante a fase aguda da infecção havendo elevação sanguíneos de IL-1b, IL1ra, IL-4, IL-8, IL-9, IL-6, IL-7, IFNg, IP-10, MCP-1, TNF, MIP-1b, VEGF, G-CSF e GM-CSF (10, 11). Além disso, pacientes que apresentaram as formas mais graves da doença apresentaram maior elevação de IL-2, IL-7, IL-10, TNF, IP-10, MCP-1, IL-8 e G-CSF quando comparados com formas mais leves da doença (10, 11) sugerindo uma forte associação entre o processo inflamatório e a evolução clínica. Além disso, a evolução do covid-19 está associado a importante linfopenia com diminuição dos linfócitos T CD4, CD8 e Tregs, afetando de forma mais importante os pacientes graves. Associado a tal depleção, há o aumento relativo de linfócitos T virgens na circulação (11). Nenhum estudo, entretanto, abordou a evolução da resposta inflamatória e como se dá a resolução da mesma. Além disso, o pulmão é o principal órgão acometido pela covid-19, mas não há estudos avaliando a dinâmica inflamatório de aspirado bronco-alveolar. Poucos estudos avaliaram o processo de coagulação em pacientes com SARS-CoV-2. Entretanto, estudos preliminares indicam que sua função está significativamente alterada em comparação com pessoas saudáveis. Além disso, estes estudos relatam uma associação entre altos níveis de dímero D, produtos de degradação da fibrina e tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado alargados (12, 13). Nos últimos anos cresceu, de forma significativa, o número de pesquisas que investigam cfDNA como biomarcador em pacientes críticos, incluindo pacientes com sepse (14, 15). Muitos estudos em pacientes críticos

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

demonstraram o cfDNA com preditor de mortalidade, entre eles pacientes com sepse e síndrome do desconforto respiratório agudo (9, 16, 17) como melhor preditor de mortalidade do que os escores MODS (Multiple Organ Dysfunction) e APACHE II (18). Este biomarcador também apresentou boa correlação com a gravidade da infecção em pacientes críticos, sendo a eficiência diagnóstica dos níveis de cfDNA similar à dos níveis de procalcitonina e da proteína C-reativa (19). Do ponto de vista terapêutico, ainda não há um agente farmacológico específico para o tratamento da COVID-19, sendo utilizadas rotineiramente medidas gerais de suporte clínico. Algumas drogas de ação antiviral e imunomoduladoras estão em investigação. Apesar dos achados ainda preliminares, baseados em dados observacionais, um estudo muito recente identificou uma redução substancial da carga viral do SARS-CoV-2 em trato respiratório de pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina, em comparação a controles negativos(20). Dependendo da gravidade de apresentação dos casos e da avaliação do perfil de segurança da droga, pretende-se que protocolos assistenciais locais possam vir a incorporar tal estratégia terapêutica no decorrer dos próximos dias ou semanas. Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar as características clínicas, laboratoriais e de imagem (incluindo dados de ultrassonografia, radiografia e tomografia de tórax), investigando a associação entre essas variáveis, em pacientes adultos internados com suspeita ou confirmação de COVID 19 no Hospital das Clínicas da UFMG durante a duração da epidemia.

HIPÓTESES

As características dos pacientes com infecção por coronavírus diferem nos pacientes com outras infecções conhecidas. No grupo de pacientes normalmente atendidos no HC-UFMG, devido às suas doenças de base como doenças hematológicas, transplantados (fígado, rins, medula óssea), a COVID 19 terá comportamento diferente.

A resposta inflamatória poderá ter associação com a gravidade, como desfechos relacionados à mortalidade, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica entre outros.

METODOLOGIA

Delineamento e local do estudo: Trata-se de uma coorte prospectiva, único centro, realizado no HC-UFMG, localizado na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O HC-UFMG é uma unidade de hospitalar integrado ao SUS com 504 leitos, sendo 30 leitos de terapia intensiva. **Coleta de material biológico:** será coletado amostra de sangue (volume total de 25 ml), dividida da seguinte forma: tubo seco para soro (10 ml), tubo com adição de citrato (5 ml) e tubo com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

heparina (10 ml), à admissão e nos dias 3 e 7 de seguimento. O material será separado em alíquotas e armazenado em freezer a -80o do Laboratório Multiusuário da Faculdade de Medicina da UFMG (freezer Grupo NIIMI) para posterior análise. Em pacientes intubados, coletaremos também aspirado bronco-alveolar em sistema fechado no dia da intubação e nos dias 3 e 7 de seguimento, ou no dia da extubação. Os exames laboratoriais: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), tempo de trombina (TT), fibrinogênio e dímeros D serão realizados no aparelho ACL Top 550 (Werfen, Artarmon, Australia). O teste de geração de trombina será realizado por método inhouse validado (4) no equipamento Fluoroskan Ascent FL (Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Finlandia). Protocolo ultrassonográfico: Será utilizado ultrassom portátil Terason 3000® disponível na unidade. Os transdutores setorial e linear segundo a indicação. Exames seriados serão realizados em todos os pacientes admitidos com suspeita ou confirmação de infecção por coronavírus. Exames diários serão realizados, de acordo com o segundo protocolo: Seis janelas em cada hemitórax serão avaliadas a saber: divisão de cada hemitórax em regiões anterior, lateral e posterior, de acordo com as linhas axilar anterior e posterior. Cada região será posteriormente dividida em superior e inferior de acordo com linha imaginária à altura do mamilo (Fig 1). Serão avaliados os seguintes parâmetros: Presença de deslizamento pleural; Padrão pulmonar de linhas A ou B; Se linhas B definir se linhas B definir suas características: bem delimitadas ou coalescentes; presença de espessamento pleural; presença de consolidações subpleurais, focais ou múltiplas. Avaliação de Biomarcadores séricos e pulmonares: A quantificação de citocinas, quimiocinas e pró- ADM, suPAR, pro-ET1, trail e IP-10 será realizada no soro das amostras de pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por coronavírus. O soro será obtido a partir de centrifugação (centrifugação por 15 minutos a 2000g e 3850 rpm a 4 graus), alíquotado em tubos de Eppendorf e estocado a -80° C para posterior análise. Serão utilizados kits comerciais disponíveis para análise. Os níveis séricos e no aspirado pulmonar de IFN- , TNF-, IL-6, IL-1, IL-10, IL-17, CCL3, CXCL10, CCL2, CCL8, CXCL9, CCL5, pentraxin-3 (PTX3) e NETs serão mensurados através do teste de Enzyme-linked immunosorbent assays (E.L.I.S.A., R&D System para dosagem em espectrofotômetro) usando anticorpos da RD System. Placas de 96 poços serão cobertas com 50L/poço do anticorpo específico e os resultados serão expressos em picogramas/ mL. Será analisada também a fonte de citocinas e a caracterização das células do sistema imune por citometria de fluxo no sangue periférico e no aspirado bronco-alveolar. Serão avaliados os perfis de linfócitos T auxiliares (CD3+CD4+), citotóxicos (CD3+CD8+), reguladores (CD3+CD4+CD25+CD127lowFoxP3+) ILC (Lin-CD45+CD127+), NK (Lin-CD56+CD16+). Investigaremos também células mieloides como as Células Dendríticas

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

(CD11c+) e monócitos (CD14+CD16+/-). Marcadores de ativação e regulação (HLA-DR, CD80, CD107, GITR, PD1, LAg3, LAP) e citocinas (IFNg, IL17A, IL10, TNF e IL4/IL13) serão avaliados para se estabelecer o perfil de resposta imune associado a evolução patológica.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Adultos com 18 anos ou mais E suspeita ou confirmação de infecção por coronavírus.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Recusa em participar do estudo através da recusa de assinatura do TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo deste estudo é avaliar as características clínicas, laboratoriais e de imagem (incluindo dados de ultrassonografia, radiografia e tomografia de tórax), investigando a associação entre essas variáveis, em pacientes adultos internados com suspeita ou confirmação de COVID 19 no Hospital das Clínicas da UFMG durante a duração da epidemia.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever em pacientes admitidos em enfermaria e CTI as seguintes variáveis:

- Casuística: idade, sexo, presença de comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica (12), doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], neoplasias sólidas, neoplasias hematológicas, doenças auto-imunes e inflamatórias), escores de gravidade clínica à admissão tais como SAPS-3 (21), SOFA (22) e APACHE-II (23).
- Características radiográficas encontradas.
- Características ultrassonográficas: utilização de protocolo pulmonar previamente utilizado em estudos realizados na instituição (24) Figuras 1 e 2.
- Comparar os achados ultrassonográficas com as radiográficas.
- Comparar os achados ultrassonográficas com os níveis de marcadores inflamatórios séricos.
- Comparar os achados ultrassonográficas com as características clínicas dos pacientes e com o prognóstico.
- Determinar fluxo de atendimento institucional de pacientes com suspeita ou confirmação de COVID19 por meio de dados clínicos e ultrassonográficos (Figura 2).
- Determina e descrever os seguintes dados laboratoriais encontrados: cinética da proteína C reativa, global de leucócitos (segmentados e linfócitos), ureia e creatinina, enzimas hepáticas

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

(ASAT-ALAT-bilirrubinas), coagulograma.

- Avaliar perfil de citocinas inflamatórias e quimiocinas e correlaciona-los com os grupos ajustados pela gravidade.
- Avaliar o perfil de novos biomarcadores: suPAR, pró-ADM, pro-ET1, trail e IP-10, cell free DNA.
- Comparar a cinética dos biomarcadores entre pacientes com suspeita e confirmação de infecção por coronavírus.
- Estudar os desfechos secundários: tempo de VMI, tempo de internação em CTI e hospitalar, mortalidade em CTI e hospitalar.
- Analisa biomarcadores séricos para correlação posterior com desfechos relacionados à necessidade de VMI, tempo de internação em CTI e mortalidade.
- Desenvolver classificadores utilizando análise dos dados com técnicas de teorias de redes, teoria da informação, data mining e inteligência artificial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Os riscos associados a este projeto estarão relacionados à punção venosa para coleta de material biológico (sangue), como hematoma no sítio de punção. Poderá ser também coletado através de punção arterial previamente puncionada para monitorização hemodinâmica. O ultrassom à beira-leito não está associada a riscos adicionais, já que é método não invasivo, sem emissão de radiação. A coleta de aspirado traqueal será realizada sem desconexão do paciente. É método habitualmente realizado em ambientes de terapia intensiva. Os pacientes serão acompanhados durante toda a sua internação em UTI e seu sigilo de identidade será guardado. Futuramente, os dados coletados se tornarão públicos.

BENEFÍCIOS

Este estudo trará conhecimento sobre a infecção por SARS-CoV-2 em vários aspectos, a saber:

- Dados clínicos e epidemiológicos da população afetada.
- Conhecimento sobre a resposta inflamatória através da dosagem de diferentes biomarcadores que auxiliarão em futuros estudos de tratamento.
- Conhecer a evolução da doença com relação ao comprometimento pulmonar através de diferentes métodos de imagem: radiografia, ultrassonografia e tomografia.
- Conhecer as características da nossa população comprometida.
- Desenvolver planos de ação para tratamento.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de coorte prospectiva, único centro, realizado no HC-UFMG.

O estudo visa avaliar as características clínicas, laboratoriais e de imagem (incluindo dados de ultrassonografia, radiografia e tomografia de tórax), investigando a associação entre essas variáveis, em pacientes internados com suspeita ou confirmação de COVID 19.

Procedimentos realizados no estudo:

- Para o projeto de pesquisa será coletado amostra de sangue para exames laboratoriais e avaliação de biomarcadores séricos e pulmonares (incluindo biomarcadores genéticos).
- Pacientes intubados, será coletado também aspirado bronco-alveolar em sistema fechado no dia da intubação e nos dias 3 e 7 de seguimento, ou no dia da extubação.
- Realização de protocolo ultrassonográfico.
- Diagnóstico específico da infecção viral - coleta de swab e de nasofaringe (parte do processo assistencial dos pacientes incluídos no estudo).x'

Previsão do número de participantes de pesquisa a serem incluídos no estudo: 200.

Previsão de início do estudo: 01/04/2020.

Previsão de encerramento do estudo: 31/08/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas ao Parecer Consubstanciado nº 3.965.370 emitido em 11/04/2020:

1. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para participantes e responsável legal), intitulado "TCLE_COVID_HC_UFGM.pdf":

1.1. Lê-se no TCLE: "Iremos fazer vários exames para entender as alterações do seu corpo diante da infecção e vamos fazer exames de ultrassom e analisar os dados clínicos da sua papeleta". Foi informado no TCLE quais amostras biológicas serão coletadas, entretanto não há informação sobre quais exames serão realizadas com tais amostras. É necessário descrever no TCLE todos os procedimentos envolvidos na pesquisa, incluindo quais análises serão realizadas e suas respectivas finalidades, em linguagem clara e acessível à compreensão leiga. Diante do exposto:

1.1.1. Solicita-se descrever no TCLE os procedimentos a serem realizados na pesquisa, pontuando

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

quais análises serão realizadas nas amostras biológicas e o objetivo de cada análise (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.a).

RESPOSTA: Os procedimentos a serem realizados foram listados nas novas versões do TCLE para o participante e responsável legal), conforme constam nos documentos revisados, enviados via Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.1.2. Solicita-se descrever no TCLE quais FAMÍLIAS de genes/segmentos de DNA e/ou RNA serão analisadas nas amostras biológicas coletadas para o estudo. O pesquisador poderá descrever os genes estudados de forma agrupada segundo a funcionalidade ou o efeito (exemplo: genes relacionados ao aparecimento do câncer, inflamação, morte celular, resposta ao tratamento etc.) não sendo necessário listá-los individualmente, respeitando-se a capacidade de compreensão do participante de pesquisa (Carta Circular nº 041/2015/CONEP/CNS/MS, itens 2.a e 2.b).

RESPOSTA: Os fragmentos de genes que serão estudados (cell free DNA) foram citados nos TCLEs documentos revisados, de forma mais genérica, com ênfase na representatividade e efeito a ser investigado desses compostos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: Foram inseridas nas versões atualizadas dos TCLEs a explicitação acerca do direito de buscar indenizações em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Solicitam-se esclarecimentos quanto ao destino das amostras biológicas ao final das análises (exames) realizadas no estudo, isto é, se as amostras serão ou não destruídas. Caso as amostras sejam armazenadas para análises futuras, solicita-se adequar os TCLEs inseridos na Plataforma Brasil à Resolução CNS nº 441 de 2011 e à Portaria MS nº 2.201 de 2011.

RESPOSTA: Foram acrescentadas nos TCLEs informações sobre a criação de um repositório de amostras biológicas e seu objetivo, dando ao participante ou a seu responsável legal dando a opção de escolher entre a necessidade ou não de a equipe de pesquisa apresentar novo TCLE quando da eventual utilização das amostras estocadas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1531497.pdf	13/04/2020 13:43:54		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_sem_marcas_responsavel.docx	13/04/2020 13:38:38	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_sem_marcas_participante.docx	13/04/2020 13:38:20	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_marcadas_responsavel.docx	13/04/2020 13:38:04	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado_marcadas_participante.docx	13/04/2020 13:37:45	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Outros	Carta_reposta_parecer_versao_1.pdf	13/04/2020 13:37:31	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_emergencial_COVID_300320.pdf	31/03/2020 17:44:07	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_HC_UFMG.pdf	31/03/2020 17:34:21	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_COVID.pdf	31/03/2020 17:21:41	Vandack Alencar Nobre Jr	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.974.420

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 16 de Abril de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – Responsável
4

2 - Dra Cecília Gomez Ravetti (31) 99959-6555 - email: ceciliag.ravetti@gmail.com

Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100

Se você tiver dúvidas éticas, pode consultar o **Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**: Telefax (31) 3409- 4592. Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar, sl. 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901

Consentimento:

Eu _____ entendi o que me foi proposto e tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Concordo em autorizar a participação de do paciente _____ na pesquisa sobre COVID-19. Pude avaliar os riscos e os benefícios da participação do paciente. Estou ciente de que os resultados serão publicados somente em conjunto, não permitindo a identificação individual do meu ente querido. Estou ciente que eu posso retirar a participação do meu ente querido a qualquer momento sem prejuízo ao atendimento do mesmo a qualquer momento que eu achar necessário.

Para a utilização futura das amostras de sangue, urina, saliva e de secreção respiratória do meu ente (se estas forem coletadas), declaro que:

() Há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

() Não há necessidade de assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome/assinatura do participante da pesquisa
Belo Horizonte, __/__/__

Nome/assinatura do representante legal

Nome do pesquisador que aplicou o Termo