



UFMG
2014 MICROBIOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL

Laboratório de
**Virologia Básica
e Aplicada**
ICB - UFMG



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA APLICADA
MESTRADO PROFISSIONAL**

ALICE APARECIDA LOURENÇO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES**

Belo Horizonte, MG

2021

ALICE APARECIDA LOURENÇO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE COVID-19 DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Microbiologia Aplicada do Departamento de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Prof^a. Dra. Jordana G. A. Coelho dos Reis

Co-orientadora: Dra. Camila Pacheco Silveira Martins da Mata

Belo Horizonte, MG

2021

043 Lourenço, Alice Aparecida.
Avaliação de parâmetros laboratoriais de pacientes com diagnóstico de COVID-19 do hospital Risoleta Tolentino Neves [manuscrito] / Alice Aparecida Lourenço. – 2021.

111 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Jordana G. A. Coelho dos Reis. Co-orientadora: Dra. Camila Pacheco Silveira Martins da Mata.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Mestrado Profissional em Microbiologia aplicada.

1. Microbiologia. 2. Síndrome Respiratória Aguda Grave. 3. Vírus da SARS. 4. Covid-19. 5. Biomarcadores. I. Reis, Jordana Graziela Alves Coelho dos. II. Mata, Camila Pacheco Silveira Martins da. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MESTRADO PROFISSIONAL EM MICROBIOLOGIA APLICADA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALUNA: ALICE APARECIDA LOURENÇO

Nº matrícula: 2019753566

Curso de Pós-graduação em Microbiologia Aplicada- NÍVEL MESTRADO

Data da defesa de dissertação: 14 de dezembro de 2021.

Título: "AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19 DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES"

A Dissertação foi submetida à apreciação da banca examinadora que emitiu parecer favorável.

Dra. Thalita Arantes

Aprovada:

Examinadora

Dra. Isabela Neves de Almeida

Aprovada:

Examinadora

Profa. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis

Aprovada:

Orientadora

Erna Geessien Kroon

Coordenadora

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Erna Geessien Kroon, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 14/12/2021, às 16:49, 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 **Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis, Professora do Magistério Superior**, em 15/12/2021, às 16:16, 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 **Isabela Neves de Almeida, Usuário Externo**, em 16/12/2021, às 09:02, 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 **THALITA SOUZA ARANTES, Usuário Externo**, em 17/12/2021, às 14:59, 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 **1147869** e o código CRC **620F762A**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MESTRADO PROFISSIONAL EM MICROBIOLOGIA APLICADA

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PROFISSIONAL DE

ALICE APARECIDA LOURENÇO

Nº REGISTRO 2019753566

Às 14 horas do dia 14 de dezembro de 2021, reuniu-se, de forma virtual, na plataforma TEAMS, a Comissão Examinadora composta pela Dra. Thalita Arantes, Faminas -BH, Dra. Isabela Neves de Almeida, UFOP e a profa. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis, orientadora do Curso de Mestrado Profissional em Microbiologia Aplicada, para julgar o trabalho final, "AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS LABORATORIAIS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19 DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES". da candidata, ALICE APARECIDA LOURENÇO, requisito final para obtenção do grau de MESTRE EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: MICROBIOLOGIA. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Erna Geessien Kroon – Coordenadora do Curso, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares, passou a palavra à candidata, para a apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Em seguida, a Comissão se reuniu, sem a presença da candidata, e do público, para julgamento e expedição de resultado final. A candidata foi considerada APROVADA. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2021.

Dra. Thalita Arantes

Dra. Isabela Neves de Almeida

Profa. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis (Orientadora)

Prof. Erna Geessien Kroon

Coordenadora



Documento assinado eletronicamente por **Erna Geessien Kroon, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 14/12/2021, às 16:49, 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 **Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis, Professora do Magistério Superior**, em 15/12/2021, às 16:16, 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 **Isabela Neves de Almeida, Usuário Externo**, em 16/12/2021, às 09:01, 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 **THALITA SOUZA ARANTES, Usuário Externo**, em 17/12/2021, às 14:59, 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 **1147828** e o código CRC **3F61C4E3**.

Agradecimentos

A Deus, por me inundar com força e dedicação para cumprir mais um ciclo de aprendizado.

A minha orientadora Dra. Jordana pela paciência, sabedoria e por me inspirar todos os dias.

A minha família pela força e por acreditar em mim.

Aos meus amigos que mesmo longe sempre me incentivaram.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Aplicada, pelo conhecimento compartilhado durante esse tempo.

Resumo

A pandemia causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é uma crise emergente que afeta o sistema de saúde pública. As características clínicas da COVID-19 podem variar de estado assintomático a síndrome respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos. Alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos podem auxiliar na predição do desfecho clínico do paciente com COVID-19. Esse estudo tem o objetivo de avaliar parâmetros hematológicos e bioquímicos de pacientes com diagnóstico COVID-19 do Hospital Risoleta Tolentino Neves, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Os pacientes incluídos no estudo tinham o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 confirmado por meio de RT-PCR e as dosagens bioquímicas e hematológicas foram realizadas pelo laboratório do Hospital Risoleta Tolentino Neves e foram disponibilizados para realização desse estudo. Também foi criado um biorrepositório com amostras de sangue sem anticoagulante (soro), sangue com anticoagulante (EDTA) e aspirado traqueal de pacientes com COVID-19 do Hospital Risoleta Tolentino Neves, para futuros estudos. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc.) para comparação entre os grupos. Dentre os parâmetros avaliados os que mais se destacaram com desempenho maior ou igual a 0,70 e que podem ser usados como possíveis biomarcadores para gravidade do paciente com COVID-19 são: global de leucócitos, neutrófilos, relação neutrófilo / linfócito, sódio, cloro, lactato e ureia. Esses parâmetros tiveram seus valores aumentados em pacientes graves principalmente no terceiro tempo de coleta, com destaque para a ureia que apresentou desempenho de 0,84 em tempos mais tardios no acompanhamento dos pacientes. Estes resultados indicam a importância do monitoramento laboratorial aliado aos aspectos clínicos dos pacientes com COVID-19 nesta coorte única que exibiu alta mortalidade.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2. COVID-19. Parâmetros hematológicos e bioquímicos. Biomarcadores de gravidade.

Abstract

The pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an emerging crisis affecting the public health system. The clinical features of COVID-19 can range from an asymptomatic state to acute respiratory syndrome and multiple organ dysfunction. Some hematological and biochemical parameters can help predict the clinical outcome with COVID-19. This study aims to evaluate hematological and biochemical parameters of patients diagnosed with COVID-19 at Hospital Risoleta Tolentino Neves, in Belo Horizonte, Minas Gerais. Patients included in the study had a diagnosis of SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR, and biochemical and hematological measurements were performed by the Hospital Risoleta Tolentino Neves laboratory and were made available for this study. A biorepository with blood samples without anticoagulant (serum), blood with anticoagulant (EDTA) and tracheal aspirate from patients with COVID-19 at Hospital Risoleta Tolentino Neves for future studies. For the statistical analysis of the data, the GraphPad Prism 8.0 software (GraphPad Software Inc.) was used to compare the groups. Among the parameters evaluated, the ones that stood out the most with performance greater than or equal to 0.70 and that can be used as possible biomarkers for the severity of the patient with COVID-19 are: global leukocytes, neutrophils, neutrophil/lymphocyte sodium ratio, chlorine, lactate, and urea. These parameters had their values increased in critically ill patients, especially in the third time of collection, with emphasis on urea, which showed a performance of 0.84 at later times in the follow-up of patients. These results indicate the importance of laboratory monitoring combined with the clinical aspects of patients with COVID-19 in this unique cohort that exhibited high mortality.

Keywords: SARS-CoV-2. COVID-19. Hematological and biochemical parameters. Gravity biomarkers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Classificação dos coronavírus humanos.....	21
Figura 2: Estrutura do SARS-CoV-2.....	22
Figura 3: Entrada do SARS-CoV-2 na célula humana.....	23
Figura 4: Esquema do ciclo de replicação do coronavírus.....	24
Figura 5: Origem e transmissão do SARS-CoV-2.....	29
Figura 6: Casos de COVID-19 por estado de notificação e Óbitos de COVID-19 por estado por notificação.....	31
Figura 7: SARS-CoV-2 e a disfunção de múltiplos órgãos.....	33
Figura 8: Imagens de tomografia computadorizada do pulmão de paciente com COVID-19.....	35
Figura 9: COVID-19 e a inflamação sistêmica.....	41
Figura 10: Desfecho clínico dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves.....	49
Figura 11: Análise de gênero dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves.....	50
Figura 12: Análise de faixa etária dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves.....	51
Figura 13: Análise longitudinal de hemácias de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	54
Figura 14: Análise longitudinal de hemoglobina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	55
Figura 15: Análise longitudinal de hematócrito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	57
Figura 16: Análise longitudinal de volume corpuscular médio (VCM) de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	59
Figura 17: Análise longitudinal da global de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	61
Figura 18: Análise longitudinal da linfócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	63

Figura 19: Análise longitudinal de neutrófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito..	65
Figura 20: Análise longitudinal da relação neutrófilo/linfócito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	67
Figura 21: Análise longitudinal de eosinófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito..	69
Figura 22: Análise longitudinal de basófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	71
Figura 23: Análise longitudinal de monócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito..	73
Figura 24: Análise longitudinal de plaquetas de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	75
Figura 25: Análise longitudinal de potássio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	78
Figura 26: Análise longitudinal de sódio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	79
Figura 27: Análise longitudinal de cálcio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	81
Figura 28: Análise longitudinal de cloro de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	83
Figura 29: Análise longitudinal da glicemia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	85
Figura 30: Análise longitudinal de lactato de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	87
Figura 31: Análise longitudinal de creatinina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.	89
Figura 32: Análise longitudinal da ureia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito.....	91
Figura 33: Esquema de coleta e quantidade de amostras dos pacientes com diagnóstico de COVID-19.	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variantes emergentes de SARS-CoV-2 de acordo com a Organização Mundial de Saúde	26
Tabela 2: Distribuição geográfica das proteínas spike SARS-CoV-2 humanas e seu número associado de mutações	26
Tabela 3: Parâmetros hematológicos, bioquímicos analisados no estudo e seus respectivos valores de referências.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μ l: Microlitro

ALT: Alanina Aminotransferase

AST: Aspartato Aminotransferase

ATP: Adenosina Trifosfato

AUC: Area Under Curve

Ca: Cálcio

CCL: Quimiocina

CCLX: Ligante de Quimiocina

CK-MB: Creatinoquinase

CoV- Coronavírus

CTI: Centro de Terapia Intensiva

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

ECLIA: Imunoensaio por Eletroquimioluminescência

EDTA: Ácido Etilenodiaminotetracético

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPAP: Nível de Pressão Expiratória

ERN: Espécies Reativas de Nitrogênio

ERO: Espécies Reativas de Oxigênio

FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio

FR: Frequência Respiratória

FUNED: Fundação Ezequiel Dias

H₂O: Água

HRTN: Hospital Risoleta Tolentino Neves

IFN: Interferon

IGG: Imunoglobulina G

IGM: Imunoglobulina M

IL: Interleucina

IPAP: Pressão Positiva Inspiratória

K: Potássio

kDa: Kilodalton

LDH: Lactato Desidrogenase

MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio

Mg: Magnésio

mL: Mililitro

mmHg :Milímetro de mercúrio

mRNA: RNA mensageiro

Na: Sódio

NAD: Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NCBI: Nacional Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

nm: Nanômetros

nsps: Proteínas Não Estruturais

O₂: Oxigênio

OMS: Organização Mundial de Saúde

ORF: Open Reading Frame

PaCO₂: Pressão Parcial de CO₂

PAM: Pressão Arterial Média

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reativa

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

pH: Potencial Hidrogeniônico

pp1a e pp1ab: Poliproteínas

Pró-BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral

RBD: Domínio Receptor-Obrigatório

RE: Retículo Endoplasmático

RNA: Ácido Ribonucleico

ROC: Receiver Operating Characteristic

rpm: Respirações por Minuto

RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real

SARS: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SpO₂: Saturação Periférica de Oxigênio

SUS: Sistema Único de Saúde

TGO: Transaminase Oxalacética

TGP: Transaminase Pirúvica

TMPRSS2: Serina Protease Transmembranar 2

TNF: Fator de Necrose Tumoral

TP: Tempo de Protrombina

TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VCM: Volume Corpuscular Médio

SUMÁRIO

1 Introdução	20
1.1 Características do SARS-CoV-2	20
1.2 Ciclo de multiplicação	22
1.2 Evolução viral e hospedeiros intermediários	25
1.4 Epidemiologia	29
1.5 Sintomas	31
1.6 Diagnóstico	33
1.7 Vacina	37
1.8 Tratamento	39
1.9 Aspectos clínicos e laboratoriais	39
2 Justificativa	42
3 Objetivo Geral	43
3.1 Objetivos Específicos	43
4 Materiais e métodos	44
4.1 Local de estudo	44
4.2 Amostras clínicas e dados dos pacientes	45
4.3 Teste molecular para detecção do SARS-CoV-2 por meio de RT-PCR	47
4.4 Análise estatística	47
5 Resultados	49
5.1 Análise dos dados demográficos, clínicos e epidemiológicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves	49
5.3 Análise dos dados laboratoriais hematológicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves	53

5.4 Análise dos dados laboratoriais bioquímicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves	77
5.1 Criação do biorrepositório de amostras de pacientes com COVID-19.	92
6 Discussão.....	94
7 Conclusão	102
8 Referências	103
9 Anexos	110

1 Introdução

1.1 Características do SARS-CoV-2

Morfologia e taxonomia

O SARS-CoV-2 foi sequenciado e isolado em janeiro de 2020 na China. É um vírus envelopado de RNA fita simples sentido positivo, não segmentado e pertence aos β -coronavírus, subgênero *sarbecovírus*, família *Coronaviridae* subfamília *Orthocoronavirinae*, ordem *Nidovirales* conforme a figura 1. Os coronavírus são subdivididos em 4 gêneros *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Deltacoronavirus* (δ CoV) e *Gammacoronavirus* (γ CoV) α - / β - / γ - / δ -CoV. Os gêneros α - e β -CoV são capazes de infectar mamíferos, e γ - e δ -CoV infectam aves (Guo YR et al., 2020; Chan JF et al., 2020).

Os vírus da família *Coronaviridae* possuem um genoma de RNA variando de 26 a 32 quilobases de comprimento. O vírus SARS-CoV-2 possui cerca de 65-125 nm de diâmetro, após o isolamento de algumas amostras de trabalhadores do mercado de frutos do mar em Wuhan, identificou-se que as cepas de SARS-CoV-2 tinham o comprimento de 29,9 kb e possuíam 4 proteínas estruturais principais, são elas: Spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N) (Figura 2).

A spike é uma proteína transmembrana com peso molecular de 150 kDa e encontrada na porção externa do vírus, é uma glicoproteína trimérica que se projeta na superfície viral e é responsável pela entrada do vírus na célula do hospedeiro através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A spike é clivada em duas subunidades (S1 e S2) pela protease do tipo furina, presente na célula do hospedeiro. A proteína S liga-se à célula hospedeira por meio do domínio de ligação ao receptor (RBD), na subunidade S1, posteriormente a subunidade S2 se funde à membrana célula. A parte S1 é responsável pelo

tropismo celular enquanto S2 funciona como mediador de fusão do vírus na célula hospedeira (Lu R et al., 2020; Astuti I, 2020; Naqvi AAT et al., 2020).

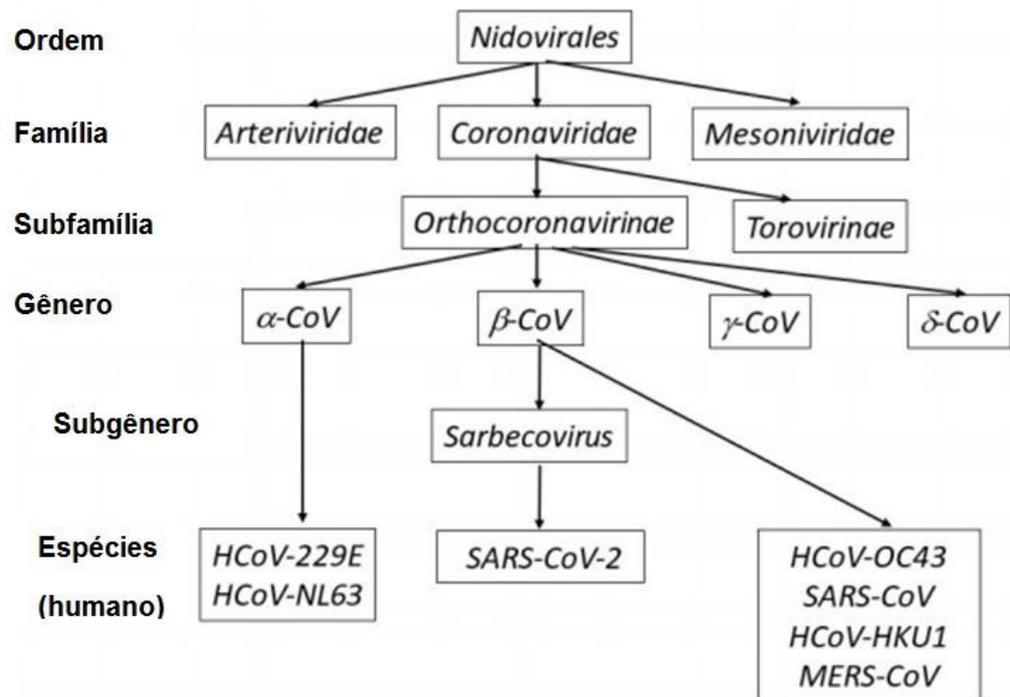


Figura 1: Classificação dos coronavírus humanos.

Fonte: Adaptado de Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* (2020) 42:3–11.

A proteína de membrana (M) é a proteína mais abundante no vírus, tem em torno de aproximadamente 25-30 kDa com três domínios transmembrana e alguns estudos sugerem que essa proteína pode adotar duas diferentes conformações que estão relacionadas tanto à curvatura da membrana, quanto a sua ligação ao nucleocapsídeo (Fehr AR et al., 2015).

A proteína (E) se encontra em pequenas quantidades dentro do vírus, com aproximadamente 8-12 kDa. Na replicação viral essa proteína é encontrada em grandes quantidades na célula infectada, mas somente uma pequena porção é incorporada ao envelope do vírus (Fehr AR et al., 2015; Schoeman D et al., 2019).

O nucleocapsídeo (N) é o componente estrutural, esta proteína N está relacionada ao genoma viral e outros aspectos do ciclo de replicação do vírus e também na resposta celular do hospedeiro (Schoeman D et al., 2019; Astuti I et al., 2020).

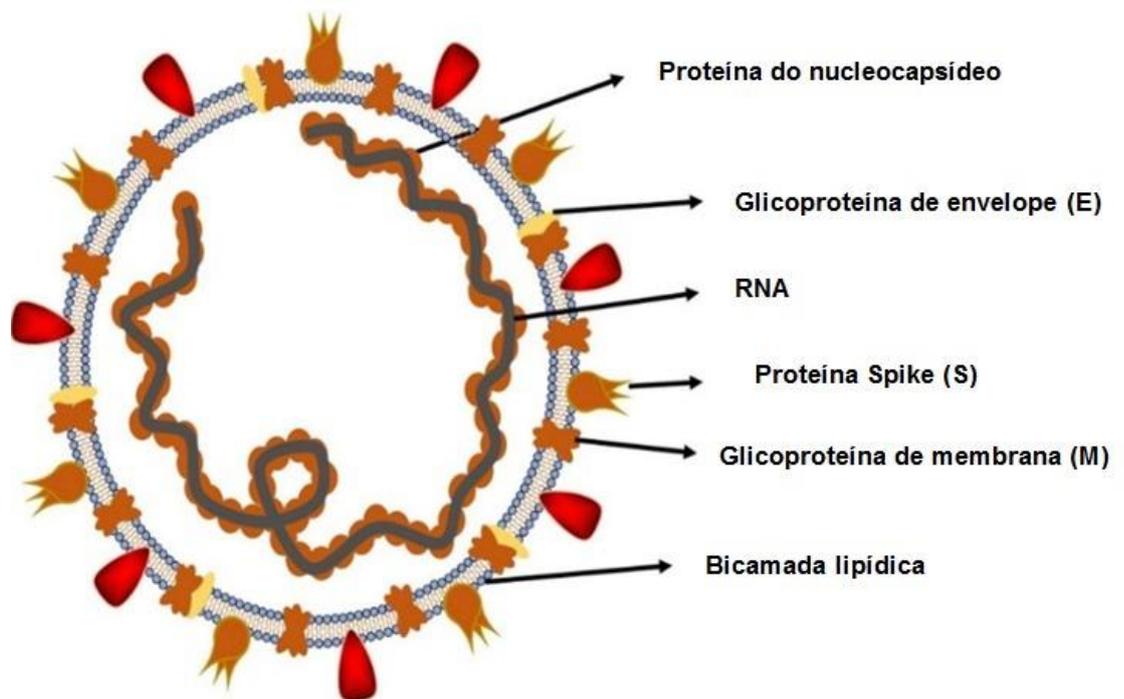


Figura 2: Estrutura do SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, com o genoma composto por uma molécula de RNA fita simples, não segmentado de polaridade positiva e possui 4 proteínas estruturais, que são as proteínas S, M, E e proteína do nucleocapsídeo.

Fonte: Adaptado de Shereen MA, et al., 2020

1.2 Ciclo de multiplicação

O SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira através da interação da glicoproteína S (que possui 2 subunidades, sendo que S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula do hospedeiro e S2, responsável pela fusão das membranas viral e celular) com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que estão presentes em vários órgãos como, pulmão, coração, rins e

trato gastrointestinal. Quando a glicoproteína S se liga à ECA2 ocorre um processamento proteolítico da fusão da serina protease transmembranar tipo II (TMPRSS2), que cliva a ECA2 e ativa a glicoproteína S, facilitando assim, a entrada do vírus na célula hospedeira, de acordo com a figura 3 (Fehr AR et al., 2015; Astuti I et al., 2020; Walls AC et al., 2020; Rabi FA et al., 2020).

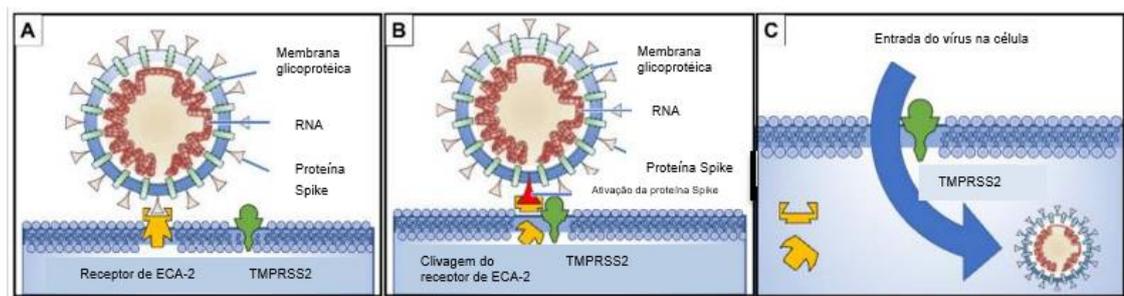


Figura 3: Entrada do SARS-CoV-2 na célula humana. A- proteína S do SARS-CoV-2 se liga ao receptor ECA2 da célula do hospedeiro. B- A TMPRSS2 cliva o receptor ECA2 e ativa a proteína S. C- O vírus entra na célula hospedeira.

Fonte: Adaptado de Rabi FA, et al., 2020.

Após a entrada do vírus na célula, o ciclo replicativo se inicia com a tradução das ORFs 5' proximais (ORF1a e ORF 1b) do genoma viral. A ORF1a/b possui aproximadamente dois terços do genoma e codifica as proteínas replicase (pp1a e pp1ab). A clivagem dessas poliproteínas produz 15-16 proteínas não estruturais (nsps) que possuem diversas funções, como por exemplo, A RNA polimerase dependente de RNA (nsp12) que é a enzima central do gene replicase, pois catalisa a síntese do RNA viral. As proteínas ligação de RNA fita simples (nsp7) e Primase (nsp8) que são proteínas acessórias e auxiliam a nsp12 em sua função. A protease do tipo papaína (nsp3) que atua na montagem de estruturas de replicação do vírus (Astuti I et al., 2020; de Wilde AH et al., 2017; Perlman S et al., 2009; Platto S et al., 2020; Fung TS et al., 2018).

A maior parte do terço restante do genoma codifica as proteínas estruturais do SARS-CoV-2: proteínas S, M, N e E. A replicação/ transcrição está associada a vesículas de membrana dupla e o RNA genômico da progênie de sentido positivo que é sintetizado a partir do intermediário de sentido negativo, mas um conjunto da espécie de RNA subgenômico é sintetizado por transcrição descontínua do genoma, onde são traduzidas as proteínas acessórias e estruturais do vírus. As proteínas estruturais (S, M, E) são sintetizadas, dobradas

e modificadas no retículo endoplasmático (RE) e transportadas para o compartimento intermediário RE-Golgi, onde podem interagir com o genoma encapsulado para montar os vírions da progênie. Os vírions presentes no RE-Golgi são transportados através de vesículas de parede lisa e liberados para o meio extracelular por meio da via secretora, dando início a novas replicações virais como é demonstrado na figura 4 (Astuti I et al., 2020; de Wilde AH et al., 2017; Perlman S et al., 2009; Platto S et al., 2020; Fung TS et al., 2018).

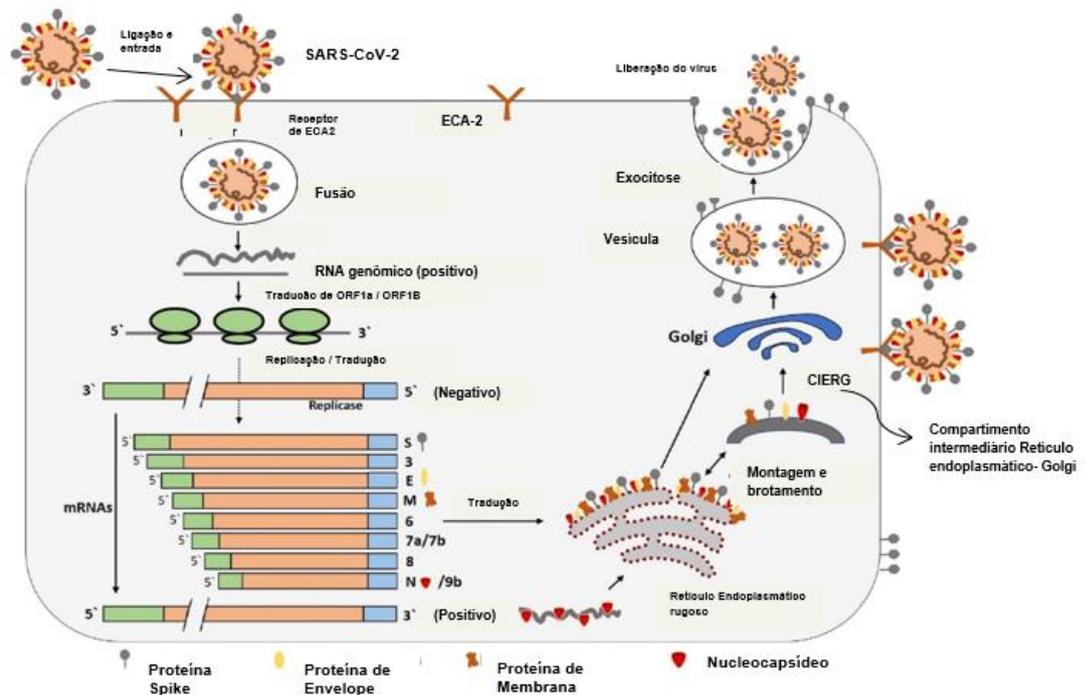


Figura 4: Esquema do ciclo de replicação do coronavírus. A replicação começa quando ocorre a ligação da proteína S do vírus ao receptor ECA2 da célula hospedeira, ali ocorre a fusão da membrana celular e do envelope viral, assim, o nucleocapsídeo viral entra no citoplasma. Quando o vírus perde seu revestimento o RNA genômico é traduzido para produzir pp1a e pp1ab que são clivados e formam numerosos nsps. Alguns nsps são responsáveis por formar vesículas de membrana dupla, onde o complexo de transcrição e replicação é montado. Tanto o RNA genômico quanto o RNA subgenômico (codificam proteínas estruturais e acessórias) são sintetizados no sentido negativo. A montagem dos vírions ocorre no compartimento intermediário ER-Golgi e as partículas virais maduras são transportadas em vesículas de parede lisa e são liberadas pela via secretora.

Fonte: Adaptado de Shereen MA, et al., 2020.

1.2 Evolução viral e hospedeiros intermediários

Os vírus podem sofrer mutações adaptativas no genoma, com o SARS-CoV-2 não é diferente. Essas mutações podem conferir ao vírus uma maior patogenicidade e ao mesmo tempo dificultar o processo de pesquisa e desenvolvimento de drogas e vacinas. Normalmente, as taxas de substituição de nucleotídeos em vírus de RNA são rápidas e essa mutação é consequência da evolução natural. Quanto maior é a população de vírus, mais comuns são as trocas de nucleotídeos, influenciando assim na transmissibilidade do vírus, seu tropismo celular e consequentemente sua patogenicidade (Giovanetti M et al., 2021).

Os coronavírus podem sofrer menos mutações do que a maioria dos outros vírus de RNA, isso se deve ao fato desses vírus codificarem uma enzima que corrige os erros durante a replicação. A nsp14 desempenha o papel de exonuclease 3'-5' auxiliando tanto na síntese de RNA quanto na revisão dele. Assim, se faz necessário distinguir as diferenças entre variante, cepa e mutação. A mutação se refere a mudanças na sequência, como por exemplo a mutação D614G que é a substituição do ácido aspártico por glicina na posição 614 da glicoproteína de pico. A mutação D614G na proteína S aumenta a infectividade do vírus comparado com o vírus não mutante. Já os genomas que se diferem na sequência são chamados de variantes, e variantes são cepas que se comportam de uma forma diferente do vírus selvagem (Lauring AS et al., 2021, Kadam SB et al., 2021; V'kovski P et al., 2021).

Algumas variantes tiveram grande destaque como as que constam na tabela 1.

Tabela 1: Variantes emergentes de SARS-CoV-2 de acordo com a Organização Mundial de Saúde

Variantes	País em que foi detectada
Alfa (B.1.1.7)	Reino Unido, setembro de 2020
Beta (B.1.351)	África do Sul, maio de 2020
Gama (P.1)	Brasil, novembro de 2020
Delta (B.1.617.2)	Índia, outubro de 2020
Ômicron (B.1.1.529)	Vários países, novembro de 2021

Fonte: Adaptado de Organização Mundial da Saúde, 2021.

Um estudo realizado por Guruprasad L., 2021 demonstrou as mutações na proteína S do SARS-CoV-2 através do banco de dados de vírus NCBI. O estudo reuniu as mutações na proteína spike nos diferentes continentes resultados da transmissão do vírus entre humanos desde janeiro de 2020, conforme a tabela 2.

Tabela 2: Distribuição geográfica das proteínas spike SARS-CoV-2 humanas e seu número associado de mutações

Continente	Número de proteína spike	Número de mutações
África	103	121
Ásia	996	1169
Europa	370	360
América do Norte	8268	7453
América do Sul	29	26
Oceania	567	525

Fonte: Adaptado de Guruprasad L., 2021.

Com esse estudo pode-se observar que a proteína S pode sofrer mutações em vários locais e podem existir diferentes mutações em um mesmo local. A mutação mais comum é a D614G, que foi encontrada em todos os continentes. É importante ressaltar que mutações presentes entre a proteína S e o receptor ECA2 (RBD) podem afetar o desenvolvimento de vacinas e medicamentos, porque afetariam a forma e a carga da proteína próximo ao local de interação proteína-receptor. Portanto, estudar as mudanças na forma da superfície da proteína S devido a mutações, principalmente nas regiões de ligação do receptor da proteína é de extrema importância para estudos referentes ao desenvolvimento de vacinas, medicamentos e anticorpos (Guruprasad L, 2021).

O SARS-CoV-2 é um novo Betacoronavírus que infecta humanos. Através da análise filogenética do genoma do SARS-CoV-2 verificou-se que 96,2% é idêntico ao CoV RaTG13 de morcego, e 79,5% comparado ao SARS-CoV. Portanto, há suspeita de que o morcego seja o reservatório primário do vírus; a infecção do SARS-CoV-2 foi rastreada até o mercado de frutos do mar em Wuhan, então é provável que o vírus foi originado de animais e transmitido a humanos. Há também evidências de que o pangolim seja um hospedeiro intermediário responsável pela transmissão humana do SARS-CoV-2. Os coronavírus são encontrados em pássaros e mamíferos, e sabe-se que tanto o MERS-CoV quanto o SARS-CoV são vírus de origem zoonótica advindos de morcegos. O SARS-CoV em 2002 se espalhou de morcegos para civeta de palmeira e/ ou humanos, já o MERS-CoV em 2012 se espalhou de morcegos para dromedários e humanos, de acordo com a figura 5 (Harapan H et al., 2020; Guo YR et al., 2020; Kiros M et al., 2020).

Há relatos de cão e gato infectados pelo SARS-CoV-2 em Hong Kong, na China em fevereiro e março de 2020, em ambos os casos os tutores também estavam infectados pelo vírus. Através da semelhança do genoma do SARS-CoV-2 entre o cão e o tutor levaram os pesquisadores a indicar uma potencial transmissão entre humano-animal. No entanto, após testes de cultura viral e sorologia e a ausência de sintomas no animal indicaram que o cão não era contagioso para o humano ou outros animais (Kiros M et al., 2020).

Além de Hong Kong, Bélgica, França, Alemanha, Rússia e Estados Unidos também relataram casos de gatos infectados pelo SARS-CoV-2, assim, após estudos experimentais e evidências constatou-se que gatos, cães e hamsters sírios dourados são suscetíveis ao SARS-CoV-2, sendo os gatos mais suscetíveis e podem transmitir o vírus a outros gatos, já os cães são menos suscetíveis ao vírus. Os hamsters também podem transmitir o vírus a outros hamsters através de aerossóis ou por contato direto (Harapan H et al., 2020; Guo YR et al., 2020; Kiros M et al., 2020).

Tigres e leões do zoológico de Bronx em Nova York também testaram positivo para SARS-CoV-2, em abril de 2020. Pressupõe-se que um funcionário assintomático tenha transmitido o vírus. Também há relato de visons infectados em abril de 2020 na Holanda, supõe-se também que humanos tenham transmitido o vírus aos animais. No entanto, uma pesquisa realizada na Holanda demonstrou que houve transmissão do SARS-CoV-2 do vison para o humano, a sequência viral encontrada no humano e no vison foi semelhante, o que sugere que a transmissão ocorreu de um vison sem manifestações aparentes da doença para o homem que era funcionário de uma fazenda que criava visons. Dinamarca e Espanha também relataram casos de visons infectados (Harapan H et al., 2020; Guo YR et al., 2020; Kiros M et al., 2020).

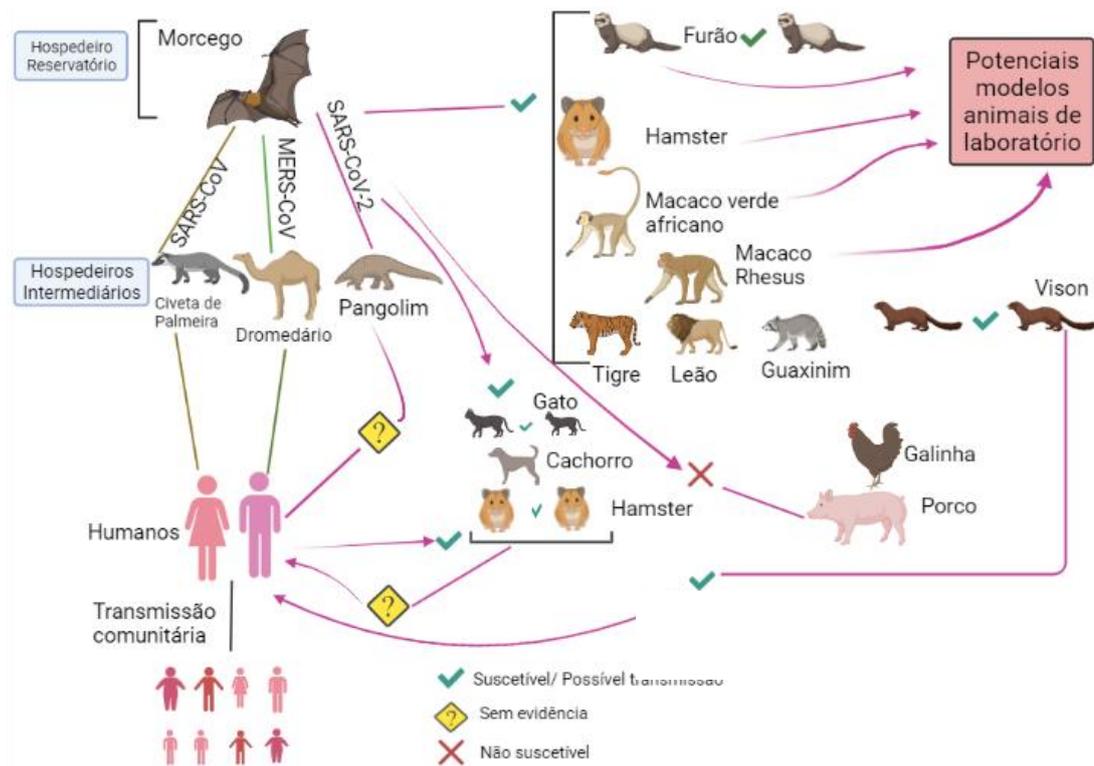


Figura 5: Origem e transmissão do SARS-CoV-2. Animais domésticos como cães e gatos podem adquirir o SARS-CoV-2, sendo os humanos a fonte de transmissão do vírus, mas ainda é desconhecida a transmissão do vírus através de cães e gatos para o humano. Animais como macacos verdes africanos, hamsters, macacos rhesus, guaxinim, visons, furões tigris e leões também são suscetíveis ao SARS-CoV-2.

Fonte: Adaptado de Kiros M, et al., 2020.

1.4 Epidemiologia

Em dezembro de 2019 alguns casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados em hospitais da cidade de Wuhan, na China. Em janeiro o genoma do vírus foi sequenciado e tratava-se de um novo coronavírus que recebeu o nome de SARS-CoV-2 e a doença foi intitulada como COVID-19, no mesmo mês a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 era uma emergência de saúde pública de interesse internacional. A doença rapidamente se espalhou pelo mundo e se tornou uma pandemia temida em todos os continentes. Em 23 de novembro de 2021, havia 257.469.528 casos confirmados da doença e 5.158.211 mortes confirmadas e 7.408.870.760 doses de vacinas administradas, segundo a OMS (2021).

A classe de vírus coronavírus são geneticamente diversos e estão presentes em várias espécies hospedeiras. Em 2002-2003 um coronavírus causador de pneumonia atípica surgiu na província de Guangdong, na China e se espalhou por Hong Kong, lá os pesquisadores isolaram o vírus SARS-CoV, e a doença foi nomeada como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Com as viagens internacionais o vírus se espalhou para o resto do mundo e mais de 8.000 pessoas de 26 países se infectaram, a taxa de letalidade desse vírus é em torno de 10%. Com estudos posteriores descobriu-se que a SARS se originou de morcegos e o hospedeiro intermediário que possivelmente transmitiu o vírus para o humano foram as civetas de palmeiras. Outro coronavírus de grande importância clínica é a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), que possui uma taxa de letalidade ainda maior, mas dificilmente é transmitido para humanos (Wu D et al., 2020; Sun J et al., 2020).

O SARS-CoV-2 também é um vírus de origem zoonótica e pode ser transmitido de humano para humano através do contato direto ou por gotículas espalhadas pela fala, tosse ou espirro de indivíduos infectados. Todas as idades são suscetíveis e indivíduos assintomáticos também podem transmitir a infecção. O vírus pode permanecer viável nas superfícies por dias em condições atmosféricas favoráveis, mas é destruído em menos de um minuto por desinfetantes comuns como hipoclorito de sódio e peróxido de hidrogênio (Guo YR et al., 2020; Rothan HA et al., 2020; Singhal T, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil possui 612.587 óbitos confirmados e 22.012.150 casos confirmados em 20 de novembro de 2021.

Na figura 6 são mostrados os casos e óbitos por COVID-19 por estado no Brasil.

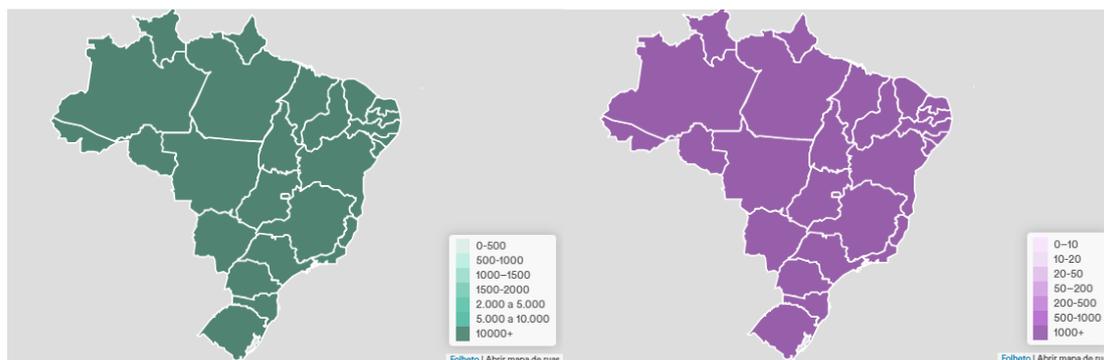


Figura 6: Casos de COVID-19 por estado de notificação e Óbitos de COVID-19 por estado por notificação. No mapa do Brasil na cor verde estão os casos de COVID-19 por estado de notificação, no mapa do Brasil na cor roxa estão os óbitos por COVID-19 por estado de notificação. Dados atualizados em 20/11/2021.

Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil, 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>

1.5 Sintomas

Segundo a OMS (2021), 80% das pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 se recuperam da COVID-19 e apenas uma em cada seis pessoas ficam gravemente doente. Pacientes com COVID-19 podem apresentar sintomas como, febre, tosse, dispneia, mialgia, dor de cabeça, vômito, diarreia, anosmia e disgeusia. Esses sintomas se apresentam em pacientes com a doença leve, em casos graves podem ocorrer complicações cardiovasculares como lesão cardíaca que podem causar miocardite, insuficiência cardíaca, arritmias, síndrome coronariana aguda, deterioração rápida e morte súbita. Também pode ocorrer inflamação vascular que pode evoluir para microangiopatia difusa com microtrombose. Sendo assim, pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes são considerados do grupo risco, por serem propensos a desenvolver a COVID-19 grave (Coleman JJ et al., 2020).

Para o Ministério da Saúde (2021) o paciente com COVID-19 pode apresentar uma síndrome gripal que pode evoluir para a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Os sintomas considerados graves em adultos e gestantes são:

- Dispneia/desconforto respiratório OU;
- Pressão persistente no tórax OU;

- Saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente OU;
- Coloração azulada de lábios ou rosto.

Em crianças os sintomas graves são:

- Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano;
- Hipoxemia;
- Desconforto respiratório;
- Alteração da consciência;
- Desidratação;
- Dificuldade para se alimentar;
- Lesão miocárdica;
- Elevação de enzimas hepáticas
- Disfunção da coagulação; rabdomiólise;
- Qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais.

Pacientes com COVID-19 grave podem apresentar além de problemas cardiovasculares, problemas hepáticos, neurológicos, gastrointestinais, renais e hematológicos (Mokhtari T. et. al, 2020), conforme a figura 7.

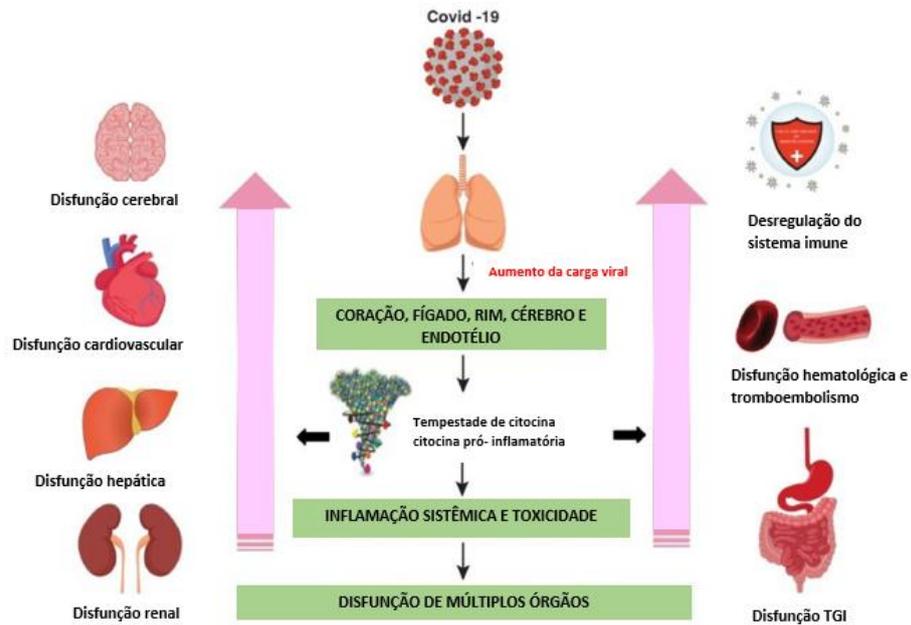


Figura 7: SARS-CoV-2 e a disfunção de múltiplos órgãos. O SARS-CoV-2 infecta as células pulmonares através dos receptores ECA2, posteriormente a infecção gera uma tempestade de citocinas com liberação de citocinas pró-inflamatórias, resultando uma inflamação sistêmica com dano em múltiplos órgãos.

Fonte: Adaptado de Loganathan S, et al., 2021.

1.6 Diagnóstico

A COVID-19 é classificada como uma doença sistêmica de emergência de saúde pública de importância internacional, portanto os pacientes diagnosticados com a doença devem ser notificados imediatamente. Segundo o Ministério da Saúde (2021) é importante que as informações dos pacientes sejam devidamente registradas nos prontuários para possíveis investigações epidemiológicas, coordenação e cuidado além de possibilitar o acompanhamento do paciente a longo prazo.

Para detecção da COVID-19 são realizados alguns testes laboratoriais, como o RT-PCR, considerado teste padrão-ouro para o diagnóstico. Esse teste detecta o RNA do SARS-CoV-2 e pode ser realizado em amostras de swab nasal, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar. Para esse teste é mais

comum amostras coletadas das regiões nasofaríngeas e orofaríngeas, nos três primeiros dias após o início dos sintomas. Existem estudos demonstrando que o SARS-CoV-2 também pode ser detectado em amostras de fezes e urina. É importante ressaltar que a COVID-19 é uma doença que pode ser assintomática, por isso é importante que o diagnóstico seja baseado também na história clínica e epidemiológica do paciente e que possam ser realizados exames complementares como radiografia e tomografia do tórax que podem mostrar imagens características de vidro fosco, bem comum em pacientes assintomáticos (figura 8) (Pascarella G et al., 2020; Oliveira BA et al., 2020).

Sabe-se também que a COVID-19 pode causar tempestade de citocinas, gerar alterações hematológicas, cardiovasculares e outras, devido a isso faz-se necessário utilizar testes que não sejam específicos para detecção do vírus, mas para detecção das alterações causadas por ele. Testes como hemograma, creatina quinase (CK), troponina, dímero-D, lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa (PCR), aspartato aminotransferase (AST), ferritina, protrombina, IL2, IL4, IL6, IL7, IL10, fator de necrose tumoral (TNF), CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10 e outros devem ser levados em consideração no diagnóstico (Oliveira BA et al., 2020).

O Ministério da Saúde (2021) no documento “Orientações para o manejo de paciente com COVID-19” cita os seguintes exames laboratoriais que são considerados relevantes: Hemograma completo, gasometria arterial, coagulograma (TP, TTPA, fibrinogênio, D-dímero), proteína C-reativa sérica (de preferência ultra sensível); perfil metabólico completo (AST, ALT, Gama-GT, creatinina, ureia, albumina), glicemia, ferritina, desidrogenase láctica, biomarcadores cardíacos (troponina, CK-MB, Pró-BNP), 25 OH-Vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), hemoculturas e culturas de escarro, RT-PCR para SARS-CoV-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.

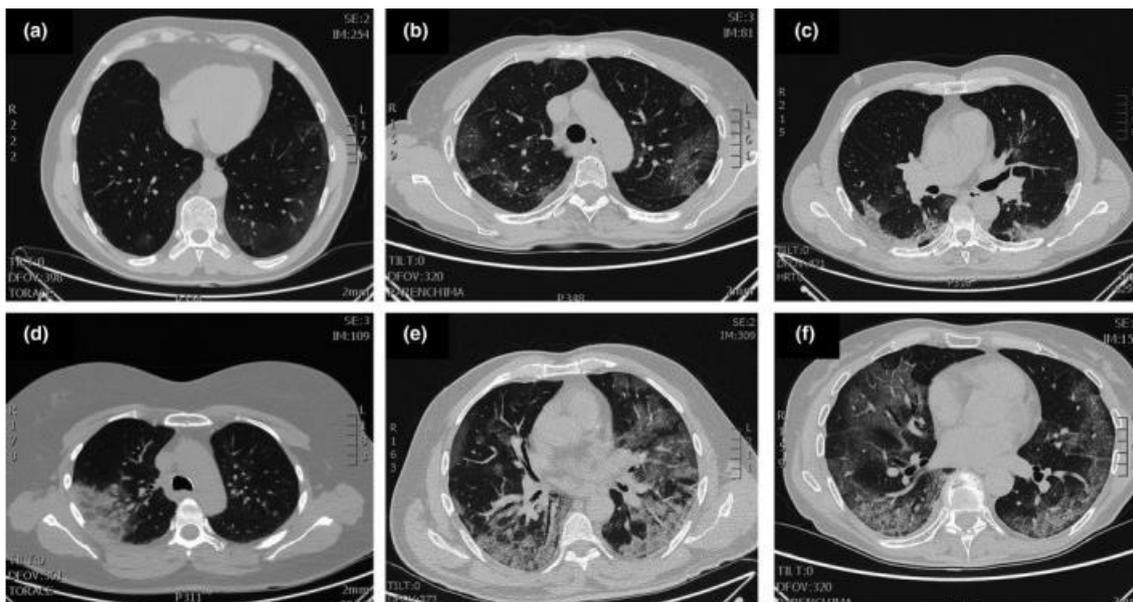


Figura 8: Imagens de tomografia computadorizada do pulmão de paciente com COVID-19. A- Sombras de vidro fosco (estágio inicial). B- Opacidades em vidro fosco. C- Nódulos em vidro fosco e consolidação subpleural. D- Consolidação focal. E- Consolidação multifocal. F- Consolidação multifocal com favo de mel (estágio final).

Fonte: Pascarella G, et al., 2020.

O Ministério da Saúde disponibilizou em seu site orientações para o manejo de pacientes com COVID-19 (“Orientações para o manejo de paciente com COVID-19”). O documento também cita os seguintes exames que poderão ser utilizados para o diagnóstico de COVID-19:

- O RNA do SARS-CoV-2 pode ser detectado através do RT-PCR até o 8º dia do início dos sintomas.
- O teste imunológico (sorologia por imunocromatografia, teste rápido para detecção de anticorpo IgM e/ou anticorpo IgG, teste imunoenzimático - ELISA IgM, IgG ou imunoensaio por eletroquimioluminescência - ECLIA IgG), esses testes devem ser realizados após o 8º dia do início dos sintomas, porque é o tempo que o sistema imunológico precisa para produzir os anticorpos que serão detectados nos testes.
- Tomografia computadorizada de alta resolução, pode ser detectados nesse exame alterações como:
 - Opacidade em vidro fosco periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis.

- Opacidade em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis.
- Sinal de halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença).

Existem algumas condições e fatores de risco citados no documento do Ministério da Saúde que podem predispor o paciente com COVID-19 à complicações, são eles:

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Miocardiopatias de diferentes etiologias (insuficiência cardíaca, miocardiopatia isquêmica etc.);
- Hipertensão;
- Pneumopatias graves ou descompensados (asma moderada/grave, DPOC);
- Tabagismo;
- Obesidade;
- Imunodepressão;
- Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- Diabetes mellitus, conforme juízo clínico;
- Doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica;
- Neoplasia maligna;
- Gestação de alto risco.

O documento também esclarece as indicações de admissão em Unidade de Terapia Intensiva, assim, o paciente que apresentar pelo menos um desses critérios deve ser admitido na UTI.

- Insuficiência respiratória aguda, com necessidade de ventilação mecânica invasiva ou

- Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação não invasiva (principalmente quando houver necessidade de $FiO_2 > 50\%$, ou $IPAP > 10\text{cmH}_2\text{O}$ ou $EPAP > 10\text{cmH}_2\text{O}$ para manter $SpO_2 > 94\%$ e/ou $FR \leq 24$ rpm).

- $PaCO_2 \geq 50\text{mmHg}$ e $pH \leq 7,35$. Pacientes com instabilidade hemodinâmica ou choque, definidos como hipotensão arterial ($PAS < 90\text{mmHg}$ ou $PAM < 65\text{mmHg}$).

1.7 Vacina

Atualmente no Brasil estão disponíveis para a população quatro vacinas para a COVID-19, a ChAdOx1 nCoV-19 desenvolvida pela Astrazeneca/ Universidade de Oxford e no Brasil fabricada pela Fiocruz; a Coronavac desenvolvida pela Sinovac e no Brasil fabricada pelo Butantan; a Cominarty desenvolvida pela BioNTech/Pfizer e a da Janssen, desenvolvida pela Janssen Vaccines & Prevention B.V (ANVISA, 2021).

A vacina ChAdOx1 nCoV-19 foi desenvolvida na Universidade de Oxford, onde foi utilizado um vetor adenoviral de chimpanzé incapaz de se replicar no organismo humano, contendo o gene do antígeno da proteína S (Voysey M et al., 2021). No Brasil, essa vacina é fabricada através de transferência de tecnologia pela Bio- Manguinhos/Fiocruz e aplicada em duas doses com intervalo de 3 meses entre a primeira e segunda dose (ANVISA, 2021). Em novembro de 2021 o Ministério da Saúde recomendou uma dose de reforço quatro meses após a segunda dose, a vacina a ser aplicada no reforço deve ser a Pfizer, na falta desta vacina pode ser aplicada da Astrazeneca ou Janssen.

A Coronavac é uma vacina inativada do SARS-CoV-2 desenvolvida pela Sinovac, China. O vírus é cultivado e multiplicado em uma cultura de células e depois inativado por meio de calor ou produto químico (Wu Z et al., 2021). No Brasil, essa vacina é fabricada através de transferência tecnologia pelo Butantan e aplicada em duas doses com intervalo de 14 e 28 dias entre a primeira e segunda dose (ANVISA, 2021). Em novembro de 2021 o Ministério da Saúde recomendou uma dose de reforço quatro meses após a segunda dose, a vacina

a ser aplicada no reforço deve ser a Pfizer, na falta desta vacina pode ser aplicada da AstraZeneca ou Janssen.

A vacina de mRNA desenvolvida pela BioNTech e Pfizer não se integra ao genoma do hospedeiro, assim não causa genotoxicidade. A vacina composta é produzida usando transcrição *in vitro* sem célula a partir de modelos de DNA correspondentes, codificando a proteína S do SARS-CoV-2 (Park KS et. al., 2020). A vacina também é administrada em duas doses com intervalo de 21 dias entre as doses (ANVISA, 2021). Em novembro de 2021 o Ministério da Saúde recomendou uma dose de reforço quatro meses após a segunda dose, a vacina a ser aplicada no reforço deve ser a Pfizer, na falta desta vacina pode ser aplicada da AstraZeneca ou Janssen.

A vacina Janssen COVID-19 é fabricada utilizando um tipo de adenovírus (Ad26) humano recombinante, que não se replica e é capaz de codificar a proteína S do SARS-CoV-2 (ANVISA, 2021). A vacina é aplicada em uma única dose (ANVISA, 2021). O Ministério da Saúde, 2021 recomendou uma segunda dose da vacina da Janssen oito semanas após a primeira dose, além da segunda dose, também deverá ser aplicada uma dose reforço após quatro meses da segunda dose com a vacina da Pfizer, na falta desta vacina pode ser aplicada da AstraZeneca ou Janssen.

A ANVISA concedeu o registro definitivo à vacina Cominarty desenvolvida pela BioNTech/Pfizer, foi a primeira vacina a obter o registro definitivo no Brasil. As vacinas Coronavac, AstraZeneca e Janssen foram aprovadas pela ANVISA para uso emergencial (ANVISA, 2021).

Outras vacinas ainda estão sendo testadas, algumas em estágios mais avançados e outras em desenvolvimento. A proteína S do SARS-CoV-2 é mais utilizada para o desenvolvimento de vacinas que podem ser de vírus vivo atenuado, vírus inativado, subunidade de proteína (proteína S), partículas semelhantes ao vírus, vetor viral, DNA, RNA, nanopartículas e outros (Kaur SP et al., 2020).

Apesar da rapidez para encontrar uma vacina eficaz é importante ressaltar que mesmo com 315.214.862 doses aplicadas, 159.609.213 pessoas vacinadas com a primeira dose e 139.436.680 pessoas vacinadas com a segunda dose,

15.469.019 pessoas vacinadas com a dose reforço segundo o Ministério da Saúde (2021), dados acessados em 09/12/2021 a prevenção ainda continua sendo o isolamento social, a lavagem correta das mãos e a utilização de máscaras faciais.

1.8 Tratamento

Ainda não existem medicamentos antivirais específicos para a COVID-19. O tratamento oferecido ao paciente inclui cuidados de suporte, como, oxigenação, manejo de fluidos e ventilação. Alguns medicamentos são utilizados em combinação, como por exemplo corticosteroides de baixa dosagem, antivirais e antibióticos (Cunningham AC et al., 2020).

Um dos medicamentos usados para o tratamento é o Remdesivir, que nos testes in vitro mostrou-se eficaz contra o SARS-CoV-2, no entanto, não é recomendado para pacientes com doenças renais ou hepáticas. Esse medicamento é recomendado pelo National Institutes of Health (NIH) para casos graves de COVID-19, a OMS não aprova sua utilização (Song Y et al., 2020).

Alguns medicamentos foram testados e sua eficácia não foram comprovadas, um exemplo é a cloroquina e a hidroxicloroquina, que podem ser tóxicos e fatais se utilizados em altas doses (Song Y et al., 2020).

1.9 Aspectos clínicos e laboratoriais

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 teve impacto direto nos laboratórios clínicos. A coleta correta de amostras para realização do teste de RT-PCR é de extrema importância para um resultado correto. Além desse teste padrão ouro para detecção do vírus outros testes podem ser complementares, principalmente quando o paciente é diagnosticado com COVID-19 (Tang YW et al., 2020).

Pacientes com COVID-19 podem ter o vírus se replicando em outros órgãos além do pulmão, como o intestino, por exemplo. Por isso é importante

que sejam realizados outros testes, como o de swab anal, porque os pacientes podem ter o vírus presente nos intestinos no estágio inicial ou final da doença. O teste de swab nasofaríngeo pode negativar, enquanto o paciente ainda pode estar liberando vírus por via feco-oral-fecal, assim é interessante que sejam realizados testes diferentes do swab oral e também é de extrema importância que se realize testes sorológicos para avaliar anticorpos IgM e IgG viral (Zhang W et al., 2020).

Embora no Brasil, o teste de swab anal não faça parte do protocolo de manejo clínico do paciente e não se aplica a rotina clínica, é um teste que pode auxiliar no diagnóstico, conforme o estudo desenvolvido por Zhang W et al., 2020.

Alguns testes relacionados ao sistema vascular se fazem necessários em pacientes infectados com o SARS-CoV-2, porque é sabido que a doença pode causar danos hemorrágicos e tromboembólicos. Assim é comum notar nos exames um aumento dos marcadores laboratoriais, isso se dá devido ao vírus causar uma inflamação capaz de ativar a cascata de coagulação, através do fator tecidual que gera uma produção de interleucinas e ativação plaquetária mediada por endotoxinas e fator de necrose tumoral. Uma grande quantidade de plaquetas invade o espaço endotelial causando trombos e complicando o estado de saúde do paciente, portanto é importante que se realizem testes como proteína C reativa, antitrombina, inibidores da via de fator tecidual, dímero D e outros (Robba C et.al., 2021).

Além do dano vascular, os antígenos do SARS-CoV-2 apresentados à células T através das células apresentadoras de antígenos ativam as células T para que liberem citocinas para combater a infecção pelo vírus, a amplificação da liberação de citocinas provoca a tempestade de citocinas. As células da imunidade inata produzem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio para destruir o agente viral durante o processo inflamatório, no entanto esse processo pode gerar danos ao DNA durante a infecção viral. A tempestade de citocinas, o estresse oxidativo e a desregulação do sistema imunológico pode ser prejudicial ao paciente com COVID-19 causando uma disfunção de múltiplos órgãos, como apresentado na figura 9 (Loganathan S. et al.,2021).

A lesão renal aguda também é descrita em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, os rins podem ser afetados por maneira multifatorial, podendo atingir as células renais de forma direta devido a via da ECA2, que pode levar a necrose tubular aguda, glomerulopatia colapsante e extravasamento de proteínas da cápsula de Bowman. A tempestade de citocinas causada pelo SARS-CoV-2, a diminuição de linfócitos e a ativação de macrófagos também podem ser causas de lesão aguda renal. Além disso uma diminuição do oxigênio nas células renais podem causar lesão isquêmica. Assim é importante a avaliação dos biomarcadores de função renal como creatinina e ureia. (Ahmadian E, et al.,2021).

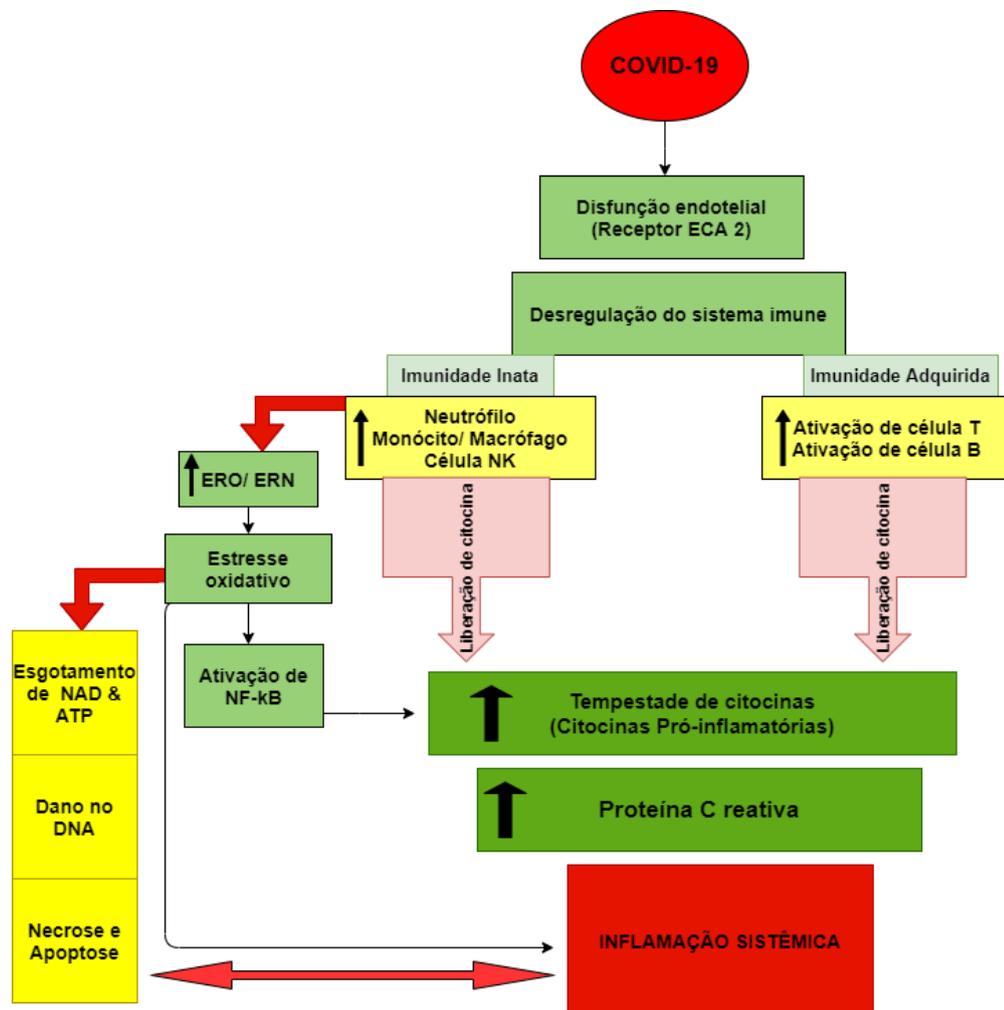


Figura 9: COVID-19 e a inflamação sistêmica. O SARS-CoV-2 infecta a célula endotelial, desregula o sistema imunológico gerando uma tempestade de citocinas, estresse oxidativo e pró-inflamação, posteriormente a inflamação sistêmica e toxicidade acarreta em disfunção de múltiplos órgãos.

Fonte: Adaptado de Loganathan S et al., 2021.

2 Justificativa

A COVID-19 é uma doença que vem gerando impactos nos sistemas de saúde em escala global, mas além das repercussões na saúde, a doença causa problemas sociais, econômicos, culturais e políticos. A COVID-19 impactou e ainda impacta hospitais públicos e privados, a doença respiratória aguda é considerada por pesquisadores como uma doença sistêmica, que atinge todas as idades.

Ainda não existem parâmetros capazes de prever o desfecho clínico dos pacientes com COVID-19, ou seja não existe nenhum parâmetro hematológico ou bioquímico que pode prever se o indivíduo vai evoluir para óbito ou alta. Então, se torna importante o acompanhamento temporal desses parâmetros hematológicos e bioquímicos e também avaliar a sua associação com a morbidade por COVID-19.

Neste contexto, este estudo propõe-se a analisar os aspectos laboratoriais e clínicos dos pacientes internados por COVID-19 no Hospital Risoleta Tolentino Neves, em Belo Horizonte – Minas Gerais (Hospital Risoleta), a fim de contribuir para a identificação de quais os aspectos clínicos e laboratoriais se alteram quando o indivíduo é acometido pela COVID-19. Outra importante vertente deste estudo é a criação de biorrepositório com amostras de pacientes admitidos no Hospital Risoleta para futuros estudos sobre a COVID-19.

3 Objetivo Geral

Avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais de pacientes com diagnóstico COVID-19 do Hospital Risoleta Tolentino Neves.

3.1 Objetivos Específicos

1- Criar um biorrepositório com amostras de sangue sem anticoagulante (soro), sangue com anticoagulante (EDTA) e aspirado traqueal de pacientes admitidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves, em Belo Horizonte.

2- Analisar os dados demográficos dos pacientes com COVID-19 grave, internados no CTI do Hospital Risoleta Tolentino Neves, como: sexo, idade e desfecho clínico (óbito versus alta);

3- Analisar o desempenho dos dados laboratoriais hematológicos de pacientes com COVID-19 em predizer o desfecho clínico;

4- Analisar o desempenho dos dados laboratoriais bioquímicos de pacientes com COVID-19 em predizer o desfecho clínico;

4 Materiais e métodos

4.1 Local de estudo

O HRTN atende mais de 50 mil pacientes por ano, é uma unidade de referência para casos de urgências clínicas e cirúrgicas com risco de morte e vítimas de politraumatismo. O hospital está localizado na região norte de Belo Horizonte e através de um convênio firmado em 2006 com a Secretaria Estadual de Saúde, a Fundep e a FHEMIG, a UFMG assumiu a gestão. Assim, o HRTN é mais um polo educacional na área de saúde unindo a produção de conhecimento ao SUS.

Em 2020, o HRTN foi aberto para receber pacientes com COVID-19 realizando mais de oito mil atendimentos e cerca de 900 internações. O presente estudo foi desenvolvido no CTI do HRTN, classificado como hospital de ensino público de grande porte, filantrópico, e sem fins lucrativos de aproximadamente 315 leitos comuns e 27 leitos de CTI.

O HRTN é o resultado de um amplo e contínuo processo de discussão e negociação junto aos gestores do governo de Minas Gerais e Prefeitura de Belo Horizonte com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) /Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa (FUNDEP). Além disso, o hospital é uma importante unidade de referência para o atendimento do trauma, dos pacientes clínicos e com doenças vasculares de média e alta complexidade e de parturientes de risco habitual no eixo norte de Belo Horizonte e municípios vizinhos.

O CTI do HRTN se localiza no 2º andar, ala oeste e é destinado ao atendimento de pacientes criticamente enfermos. Caracteriza-se por ser uma unidade provida de recursos humanos especializados e aparatos tecnológicos de última geração, mantendo acesso à tecnologia invasiva avançada destinada ao diagnóstico e terapêutica, ato que o capacita a atender pacientes clínicos e cirúrgicos (urgência e eletiva). Seus pacientes são provenientes do Pronto Atendimento e das unidades de internação do HRTN.

Os dados dos 81 pacientes utilizados nesse estudo foram amostra de conveniência, os parâmetros hematológicos e bioquímicos, os dados demográficos e epidemiológicos foram disponibilizados pelo HRTN coletados no período de maio de 2020 e março de 2021. Como critério de inclusão, utilizamos pacientes que eram admitidos no CTI e que tínhamos dados dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, referentes aos três tempos, ou seja, os indivíduos tinham exames laboratoriais nos tempos 1 (0 a 6 dias de internação), tempo 2 (7 a 13 dias de internação) e tempo 3 (<14 dias de internação) exceto para indivíduos que evoluíram para óbito no tempo 1 ou 2.

Indivíduos que estavam internados com COVID-19 na enfermaria do HRTN, ou indivíduos que estavam no CTI, mas não tinham o teste de RT-PCR positivo. Pacientes que tinham coletas em dois tempos, mas foram transferidos para outro hospital e pacientes que estavam internados no CTI, mas que tinham apenas uma coleta quando esse estudo estava sendo realizado foram excluídos do estudo.

4.2 Amostras clínicas e dados dos pacientes

Para a descrição das amostras do estudo longitudinal dos pacientes com COVID-19 grave, foram utilizados os dados demográficos e laboratoriais disponibilizados pelo Hospital Risoleta Neves. Uma planilha foi construída no Excel com os dados dos 81 pacientes com COVID-19 admitidos no CTI.

A descrição dos testes de RT-PCR das amostras de secreção respiratória (região nasofaríngea e/ou aspirados dos pacientes internados no CTI do Hospital Risoleta Neves) foi realizada através dos resultados disponibilizados pelo hospital. Os parâmetros laboratoriais analisados foram descritos em diferentes tempos, sendo tempo 1 (0 a 6 dias de internação), tempo 2 (7 a 13 dias de internação) e tempo 3 (>14 dias de internação).

Assim, nosso estudo não realizou nenhum ensaio com as amostras disponibilizadas, todos os nossos resultados são baseados em dados demográficos e laboratoriais que foram levantados, realizados e disponibilizados pelo HRTN.

Os dados hematológicos, bioquímicos analisados e seus respectivos valores de referência de acordo com o HRTN estão na tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros hematológicos, bioquímicos analisados no estudo e seus respectivos valores de referências.

Parâmetros hematológicos	Valores de referências	Parâmetros bioquímicos	Valores de referências
Hemácias	3,8 a 5,8 milhões/ μ L	Potássio	3.40 a 4.50 mmol/L
Hemoglobina	12,0 a 16,0 g/dL	Sódio	136 a 146 mmol/L
Hematócrito	36 a 46%	Cálcio	4.4 a 5.4 mmol/L
VCM	80 a 100 fL	Cloro	98 a 106 mmol/L
Global	4,0 a 11,0 x 10 ³ / μ L	Glicemia	70 a 105 mg/dL
Linfócitos	1,0 a 3,5 x 10 ³ / μ L	Lactato	Menor que 1.3 mmol/L
Neutrófilos	2,0 a 7,0 x 10 ³ / μ L	Creatinina	Homens : de 0.66 a 1.25 mg/dL Mulheres: de 0.52 a 1.04 mg/dL
Relação Neutrófilo / Linfócito	5	Ureia	15 a 40 mg/dL Mulheres: de 15 a 36 mg/dL
Eosinófilos	0,1 a 0,5 x 10 ³ / μ L		
Basófilos	0,0 a 0,2 x 10 ³ / μ L		
Monócitos	0,2 a 1,0 x 10 ³ / μ L		
Plaquetas	150 a 450 x 10 ³ / μ L		

Fonte: HRTN, 2021.

Além desses parâmetros a idade, o sexo e a evolução clínica do paciente (alta x óbito) foram analisadas. Importante ressaltar que esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 45086721.1.0000.5149 - nº do parecer 4.751.423) e por utilizar dados secundários dispensa o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3 Teste molecular para detecção do SARS-CoV-2 por meio de RT-PCR

O teste de RT-PCR dos pacientes internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) é realizado pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Esse teste pode ser realizado tanto em secreção respiratória (região nasofaríngea) quanto no aspirado traqueal, sendo assim, as amostras são coletadas no HRTN e enviadas para a FUNED para realização do teste de RT-PCR, conforme protocolo da Instituição.

O objetivo do teste RT-PCR é identificar a presença do material genético do SARS-CoV-2 na amostra do paciente, então deve ser coletado amostra da secreção respiratória (região nasofaríngea) do paciente através de um swab e colocado em meio de transporte viral ou, caso o paciente esteja intubado, pode-se coletar o aspirado traqueal. As amostras devem ser acondicionadas em uma temperatura de 2 a 8°C.

Na FUNED essas amostras passam pela etapa de fase analítica onde é realizada a extração do material genético e depois o material extraído é colocado em uma placa que contém reagentes específicos para detecção do SARS-CoV-2. A placa é colocada em um termociclador para realizar a alteração cíclica e repetida da temperatura, se houver a presença do material genético do vírus, neste caso o RNA, ele será amplificado até ser detectado por fluorimetria.

O resultado dos testes é encaminhado para o HRTN, para que o paciente possa ser corretamente diagnosticado e tratado.

4.4 Análise estatística

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o software GraphPadPrism 8.0 (GraphPad Software Inc.) para comparação entre os grupos. Para a análise comparativa entre os grupos foi empregado o teste de Análise de Variância (ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey para dados paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn para dados não paramétricos. Para a análise comparativa entre dois grupos foi empregado o

teste T de Student para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. Curvas Receiver Operating-Characteristics ou curvas ROC foram construídas para a avaliação de desempenho e acurácia de cada parâmetro avaliado, sendo que valores menor que 0,70 apresentam um baixo desempenho, valores maior ou igual a 0,70 apresentam um desempenho moderado e maior ou igual a 0,90 apresentam um desempenho alto. Para as análises, os resultados dos pacientes foram avaliados de acordo com fatores clínico-laboratoriais. Em todos os casos, as diferenças estatisticamente significativas foram consideradas quando o valor de p for menor que 0,05.

5 Resultados

5.1 Análise dos dados demográficos, clínicos e epidemiológicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves

Como primeira variável, o desfecho clínico dos pacientes foi analisado conforme demonstrado na figura 10. De maneira preocupante, os resultados indicaram uma alta mortalidade dos pacientes com COVID-19 internados no HRTN, uma vez que 32% (29) receberam alta e 57% (52) foram a óbito. Do total, 10% (9) foram transferidos para outros hospitais e 1% (1) permanecia internado até o momento da análise de dados.

Desfecho clínico pacientes COVID-19

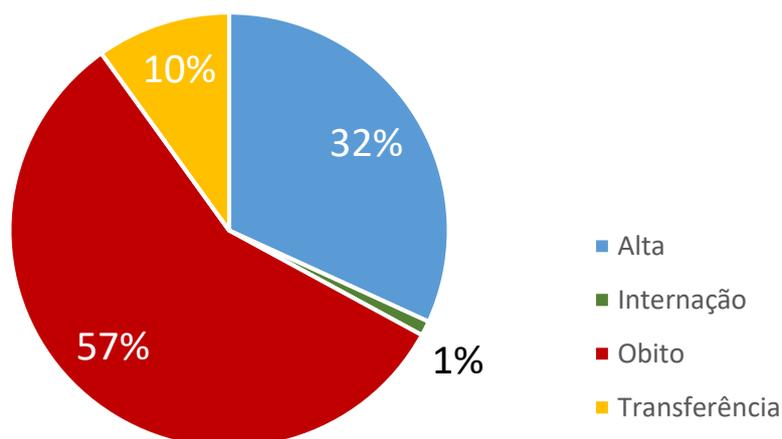


Figura 10: Desfecho clínico dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Gráficos de pizza demonstram as proporções de cada grupo. Os percentuais estão apresentados no gráfico. Legenda apresenta as cores e definições de cada grupo (vermelho escuro – óbito; azul – alta; amarelo – transferência; verde – internação).

Fonte: Própria autora

Os pacientes que foram transferidos e que ainda estavam internados não tiveram os exames laboratoriais analisados, portanto foram avaliados os parâmetros hematológicos e bioquímicos de no máximo 81 pacientes.

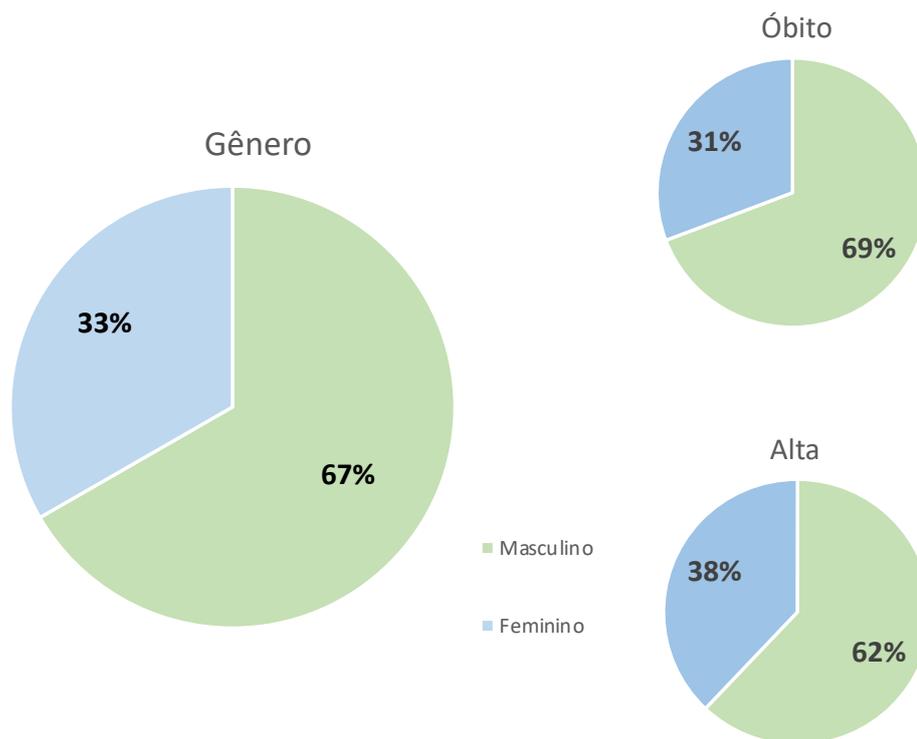


Figura 11: Análise de gênero dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Gráficos de pizza demonstram as proporções de cada grupo, incluindo a população total (gráfico da esquerda) e alta versus óbito (gráficos da direita). Os percentuais estão apresentados no gráfico. Legenda apresenta as cores e definições de cada grupo (verde claro – masculino; azul claro – feminino).

Fonte: Própria autora

Uma segunda variável avaliada foi o gênero e confirmando dados da literatura em COVID-19, houve uma predominância masculina em nossa população de estudo, sendo 66,7 % (54) homens e 33,3% (27) mulheres (figura 12). Os resultados indicaram que 40,7% (11/27) das mulheres receberam alta hospitalar enquanto 59,3% (16/27) foram a óbito conforme a figura 11, em relação aos homens 33,3% (18/54) receberam alta hospitalar e 66,6% (36/54) foram a óbito.

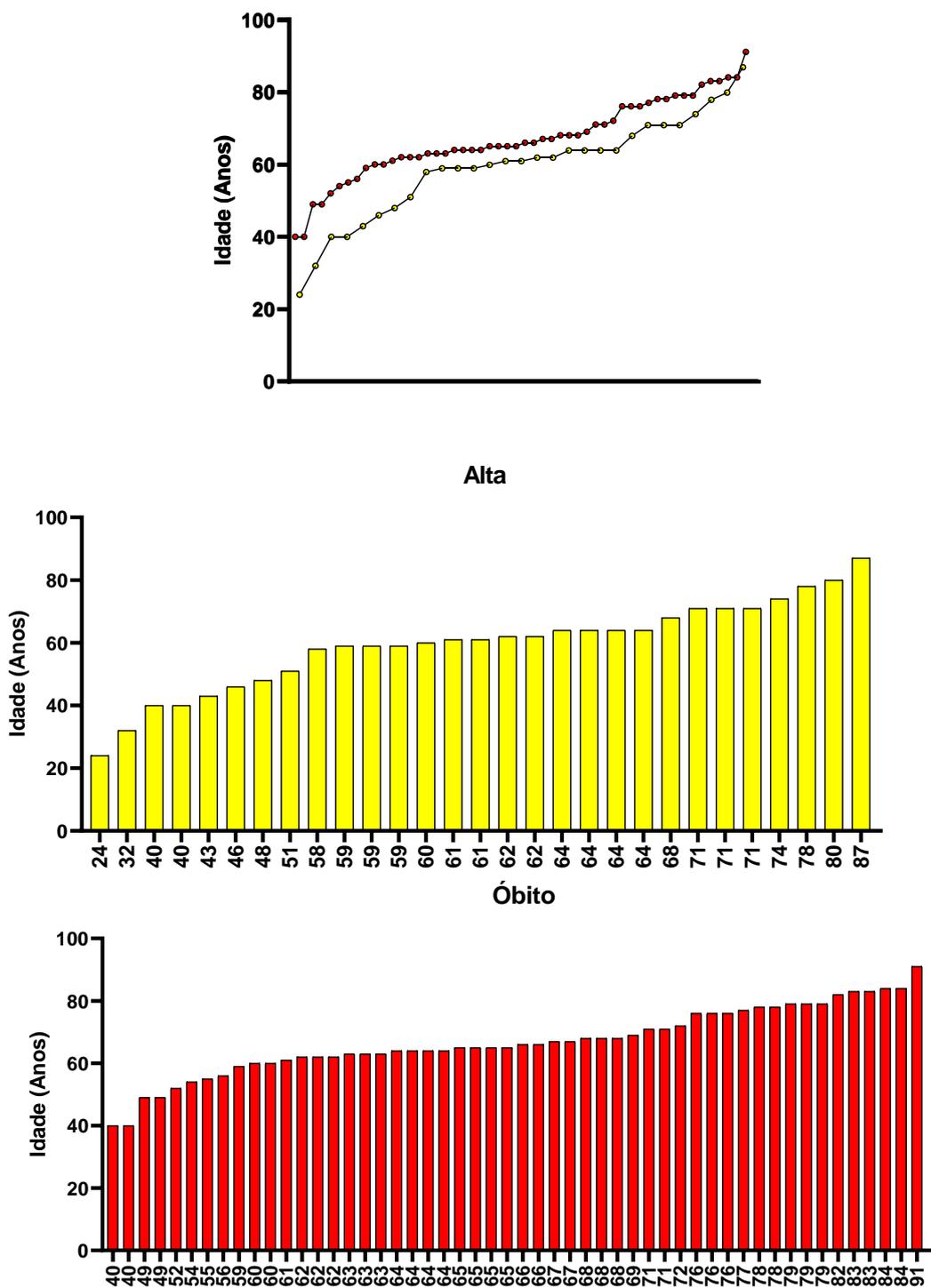


Figura 12: Análise de faixa etária dos pacientes com COVID-19 internados no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Gráficos de linha demonstram as proporções de cada grupo de desfecho clínico. Gráficos inferiores representam histogramas de acordo com a faixa etária. As cores e definições de cada grupo são: vermelho – óbito; amarelo – alta).

Fonte: Própria autora

Como terceira variável, avaliamos a idade dos pacientes. Os pacientes COVID-19 de nossa amostragem apresentavam faixa etária entre 24-91 anos conforme demonstrado na figura 12. A faixa etária do grupo de alta foi 24-87 anos e de óbito foi 40-91 anos.

5.3 Análise dos dados laboratoriais hematológicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves

Em seguida, avaliamos os dados laboratoriais dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves internados no centro de terapia intensiva. As análises de hemograma dos pacientes com COVID-19 grave foram feitas em 3 coletas (3 tempos), sendo a primeira entre 0 a 6 dias, a segunda entre 7 a 13 dias e a terceira mais de 14 dias de internação. A avaliação longitudinal permitiu uma melhor visualização dos parâmetros hematimétricos obtidos no hemograma, como demonstrado na figura 13.

A análise dos resultados da figura 13 demonstra que a contagem absoluta de hemácias foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 13A). Adicionalmente, análise cinética da contagem de hemácias foi diferente entre os grupos alta e óbito. Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T1 vs T3 apenas no grupo de pacientes com óbito (Figura 13B). A contagem de hemácias foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito com acurácia baixa em todos os três tempos. Assim, apesar de diferenças estatísticas significativas terem sido observadas no T3, os resultados de desempenho de hemácias como biomarcador de desfecho clínico neste tempo (AUC=0,63), nesse estudo não demonstraram resultados elevados.

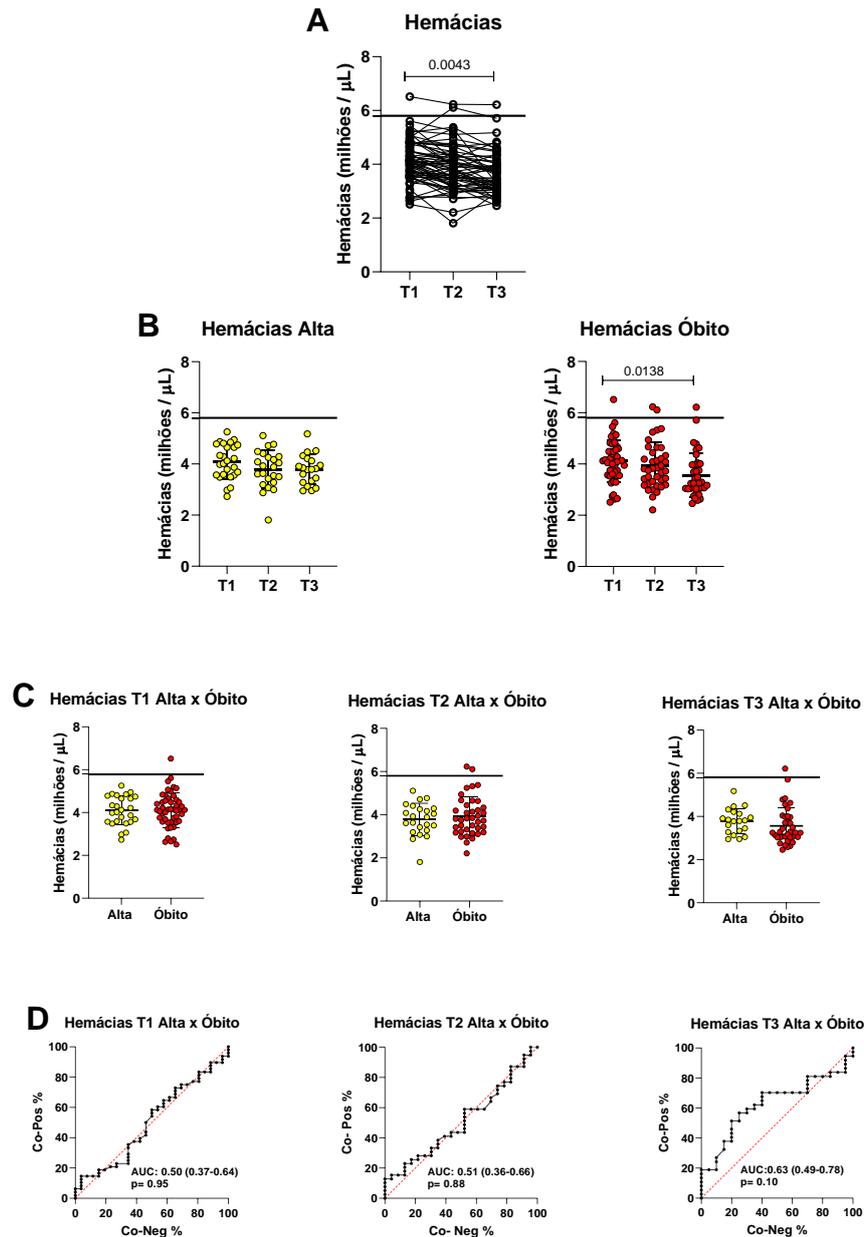


Figura 13: Análise longitudinal de hemácias de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de hemácias de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta ($n=26$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de hemácias foram expressos em milhões / μL conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento ($n=74$) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de hemácias de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta ($n=26$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de hemácias em cada tempo do estudo. Ponto de corte 5,8 milhões / μL . A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

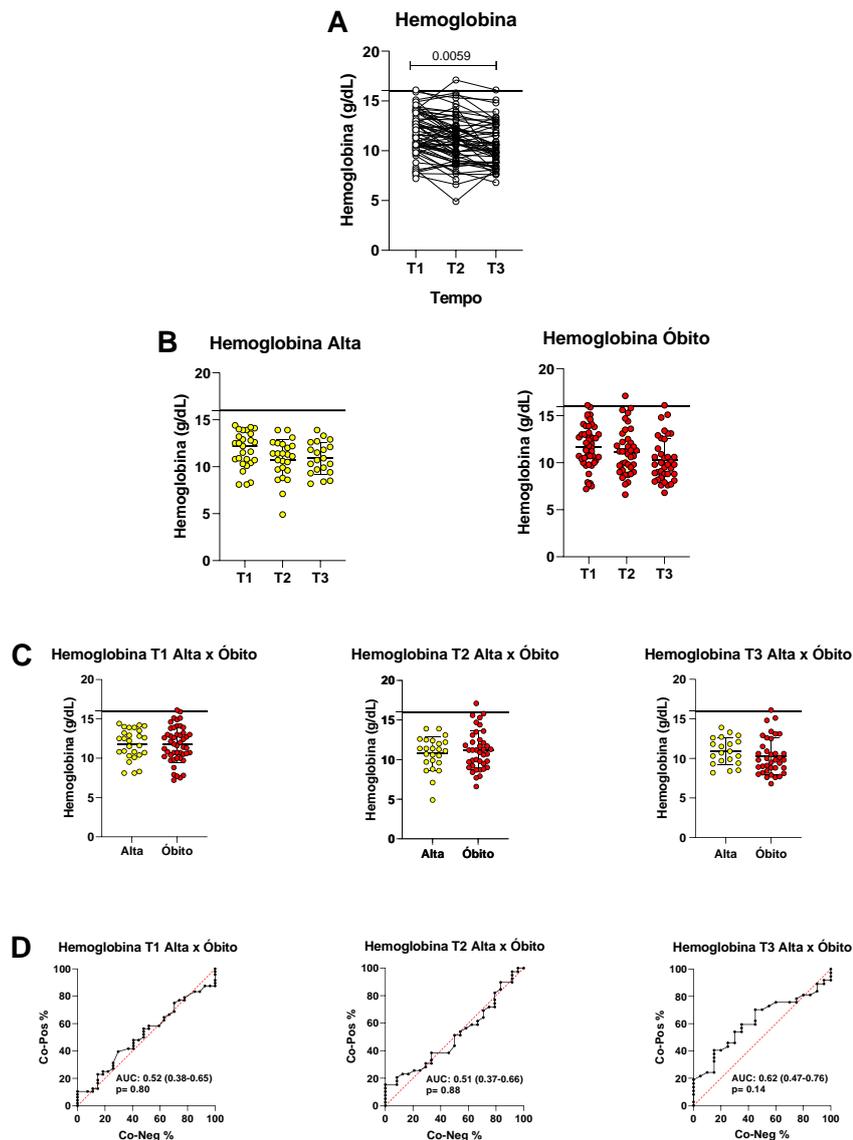


Figura 14: Análise longitudinal de hemoglobina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de hemoglobina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de hemoglobina foram expressos em g/dL conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=75) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de hemoglobina de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de hemoglobina em cada tempo do estudo. Ponto de corte 16 g/dL. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

Assim como análise dos resultados para contagem absoluta de hemácias, os resultados da avaliação de hemoglobina dos pacientes com COVID-19 grave demonstram uma diferença estatística significativa dos níveis deste parâmetro no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 14A). A análise dos resultados da figura 14 demonstrou que a hemoglobina não foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta versus óbito (Figura 14B). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupos de pacientes com óbito e alta em nenhum dos três tempos (Figura 14C). Os resultados de desempenho de hemoglobina como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram significativos (Figura 14D).

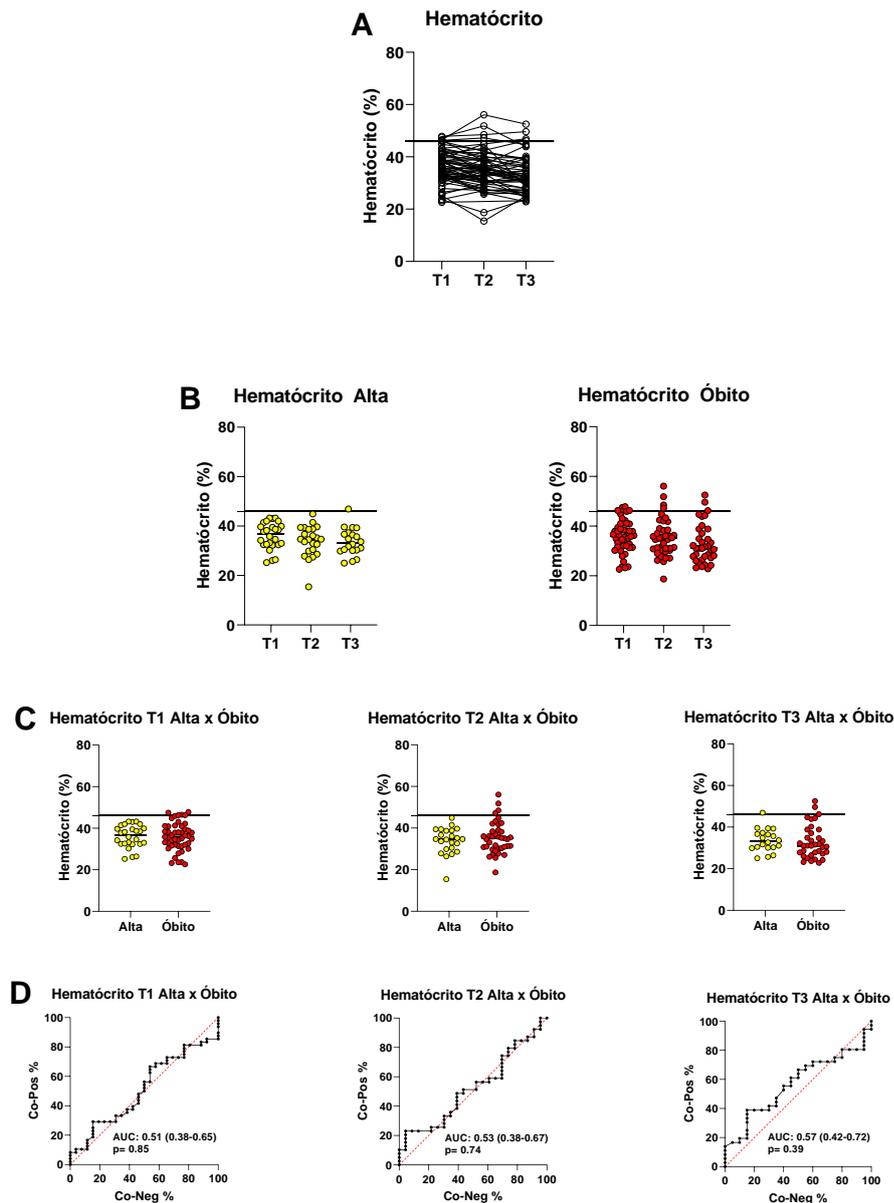


Figura 15: Análise longitudinal de hematócrito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de hematócrito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de hemoglobina foram expressos em % conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=74) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de hematócrito de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de hematócrito em cada tempo do estudo. Ponto de corte 46%. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 15 demonstra que a contagem absoluta de hematócrito não foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta versus óbito (Figura 15A). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com óbito e alta (Figura 15B e C). Os resultados de desempenho de hematócrito como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram significativos (Figura 15D).

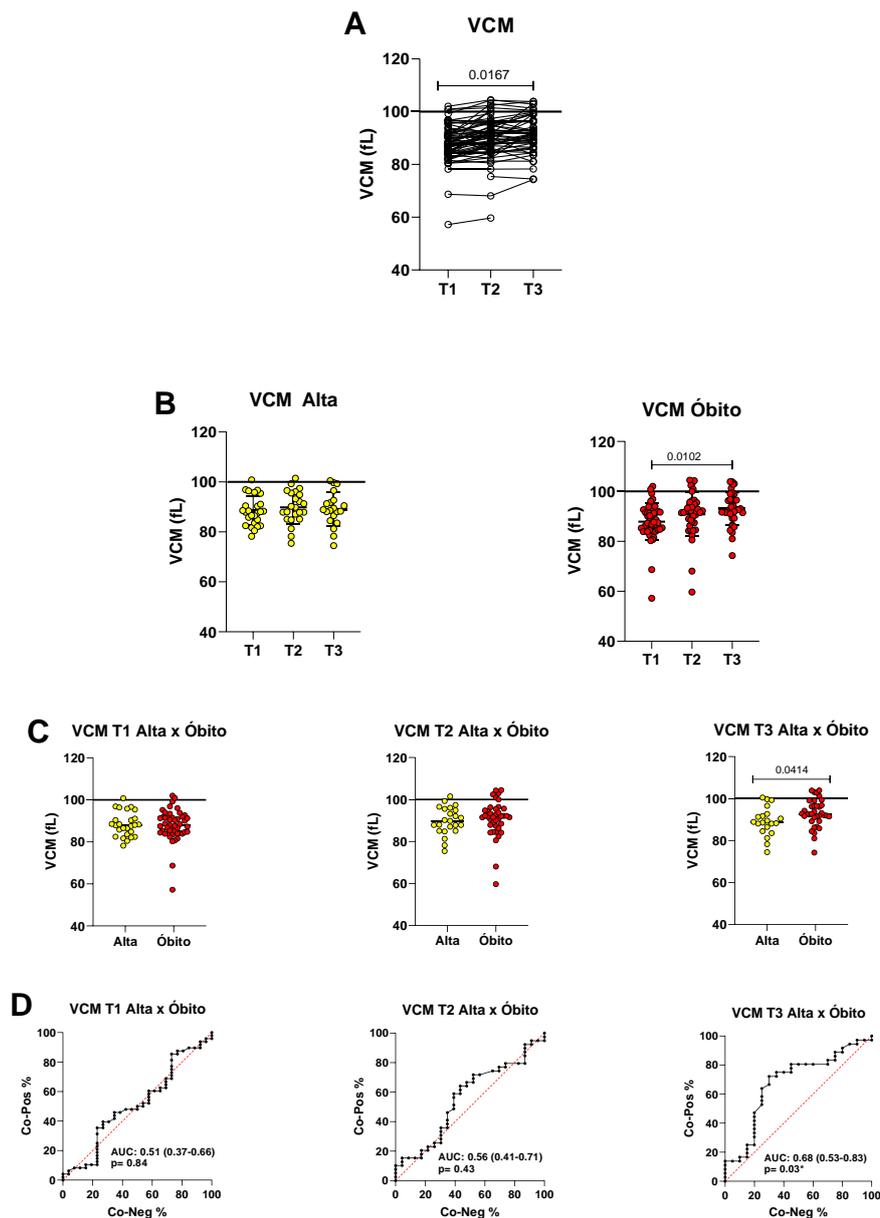


Figura 16: Análise longitudinal de volume corpuscular médio (VCM) de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de volume corpuscular médio (VCM) de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de VCM foram expressos em fL conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=74) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de VCM de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem do VCM em cada tempo do estudo. Ponto de corte 100 fL. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 16 do Volume Corpuscular Médio (VCM) está em acordo com os resultados das hemácias e revelou que houve diferença significativa deste parâmetro hematimétrico no T1 em relação ao T3 (Figura 16A).

Adicionalmente, análise cinética do VCM foi diferente entre os grupos alta e óbito. Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T1 vs T3 apenas no grupo de pacientes com óbito (Figura 16B). O VCM foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito com acurácia baixa em todos os três tempos. Assim, apesar de diferenças estatísticas significativas terem sido observadas no T3, os resultados de desempenho de VCM como biomarcador de desfecho clínico neste tempo (AUC=0,68) nesse estudo não demonstraram resultados elevados de acurácia, mesmo que o valor de p tenha sido significativo ($p < 0.05$).

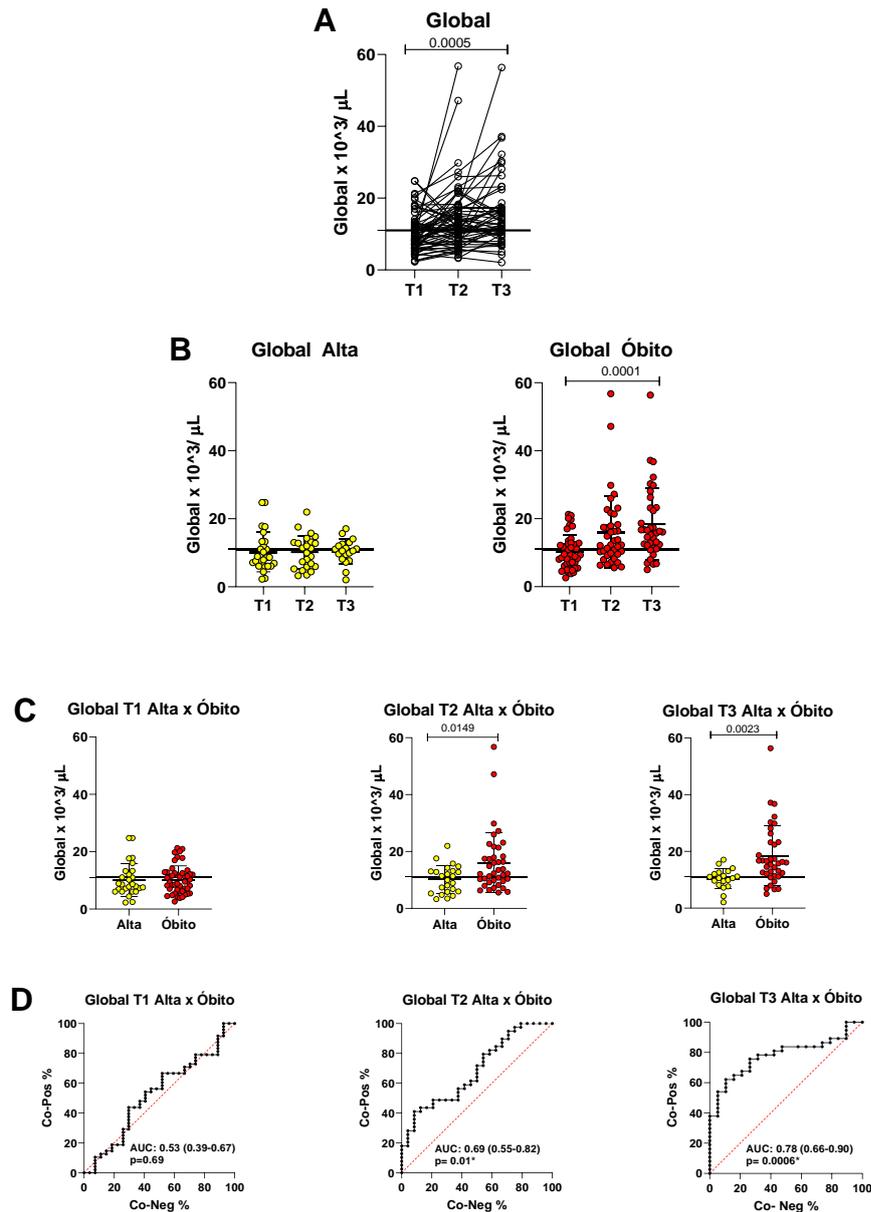


Figura 17: Análise longitudinal da global de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal da global de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta ($n=27$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). Os resultado de contagem absoluta da global foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento ($n=75$) nas coletas nos tempos 1 (0 a 4 dias), 2 (5 a 11 dias) e 3 (maior que 12 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de global de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta ($n=27$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem da global em cada tempo do estudo. Ponto de corte $11,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

Os resultados da figura 17 demonstram que houve diferença estatística significativa da global no T1 em relação ao T3 (Figura 17A). Assim como descrito na literatura, pacientes com COVID-19 grave tendem a ter um aumento significativo da global como demonstra a figura 17B em que há diferença estatística nos indivíduos que evoluíram para óbito. Também há diferença estatística no T2 e T3 de alta x óbito (Figura 17C), assim os resultados de desempenho da global como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem acurácia moderada, especialmente no terceiro tempo de coleta dos pacientes (AUC= 0,78).

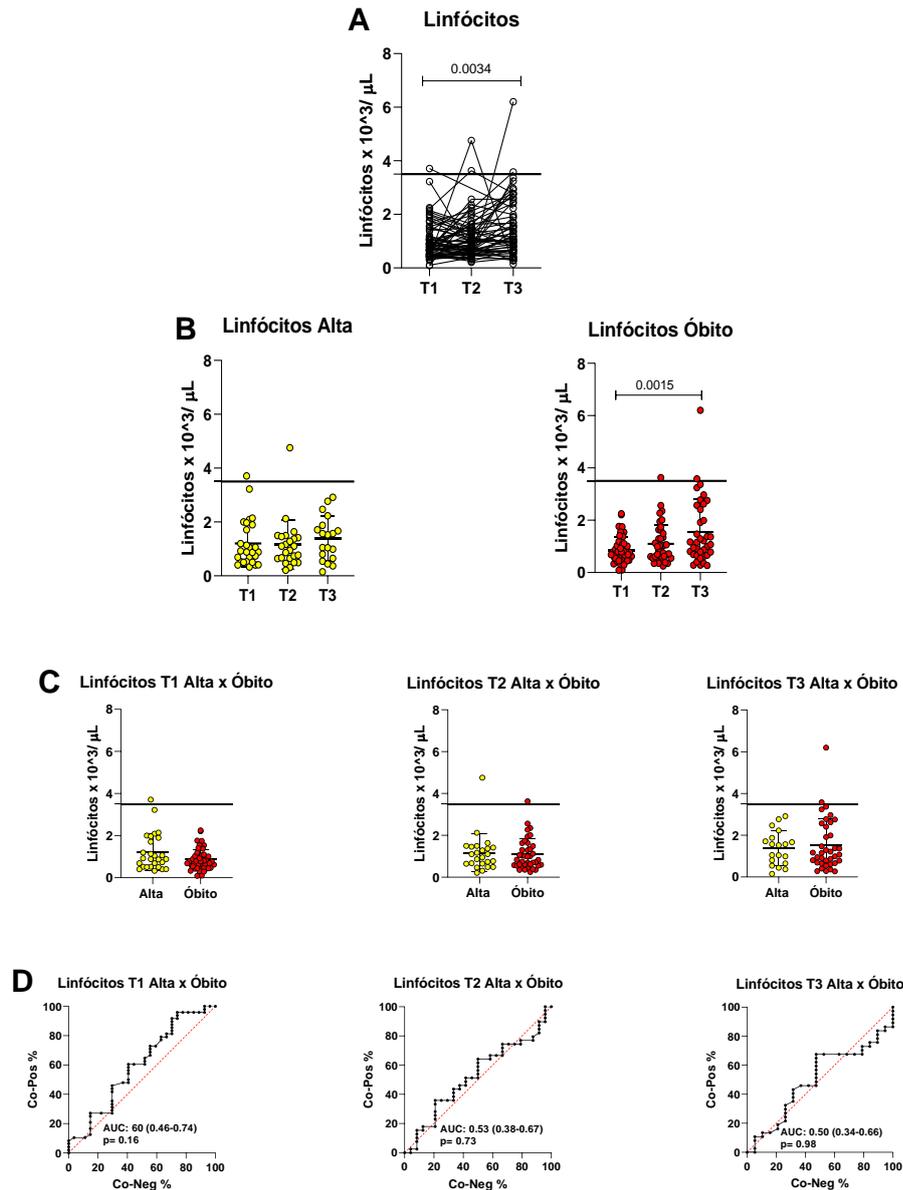


Figura 18: Análise longitudinal da linfócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal da linfócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de linfócitos foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=75) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de linfócitos de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de linfócitos em cada tempo do estudo. Ponto de corte $3,5 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 18 demonstra que a contagem absoluta dos linfócitos foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta versus óbito (Figura 18A). Também há diferença estatística nos indivíduos que evoluíram para óbito (Figura 18B), mas não houve diferença estatística na análise cinética dos linfócitos (Figura 18C). Os linfócitos não foram capazes de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito em todos os três tempos. Assim, os resultados de desempenho dos linfócitos como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não demonstraram resultados elevados.

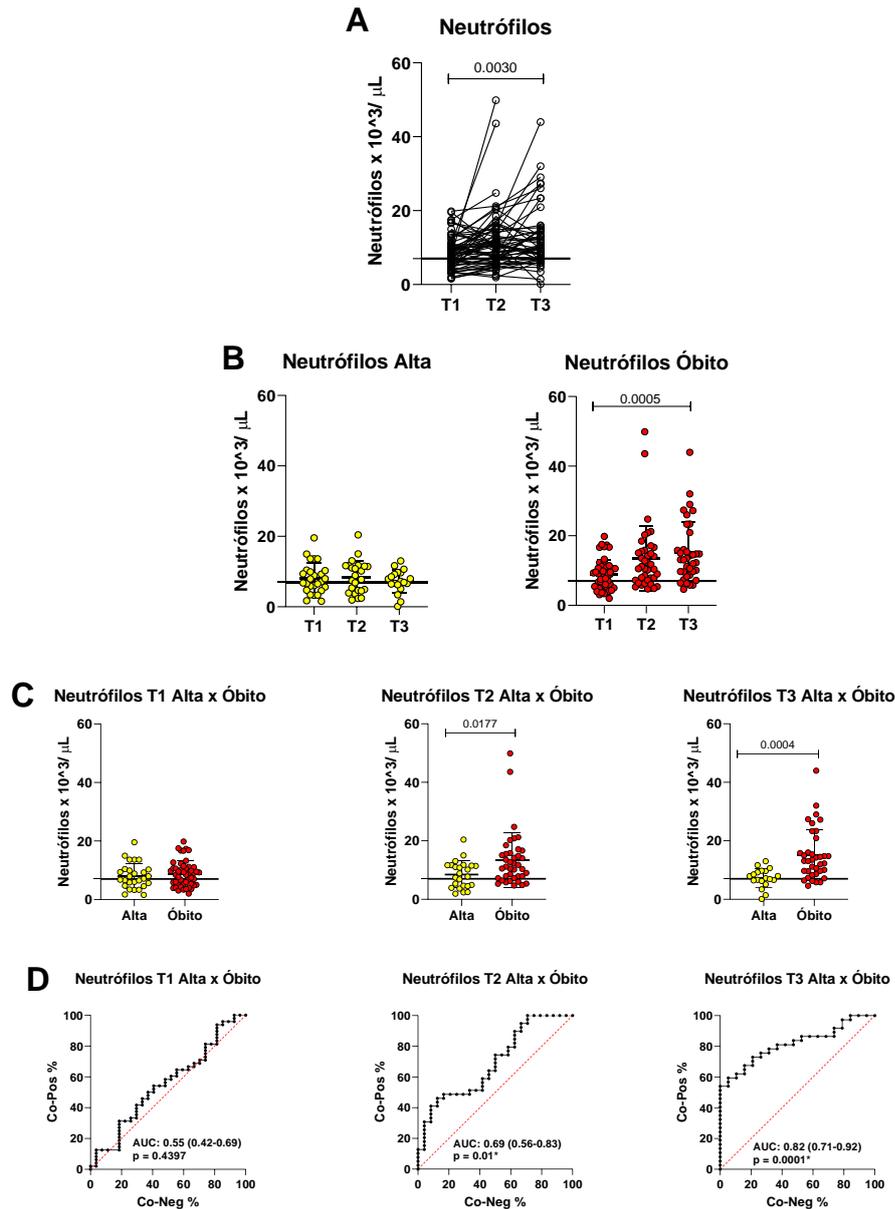


Figura 19: Análise longitudinal de neutrófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de neutrófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta da global foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=75) nas coletas nos tempos 1 (0 a 4 dias), 2 (5 a 11 dias) e 3 (maior que 12 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de Neutrófilos de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de neutrófilos em cada tempo do estudo. Ponto de corte $7,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 19 demonstra que a contagem absoluta dos neutrófilos foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 19A). A análise cinética da contagem de neutrófilos foi diferente entre os grupos de alta e óbito. Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T1 vs T3 apenas no grupo de pacientes com óbito (Figura 19B). A contagem de neutrófilos foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito nos tempos 2 e 3. Assim os resultados de desempenho dos neutrófilos como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem moderado desempenho, especialmente no terceiro tempo de coleta (AUC=0,82).

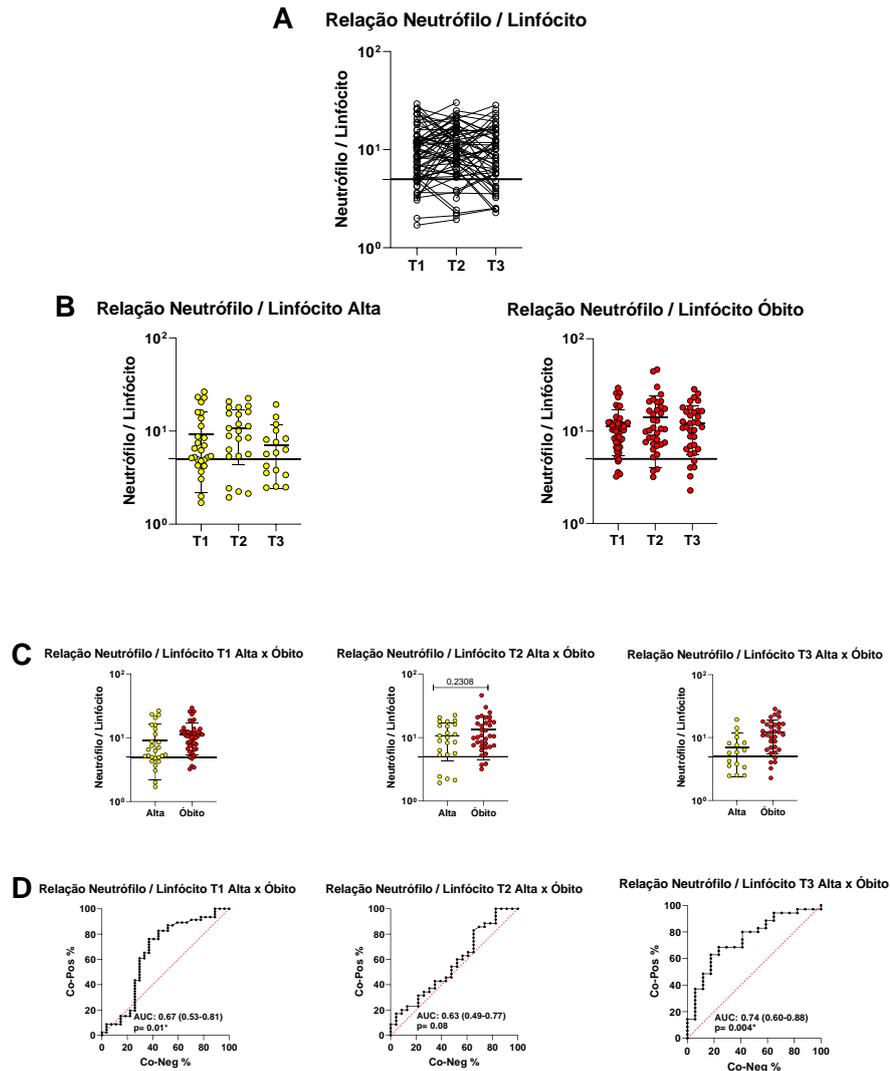


Figura 20: Análise longitudinal da relação neutrófilo/linfócito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal da relação neutrófilo/linfócito de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta da relação neutrófilo/linfócito foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=75) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais da relação neutrófilo/linfócito de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem da relação neutrófilo/linfócito em cada tempo do estudo. Ponto de corte 5. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 20 demonstra que a contagem absoluta da relação neutrófilo/linfócito não foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 20A). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupos de pacientes com alta e óbito na análise cinética (Figura 20B). No entanto no T2 há diferença estatisticamente significativa nos indivíduos que evoluíram para alta ou óbito. Os resultados de desempenho da relação neutrófilo/linfócito como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem moderado desempenho, especialmente no terceiro tempo de coleta dos pacientes $AUC=0.74$

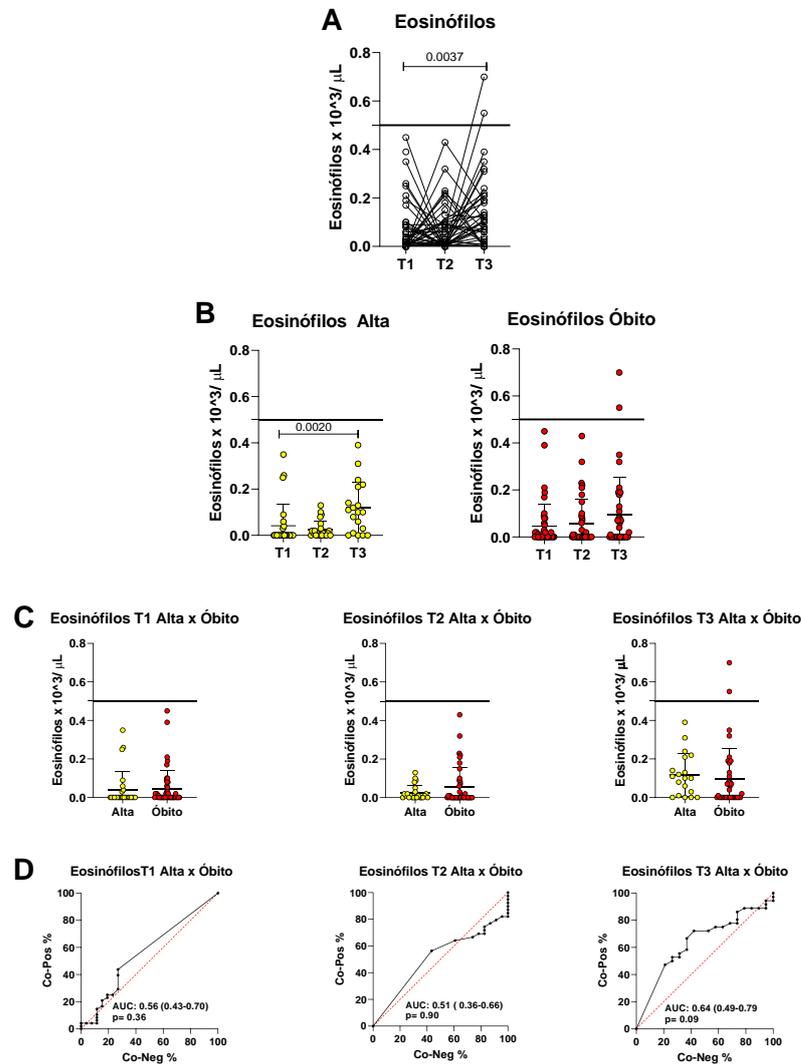


Figura 21: Análise longitudinal de eosinófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de eosinófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de eosinófilos foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=74) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais dos eosinófilos de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de eosinófilos em cada tempo do estudo. Ponto de corte 0,5 $\times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 21 demonstra que a contagem absoluta dos eosinófilos foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 21A). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com alta na análise cinética (Figura 21B). Apesar disso, os resultados de desempenho de eosinófilos como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram significativos devido à baixa acurácia em todos os três tempos.

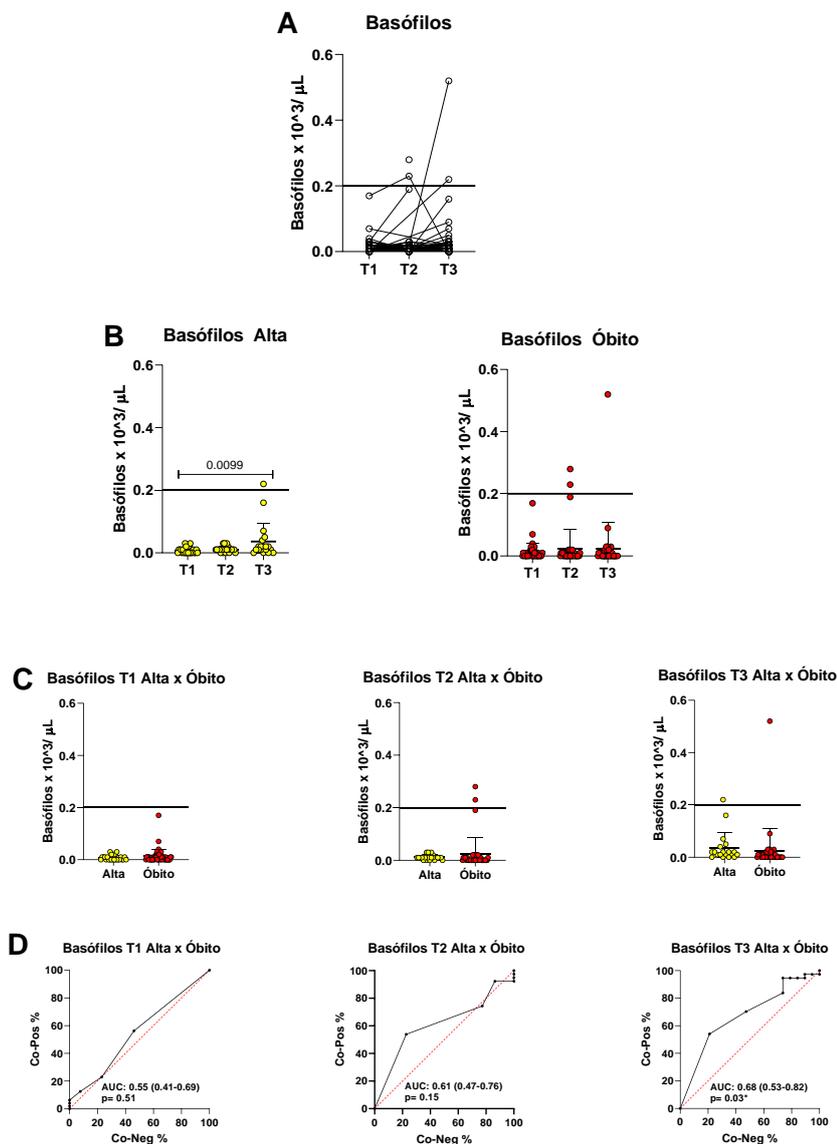


Figura 22: Análise longitudinal de basófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de basófilos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta ($n=26$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de basófilos foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento ($n=74$) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de basófilos de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta ($n=26$; círculo amarela) e óbito ($n=48$; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de basófilos em cada tempo do estudo. Ponto de corte $0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 22 demonstra que a contagem absoluta de basófilos não foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 22A). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupos de pacientes com alta na análise cinética (Figura 22B). A contagem de basófilos tem uma baixa acurácia em todos os três tempos, apesar de possuir um p menor que 0,05.

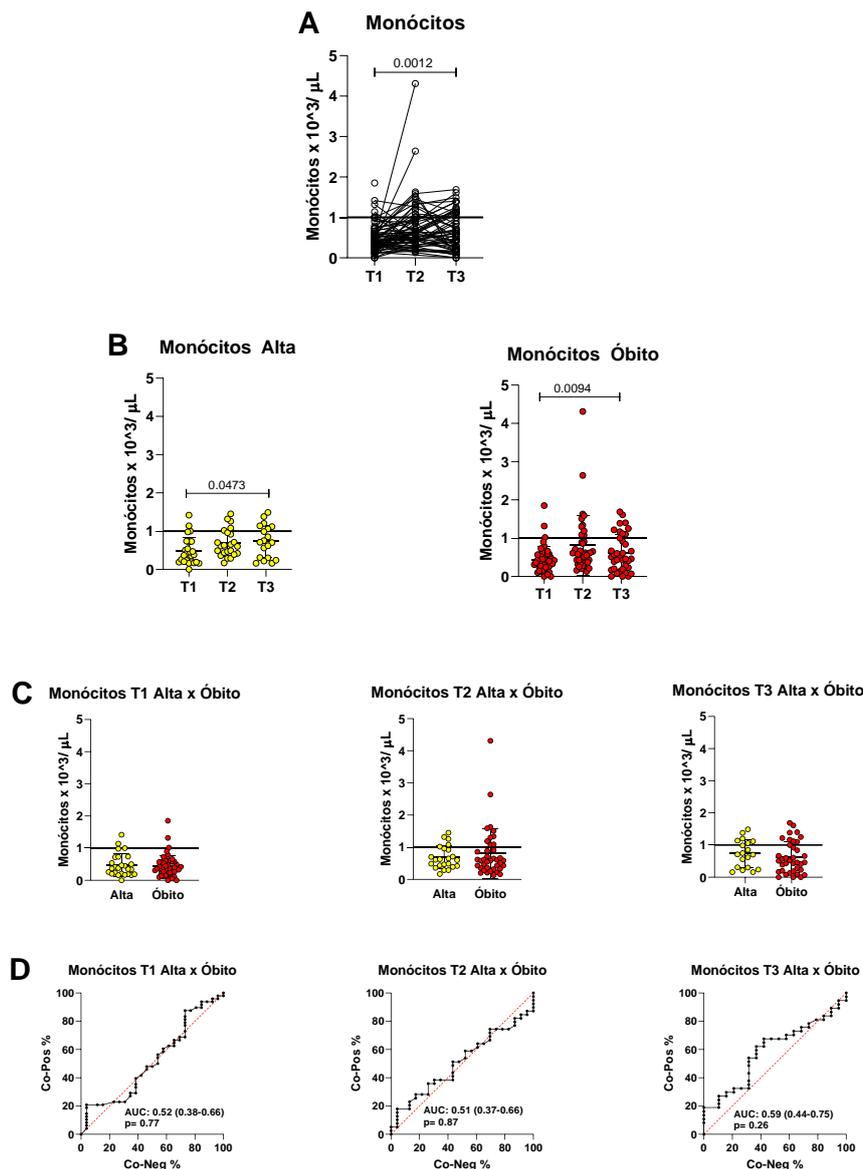


Figura 23: Análise longitudinal de monócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de monócitos de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de monócitos foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=74) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de monócitos de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=48; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de monócitos em cada tempo do estudo. Ponto de corte $1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 23 demonstra que a contagem absoluta de monócitos foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 2 (Figura 23A). A análise cinética da contagem de monócitos também foi diferente nos grupos de alta e óbito (Figura 23B). No entanto, não houve diferença estatística significativa em nenhum dos tempos nos grupos de alta versus óbito (Figura 23C). Portanto, os resultados de desempenho de monócitos como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram significativos.

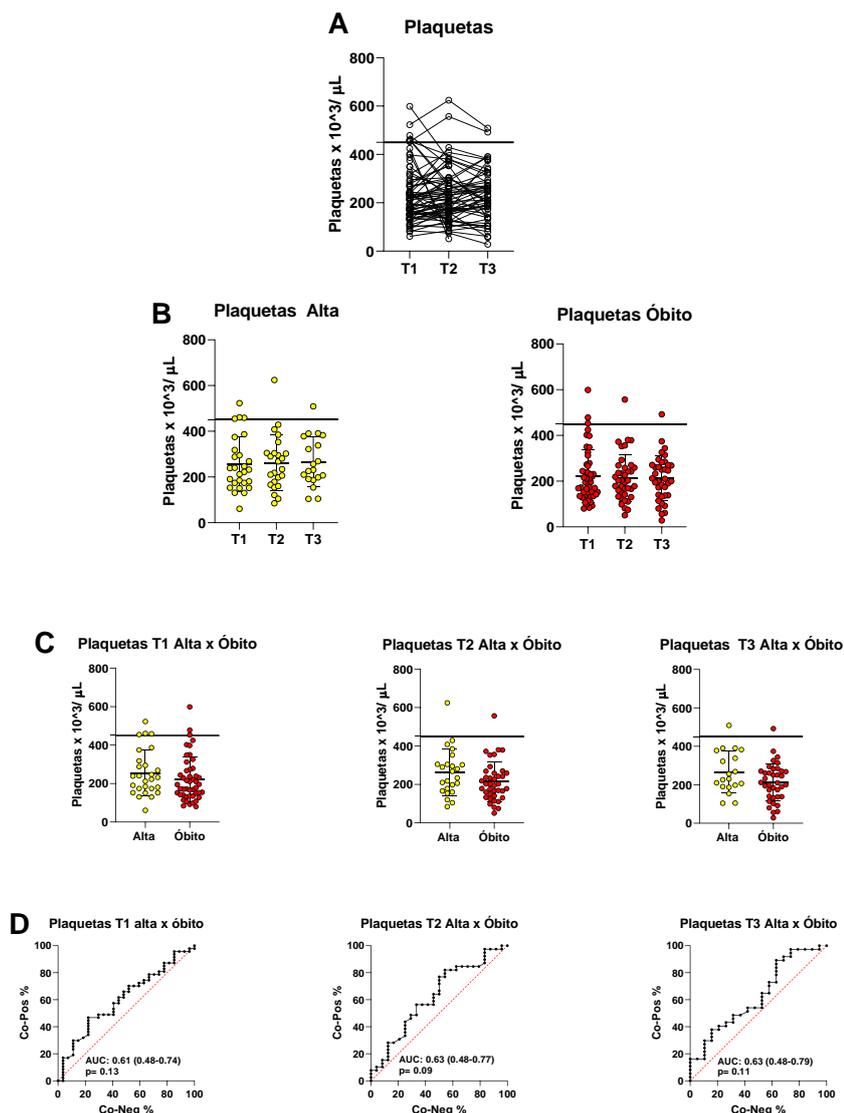


Figura 24: Análise longitudinal de plaquetas de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de plaquetas de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=47; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de plaquetas foram expressos em números de células $\times 10^3/\mu\text{L}$ conforme obtido do hemograma de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=74) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de plaquetas de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=47; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da contagem de plaquetas em cada tempo do estudo. Ponto de corte $450 \times 10^3/\mu\text{L}$. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro hematológico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 24 demonstra que a contagem absoluta de plaquetas não foi diferente em relação aos tempos de coleta (Figura 24A). A contagem de plaquetas não foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito. (Figura 24B). Os resultados de desempenho de plaquetas como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não demonstraram resultados elevados.

5.4 Análise dos dados laboratoriais bioquímicos dos pacientes com COVID-19 grave do Hospital Risoleta Tolentino Neves

A análise dos resultados da figura 25 demonstra que a dosagem absoluta do potássio foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 25A). A análise cinética da dosagem de potássio foi diferente entre os grupos de alta e óbito. Apresentando diferença estatisticamente significativa dos valores de T1 versus T3 no grupo pacientes que evoluíram para óbito (Figura 25B). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T2 e T3 no grupo de pacientes com alta x óbito (Figura 25C). Os resultados de desempenho de potássio como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem uma baixa acurácia, apesar de possuir um valor de p menor que 0,05.

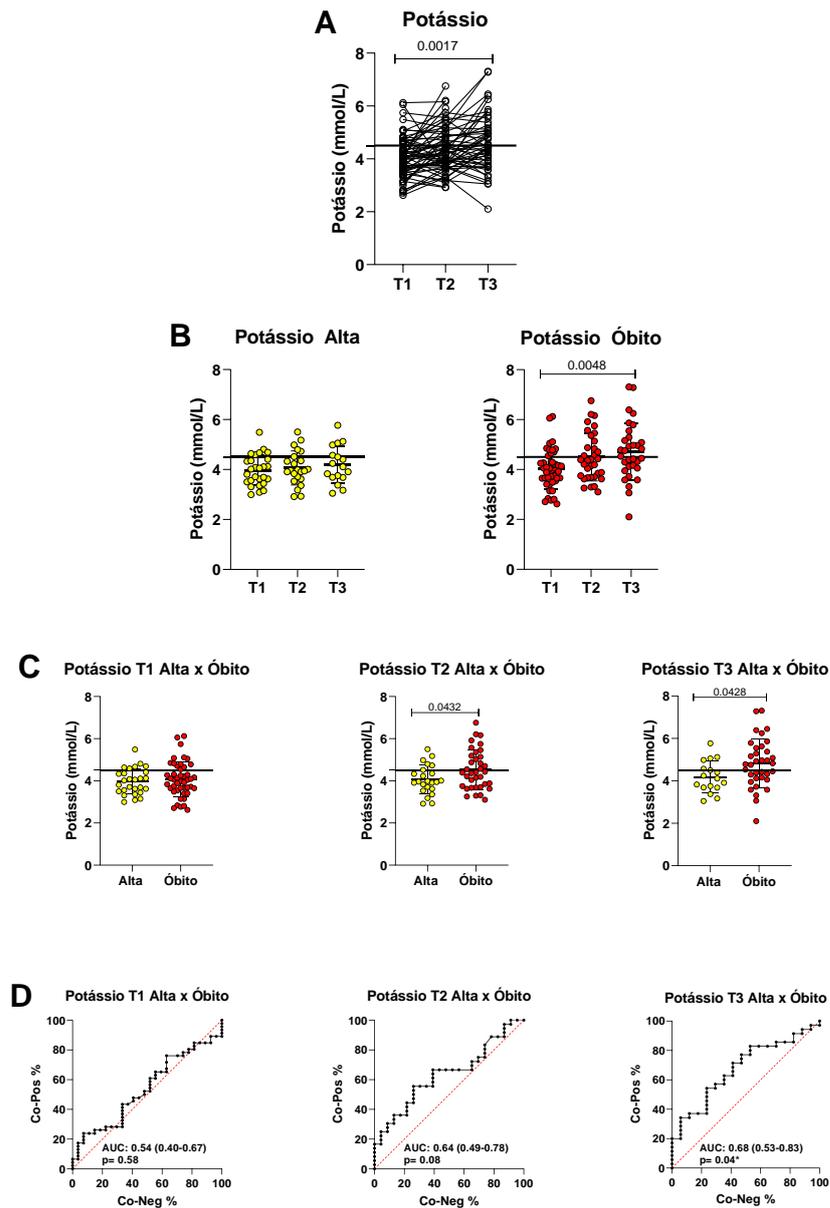


Figura 25: Análise longitudinal de potássio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de potássio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=44; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de potássio foram expressos em mmol/L conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=71) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de potássio de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=44; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de potássio em cada tempo do estudo. Ponto de corte 4,50 mmol/L. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

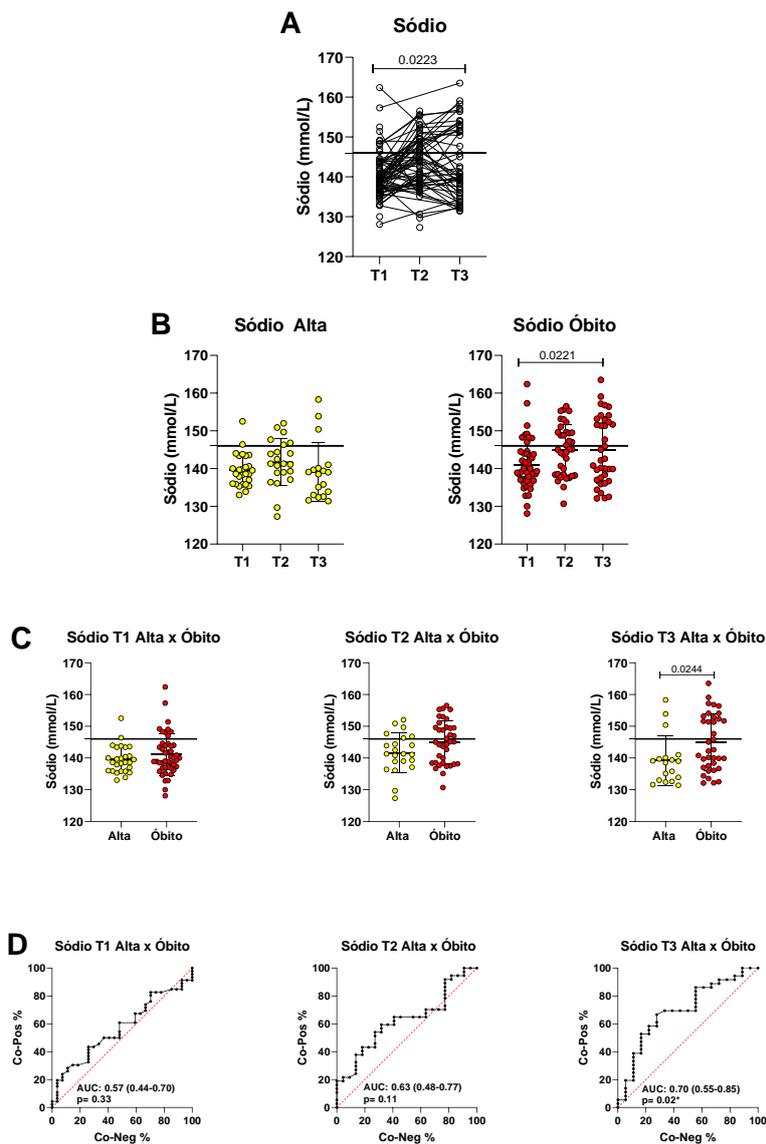


Figura 26: Análise longitudinal de sódio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de sódio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta ($n=27$; círculo amarela) e óbito ($n=46$; círculo vermelho). Os resultados de dosagem absoluta de sódio foram expressos em mmol/L conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento ($n=73$) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de sódio de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta ($n=27$; círculo amarela) e óbito ($n=46$; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de sódio em cada tempo do estudo. Ponto de corte 146 mmol/L. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 26 demonstra que a dosagem absoluta de sódio foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 26A). Também foi observada diferença estatisticamente significativa na análise cinética de pacientes com óbito (Figura 26B). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T3 no grupo de pacientes com alta x óbito (Figura 26C). Os resultados de desempenho de sódio como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta dosagem tem acurácia moderada, especialmente no terceiro tempo de coleta dos pacientes (AUC=0.70).

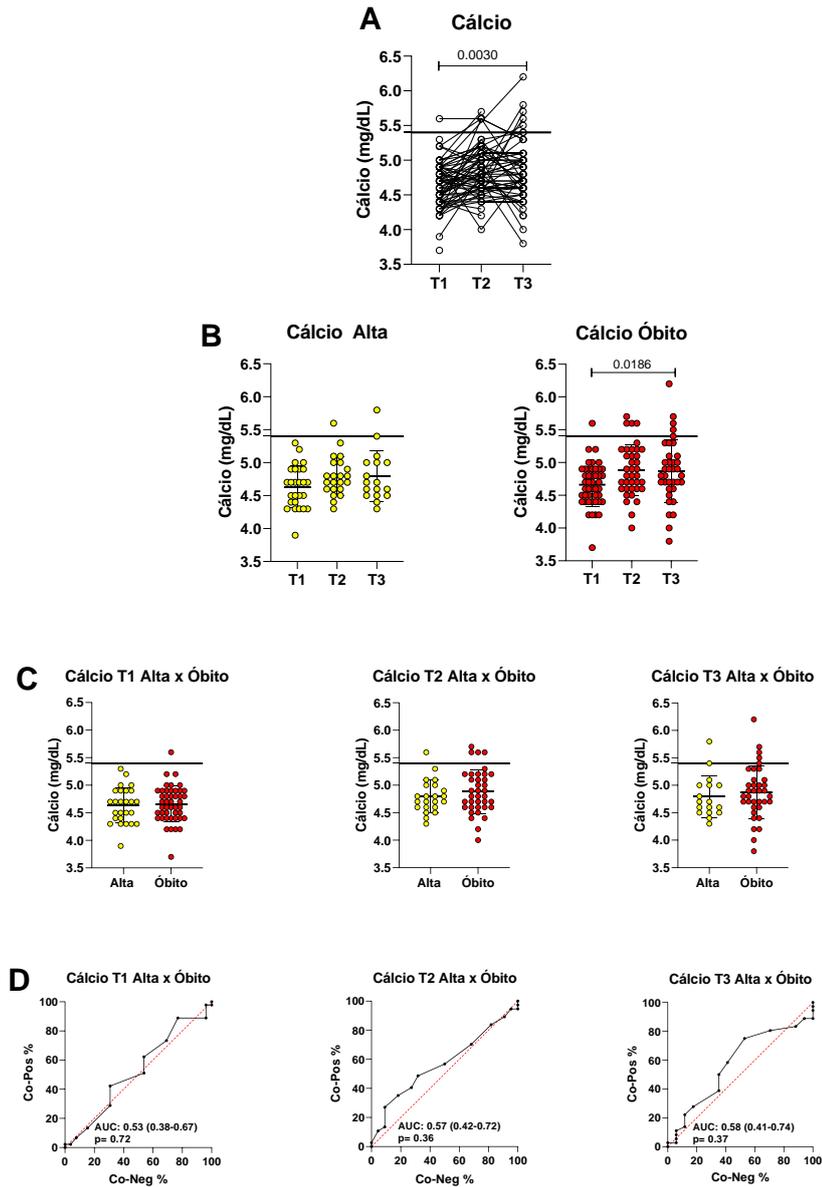


Figura 27: Análise longitudinal de cálcio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de cálcio de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=45; círculo vermelho). Os resultados de dosagem de cálcio foram expressos em mg/dL conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=71) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de cálcio de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=46; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de cálcio em cada tempo do estudo. Ponto de corte 5.4 mmol/L. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 27 demonstra que a concentração absoluta de cálcio foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 27A). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com óbito (Figura 27B). A dosagem de cálcio não foi capaz de distinguir indivíduos que evoluíram para alta ou óbito em todos os três tempos. (Figura 27C). Os resultados de desempenho de cálcio como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram significativos.

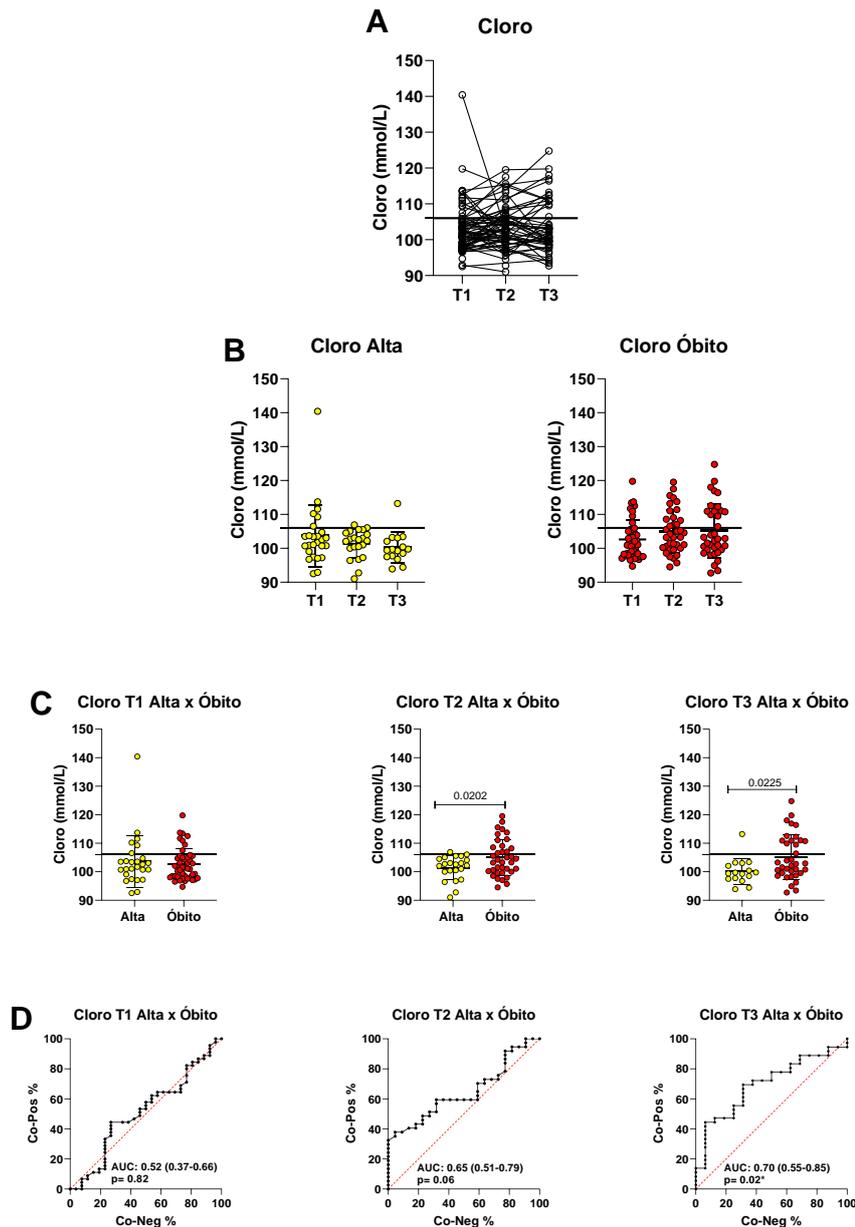


Figura 28: Análise longitudinal de cloro de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de cloro de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=45; círculo vermelho). Os resultados de contagem absoluta de cloro foram expressos em mmol/L conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=71) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de cloro de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=45; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de cloro em cada tempo do estudo. Ponto de corte 106 mmol/L. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 28 demonstra que a concentração absoluta de cloro não foi diferente em relação aos tempo de coleta (Figura 28A). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com alta ou óbito na análise cinética (Figura 28B). Foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T2 vs T3 no grupo de pacientes com alta x óbito (Figura 28C). Os resultados de desempenho de cloro como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta dosagem tem acurácia moderada, especialmente no terceiro tempo de coleta dos pacientes (AUC=0.70).

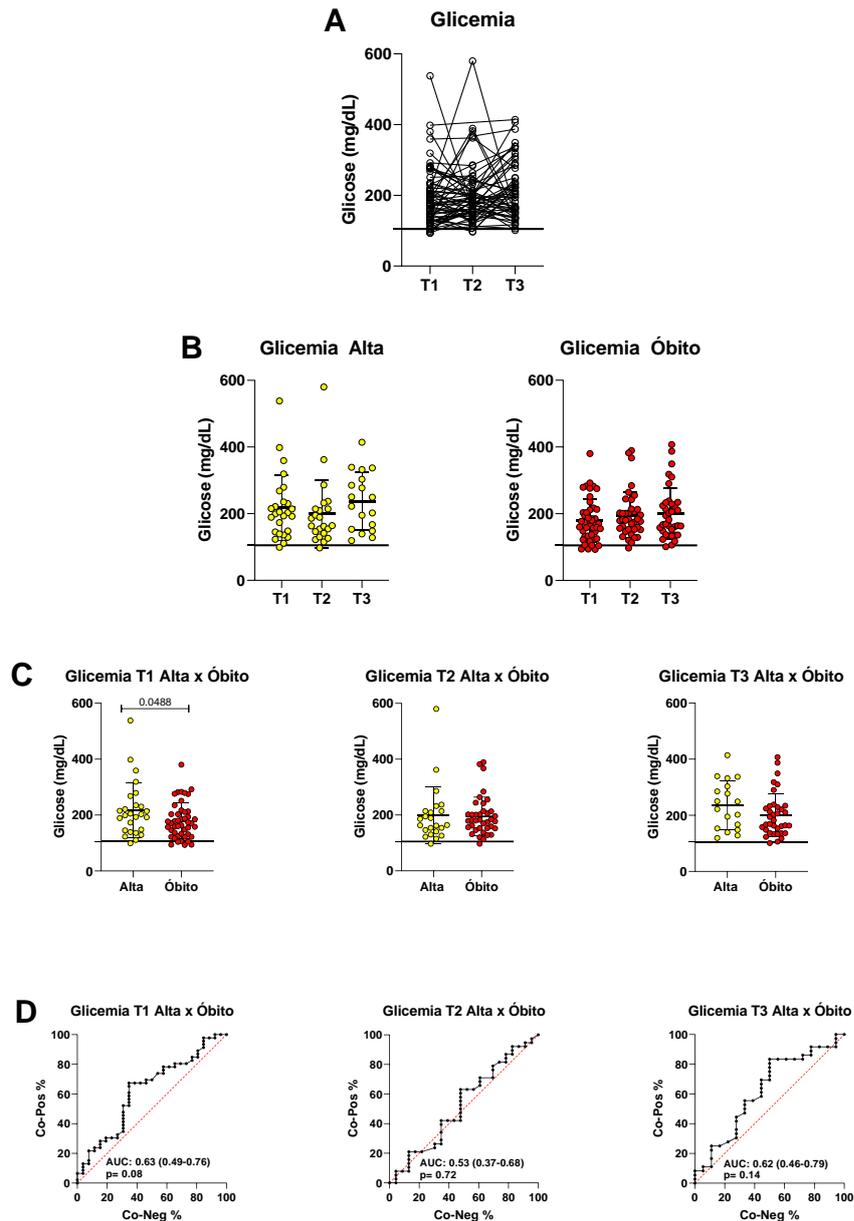


Figura 29: Análise longitudinal da glicemia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal da glicemia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=46; círculo vermelho). Os resultados de dosagem absoluta de glicose foram expressos em mg/dL conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=72) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de glicose de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=46; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de glicose em cada tempo do estudo. Ponto de corte 105 mg/dL. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 29 demonstra que a dosagem absoluta de glicemia não foi diferente em relação aos tempos de coleta (Figura 29A). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com alta ou óbito (Figura 29B). Apesar de ter sido observada diferença estatística significativa no T1, o desempenho da glicemia como biomarcador de desfecho clínico neste tempo (AUC=0.63), nesse estudo não demonstrou resultado elevado.

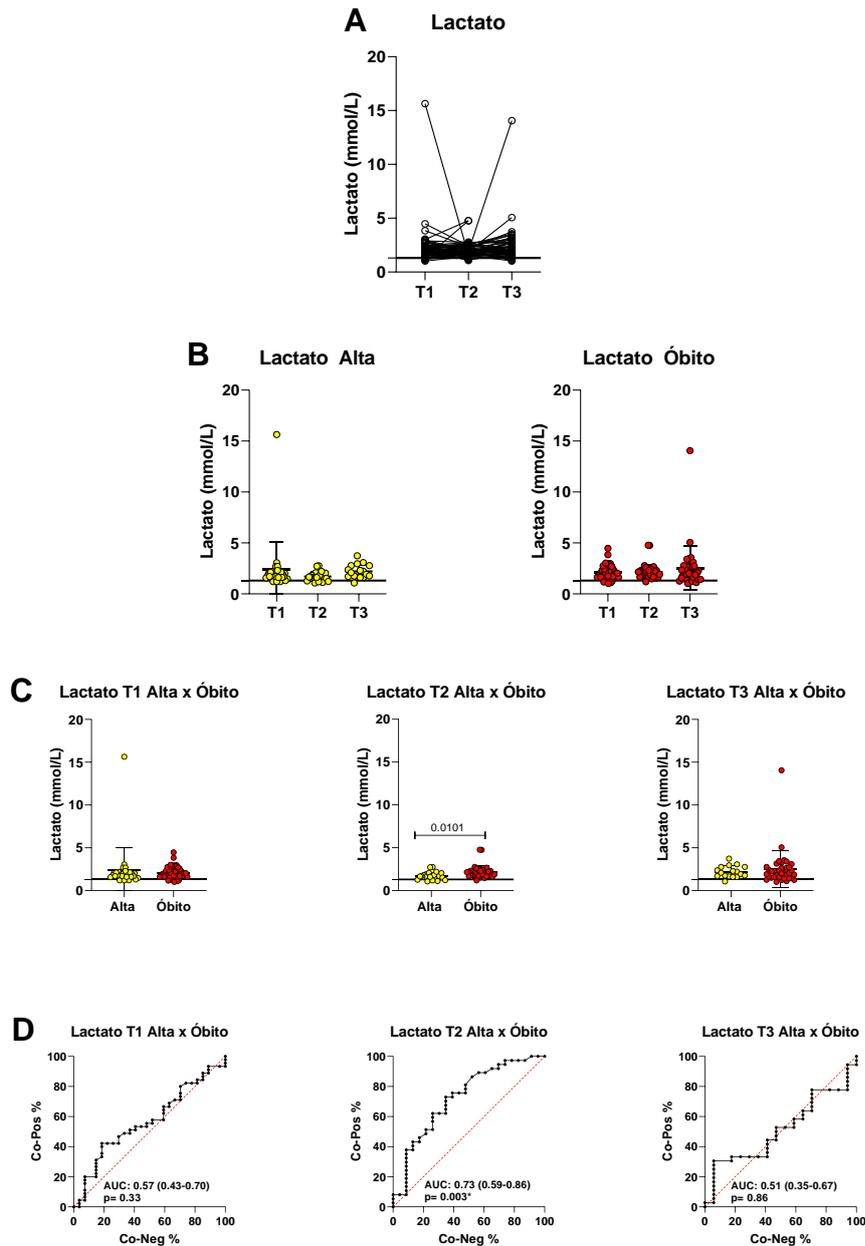


Figura 30: Análise longitudinal de lactato de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de lactato de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=45; círculo vermelho). Os resultados de dosagem absoluta de lactato foram expressos em mmol/L conforme obtido na gasometria de cada paciente. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=72) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de lactato de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=45; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de lactato em cada tempo do estudo. Ponto de corte 1.3 mmol/L. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro gasométrico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 30 demonstra que a concentração absoluta de lactato não foi diferente em relação aos tempos de coleta (Figura 30A). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa na análise cinética dos grupo de pacientes com alta ou óbito (Figura 30B). Foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores de T2 do grupo de pacientes com alta x óbito (Figura 30C). Os resultados de desempenho de lactato como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem desempenho significativo, com acurácia moderada somente no segundo tempo de coleta dos pacientes (AUC=0.73).

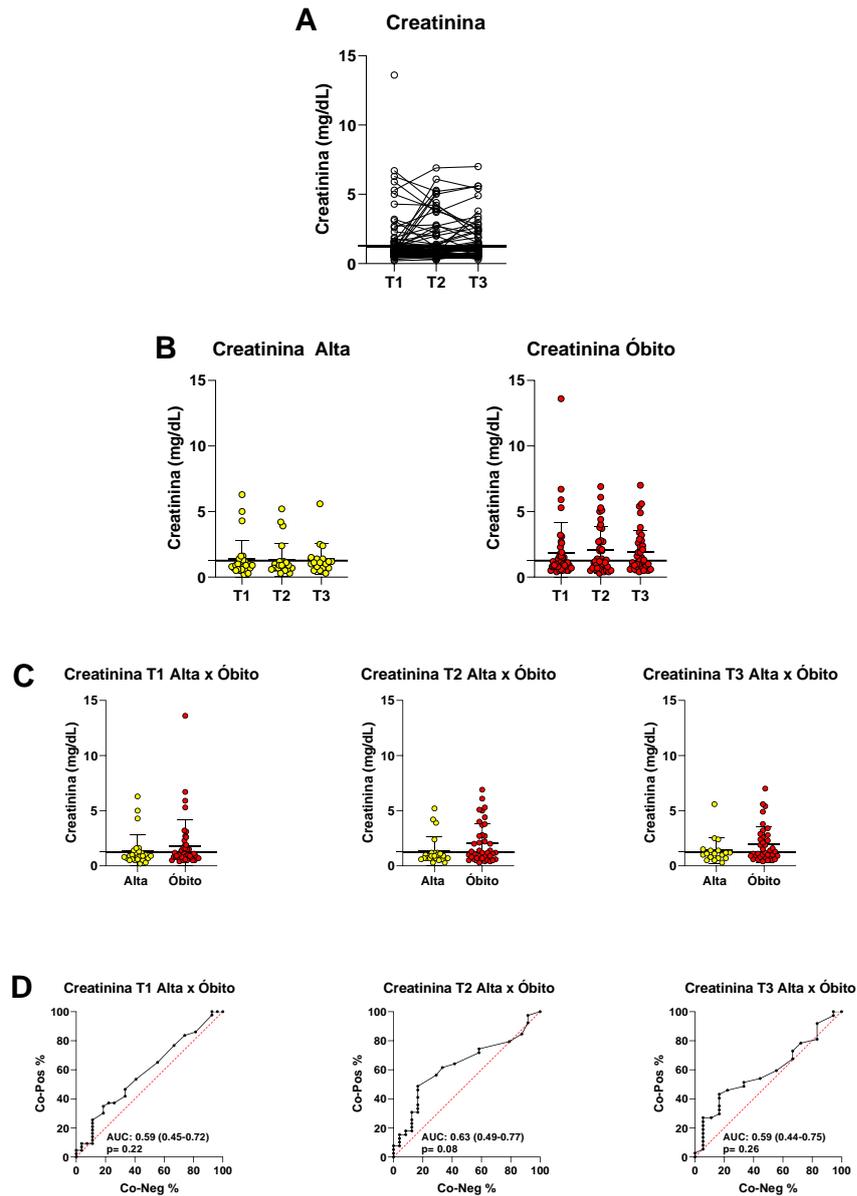


Figura 31: Análise longitudinal de creatinina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal de creatinina de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=43; círculo vermelho). Os resultados de dosagem absoluta de creatinina expressos em mg/dL. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=70) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de creatinina de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=27; círculo amarela) e óbito (n=43; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de creatinina em cada tempo do estudo. Ponto de corte 1,25 mg/dL. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro bioquímico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 31 demonstra que a dosagem absoluta de creatinina não foi diferente em relação aos tempos de coleta. (Figura 31A). Não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores dos grupo de pacientes com alta ou óbito (Figura 31B). Também não foi observada diferença estatisticamente significativa dos valores de T1, T2 ou T3 no grupo de pacientes com alta x óbito (Figura 31C). Os resultados de desempenho de creatinina como biomarcador de desfecho clínico nesse estudo não se mostraram elevados.

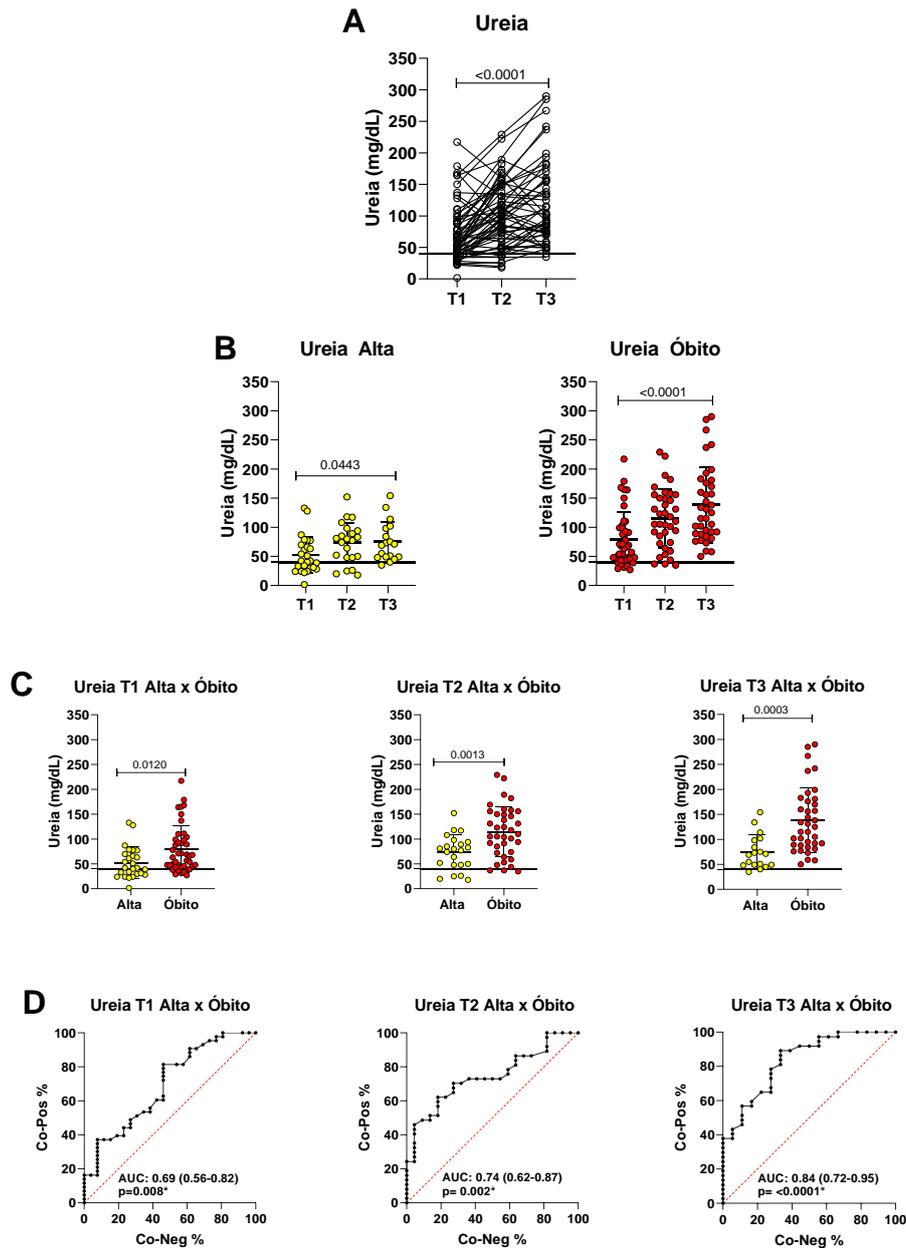


Figura 32: Análise longitudinal da ureia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta e óbito. Análise longitudinal da ureia de pacientes com COVID-19 com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=43; círculo vermelho). Os resultados de dosagem absoluta de ureia foram expressos em mg/dL. A- Gráficos de dispersão com linha de todos os pacientes COVID-19 em acompanhamento (n=69) nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias). B- Gráficos de dispersão com valores individuais de ureia de pacientes com COVID-19 nas coletas nos tempos 1 (0 a 6 dias), 2 (7 a 13 dias) e 3 (maior que 14 dias) com desfecho de alta (n=26; círculo amarela) e óbito (n=43; círculo vermelho). C- Comparação alta versus óbito de cada um dos tempos avaliados. D – Análises de curva ROC demonstrando o desempenho da dosagem de ureia em cada tempo do estudo. Ponto de corte 40 mg/dL. A Área Sob a Curva (AUC) no gráfico representa a acurácia do parâmetro bioquímico em distinguir alta e óbito. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos e estão expressos por * ou barras conectoras. Valores entre parênteses na AUC correspondem ao intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Fonte: Própria autora

A análise dos resultados da figura 32 demonstra que a dosagem absoluta de ureia foi diferente no tempo 1 em relação ao tempo 3 (Figura 32A). Também foi observada diferença estatisticamente significativa na análise cinética dos grupos de pacientes com alta e óbito (Figura 32B). A dosagem de ureia foi capaz de distinguir os indivíduos que evoluíram para alta ou óbito (Figura 32C). Os resultados de desempenho de ureia como biomarcador de desfecho clínico indicam que esta contagem tem elevado desempenho em todos os tempos, com acurácia moderada principalmente no terceiro tempo de coleta (AUC= 0.84).

5.1 Criação do biorrepositório de amostras de pacientes com COVID-19

Em nosso trabalho, foi criado um biorrepositório de amostras de pacientes com COVID-19 e os dados clínicos e laboratoriais foram estudados para melhor entendimento da COVID-19 no contexto atual. As amostras dos pacientes admitidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves foram recebidas no Laboratório de Virologia Básica e Aplicada da Universidade Federal de Minas Gerais. Essas amostras já estavam identificadas quanto ao diagnóstico positivo ou negativo dos pacientes. Posteriormente as amostras foram encaminhadas para o laboratório NB3 da Faculdade de Medicina da UFMG para serem aliqüotados os volumes necessários de soro, EDTA e aspirado traqueal, conforme mostra a figura 33.

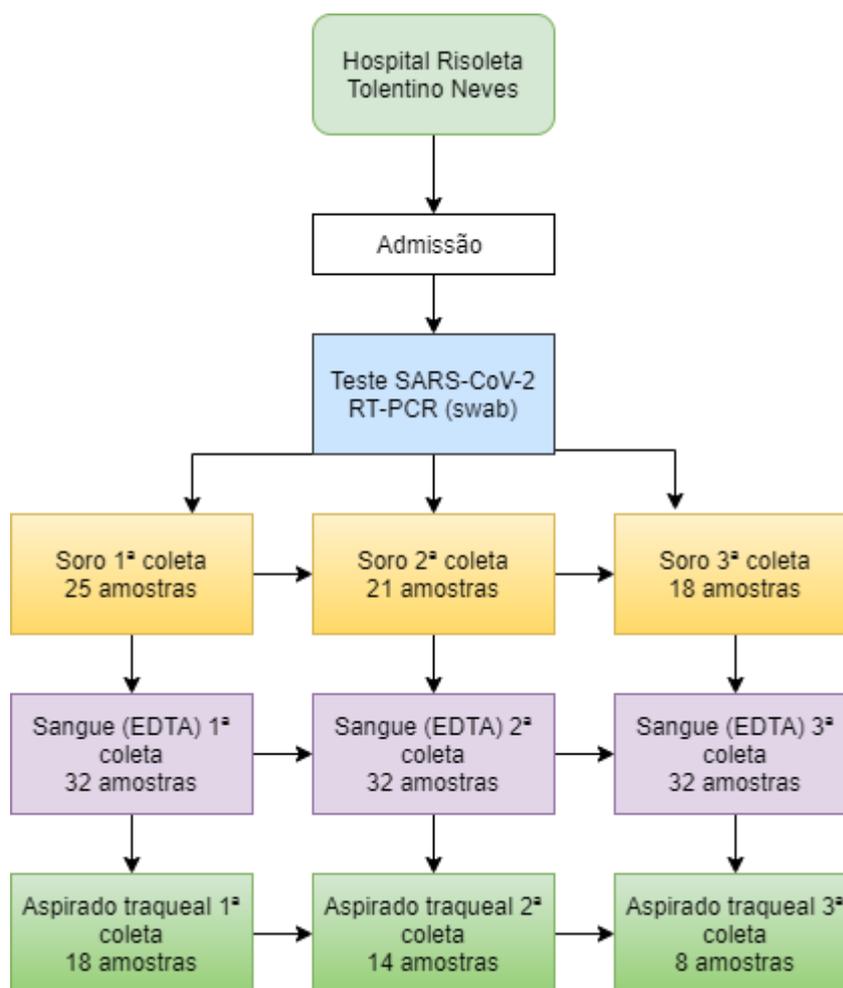


Figura 33: Esquema de coleta e quantidade de amostras dos pacientes com diagnóstico de COVID-19. Após a confirmação por meio do RT-PCR as amostras de sangue (EDTA), soro e aspirado dos pacientes admitidos no HRTN foram coletados em três tempos.

Fonte: Própria autora

As amostras foram aliquotadas em microtubos da seguinte maneira: 1 mL de amostras de soro, 1 mL de amostras de aspirado traqueal, nas amostras de EDTA foram aliquotados 500 µl de EDTA e adicionado 500 µl de RNA later. O mapa das caixas das amostras foram preparados obedecendo o diagnóstico dos pacientes. Amostras negativas para SARS-CoV-2 foram separadas das amostras positivas para SARS-CoV-2, assim, por meio dos mapas as amostras poderão ser facilmente encontradas dentro do biorrepositório. Após aliquotadas e mapeadas as amostras foram encaminhadas para os freezers do Laboratório de Virologia Básica e Aplicada da UFMG.

6 Discussão

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2 trouxe grandes prejuízos aos sistemas de saúde em todo o mundo. Milhares de pessoas morreram e muitos ainda convivem com as sequelas deixadas pela COVID-19.

Dentre as milhares de pessoas que não conseguiram sobreviver à COVID-19, percebemos que o maior índice de óbitos é composto por homens, apesar das mulheres também serem infectadas pelo SARS-CoV-2. No nosso estudo encontramos um número maior de homens tanto no que se refere à infecção quanto ao óbito, e esse fato foi discutido em muitos estudos como o de Bienvenu LA et al., 2020 que mostra essa diferença da mortalidade entre homens e mulheres e revisam evidências que buscam esclarecer essa diferença. Nesse estudo os autores apontam para o papel do cromossomo X em desempenhar um importante papel na resposta imune e adaptativa a infecções virais, então se o homem apresenta uma mutação no cromossomo X ele irá manifestar o fenótipo, ao passo que as mulheres, por possuírem dois cromossomos X estão protegidas dessa mutação porque um dos cromossomos pode compensar o outro.

Os hormônios sexuais também tem um papel decisivo nas doenças infecciosas, camundongos machos eram mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 e apresentavam uma taxa de mortalidade maior comparada às fêmeas, no entanto fêmeas ovariectomizadas tinham uma mortalidade mais alta. Isso sugere que o hormônios estrogênio e testosterona tem um papel considerável quando estão em equilíbrio, desempenhando uma resposta à infecção contra o coronavírus (Bienvenu LA et al., 2020).

Ainda no estudo de Bienvenu LA et al., 2020 é abordado o papel do TMPRSS2 na infecção pelo SARS-CoV-2 e que essa protease tem sua transcrição regulada por um elemento de ligação ao receptor de andrógeno em seu promotor e ligantes androgênicos. Assim a TMPRSS2 é mais expressa em homens e sua regulação é dependente de andrógenos, o que explica os homens desenvolverem a COVID-19 em sua forma mais grave. No que se refere ao sistema imunológico já é descrito na literatura que as mulheres conseguem montar uma resposta imunológica mais robusta à infecções virais, o que é

surpreendente é o fato de homens possuírem um risco aumentado de uma hiperinflamação relacionada à COVID-19.

A progressão da COVID-19 está associada a alguns fatores do hospedeiro, como idade, comorbidades e sexo. A idade é um fator de extrema importância, pois o envelhecimento já é um fator de risco para doenças graves, a imunossenescência e a inflamação permite que indivíduos idosos sejam mais vulneráveis a desenvolver a COVID-19 grave. No nosso estudo os pacientes que foram a óbito tinham entre 40 e 91 anos enquanto que os pacientes que receberam alta tinham de 24 a 87 anos, não percebemos uma diferença estatística na idade de alta e óbito, no entanto, devido a fatores de vulnerabilidade pacientes idosos podem desenvolver uma infecção mais grave.

O estudo de Chen Y et al., 2020 mostra que a resposta de IFN do tipo 1 que é responsável pelo aumento da replicação viral da gripe em cultura de células são mais fracas em indivíduos idosos aliado a isso a supressão viral direta estão relacionados a uma imunidade inata ineficaz que por consequência leva a uma imunidade mediada por células deficiente o que aumenta a suscetibilidade de idosos a grave pelo SARS-CoV-2.

O estudo de Hu C et al., 2021 reforça que pacientes idosos com comorbidades progrediam para doenças mais graves, assim, destacam que idosos eram propensos em desenvolver síndrome respiratória aguda grave e choque séptico. Por isso o diagnóstico e o tratamento correto em pacientes idosos são tão importantes. Esse estudo corrobora com os nossos dados em relação a idade.

Embora tenhamos analisados outros parâmetros hematológicos limitamos a discutir os parâmetros mais relevantes, ou seja, os que apresentaram melhor desempenho e acurácia de acordo com a curva ROC. Dentre os parâmetros hematológicos avaliados os que mais se destacaram em relação ao desempenho avaliado pela curva ROC, com valor acima $\geq 0,70$ e que podem ser usados como um possível biomarcador para gravidade do paciente com COVID-19 são: global de leucócitos, neutrófilos, relação neutrófilos / linfócitos.

Nesse estudo identificamos que pacientes que evoluíram para óbito tinham a global de leucócitos mais alta que pacientes que receberam alta, o

mesmo foi visto em relação aos neutrófilos, os pacientes que evoluíram para óbito apresentavam neutrofilia em relação aos que receberam alta, portanto a leucocitose nesses pacientes eram dependentes dos neutrófilos já que tanto os pacientes que receberam alta quanto os que foram a óbito apresentavam linfopenia.

Após analisarmos esses dados e concluir que pacientes mais graves tinham um número elevado de neutrófilos, dividimos o valor dos neutrófilos por linfócitos e realizamos a análise estatística dos valores, foi determinado o ponto de corte 5 para a relação neutrófilo / linfócito, conforme proposto por Gürol G (2015). Encontramos no tempo 3 uma diferença estatística dessa relação neutrófilos / linfócitos, ou seja, quanto maior o tempo de internação desse paciente maior será essa diferença.

O estudo de Kaur S, et al., 2020 reforça nossos achados quando mostra que a linfopenia é comum em pacientes com COVID-19 e que indivíduos em UTI apresentavam neutrofilia. Assim, o estudo sugere que a linfopenia se dá em pacientes com COVID-19, devido a depleção de linfócitos CD4 e CD8. O mecanismo potenciais para que isso ocorra é a lise dos linfócitos, já que possuem ECA2, então o vírus pode infectar diretamente os linfócitos. Também pode ocorrer a atrofia de órgãos linfáticos induzidas por citocinas, que impacta na renovação dos linfócitos, outro mecanismo seria pró-mediadores inflamatórios que podem induzir a apoptose linfocitária direta.

Gallo Marin B et al., 2021 também mostra em seu estudo que os leucócitos podem ser importantes na previsão da gravidade da COVID-19. Demonstram que a quantidade de linfócitos no sangue está inversamente associada à gravidade e ao prognóstico da doença, enquanto que o aumento de neutrófilos parece prever a gravidade. Enquanto que a relação neutrófilos / linfócitos elevada estava relacionada a pacientes com síndrome respiratória aguda grave.

O estudo de Wang Y et al., 2021 demonstra a importância dos parâmetros laboratoriais no diagnóstico de COVID-19 e que esses parâmetros podem ser utilizados na estratificação dos pacientes para planejar um tratamento adequado. Além disso, fortalece a discussão acerca dos parâmetros hematológicos, os pacientes com contagem baixa de linfócitos desenvolve uma doença mais grave

além de ter um sistema imunológico debilitado. O estudo também discute que os linfócitos não podem ser utilizados como um marcador de gravidade da COVID-19 em estágio inicial, esse dado condiz com o que encontramos no nosso estudo, pois percebemos alterações mais significativas em tempos tardios da infecção. Wang Y et al., 2021 avaliam a importância da relação neutrófilos / linfócitos que pode ser utilizada para avaliar a gravidade de doenças infecciosas e como marcador precoce de sepse em pacientes graves.

Em relação aos parâmetros bioquímicos limitamos a discutir os parâmetros mais relevantes, ou seja, os que apresentaram melhor acurácia e desempenho de acordo com a curva ROC. Dentre os parâmetros bioquímicos avaliados os que mais se destacaram em relação ao desempenho avaliado pela curva ROC, com valor acima $\geq 0,70$ e que podem ser usados como um possível biomarcador para gravidade do paciente com COVID-19 são: sódio, cloro, lactato e ureia.

Nossos dados mostram que pacientes mais graves, que evoluíram para óbito tinham a concentração elevada de lactato e ureia em relação aos pacientes que receberam alta. Observamos que em tempos tardios essas concentrações tendem a aumentar ainda mais. O sódio apresentou diferenças estatísticas nos pacientes que foram a óbito e também nos grupos de alta x óbito no tempo 3, apesar disso os pacientes em geral apresentavam uma concentração de sódio sem anormalidades entre 136 e 146 mmol/L.

O cloro seguiu a mesma tendência do sódio, percebemos que as concentrações de cloro da maioria dos pacientes estavam entre 98 e 106 mmol/L, no entanto quando comparamos grupos de alta e óbito percebemos diferença estatística principalmente em tempos tardios da doença. Em relação ao lactato observamos que a concentração é elevada (maior que 1.3 mmol/L) na maioria dos pacientes e diferentemente dos outros parâmetros o lactato apresenta diferença estatística no tempo 2, e também apresenta melhor desempenho no tempo 2 conforme a curva ROC.

Henry BM et al., 2020 mostra em seu estudo que valores elevados de lactato estão relacionados a um pior prognóstico. A lactato desidrogenase é uma enzima intracelular que catalisa a interconversão de piruvato e lactato. Infecções

graves podem causar dano aos tecidos mediados por citocinas e liberação de lactato desidrogenase. Como essa enzima está presente no tecido pulmonar, pacientes com COVID-19 grave tendem a liberar maior quantidade de lactato. Com isso, a lactato é um preditor de piores resultados em pacientes hospitalizados e parece refletir que a lesão e a falência de múltiplos órgãos pode desempenhar um papel importante em pacientes com COVID-19.

Os pacientes apresentaram uma elevada concentração de ureia em todos os 3 tempos, inclusive em pacientes que receberam alta. Esse foi o parâmetro que apresentou diferença estatística em todos os tempo e desempenho moderado principalmente no tempo 3 de acordo com a curva ROC.

O resultado mais expressivo que encontramos no nosso estudo foi a ureia, que apresentou uma acurácia moderada (AUC= 0,84) e mesmo sabendo que o dano pulmonar geralmente é a característica mais comum da COVID-19 não se pode descartar o envolvimento de outros órgãos. O SARS-CoV-2 pode cair na corrente sanguínea e atingir os rins, causando dano às células renais. Sabe-se que o SARS-CoV-2 infecta as células que expressam ECA2 e os rins, assim como pulmão, coração, fígado e intestino também expressam essa enzima, por isso é comum encontrar o RNA viral tanto no tecido renal quanto na urina de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Taverna G, et al., 2021).

A ureia está intimamente ligada a quantidade de proteína que o indivíduo ingere, ou seja, quanto mais rica a dieta proteica maior a excreção de ureia, isso porque a proteína ingerida na dieta é metabolizada em aminoácidos essenciais e não essenciais ou em produtos residuais e íons. O que pode acontecer também é a metabolização dos aminoácidos pelo fígado que tem como produto a ureia, que posteriormente será excretada na urina. Os estoques de proteína corporal pode ser convertido em aminoácidos essenciais e não essenciais ou podem ser metabolizados formando resíduos e íons que também serão excretados na urina. A ureia é sintetizada no fígado por catabolismo protéico e a ureia sanguínea é filtrada pelo glomérulo e sofre reabsorção tubular, então a ureia tem relação direta com o estado nutricional, o metabolismo das proteínas e a condição dos rins. O SARS-CoV-2 pode ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona causando uma vasoconstrição renal, diminuição da filtração glomerular e

diminuir a excreção de ureia, aumentar a absorção de água e sódio e reabsorção passiva de ureia (Weiner ID et al., 2015; Huang D et al., 2021).

Sabendo que a ureia é produto final do metabolismo de proteínas ela pode ser usada como um marcador de função renal. Um estudo realizado por Cheng e colaboradores (2020) testou o nível de ureia no sangue combinado com o dímero D como preditores de mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19. Níveis elevados de ureia estão associados a um pior desfecho em pacientes com insuficiência cardíaca. Isso porque o paciente do CTI sofre desidratação por febre ou pelo procedimento de ventilação mecânica, então o fluxo de sangue chega aos rins com uma força menor desencadeando uma lesão nas estruturas renais. Os pacientes submetidos à ventilação mecânica têm altas pressões internas o que diminui o retorno venoso, esse aumento de pressão nos pulmões diminui a pressão cardíaca, se o coração não consegue bombear o sangue de forma eficaz para os rins e outros órgãos compromete o funcionamento deles. O que explica pacientes com insuficiência cardíaca terem altos níveis de ureia, devido ao funcionamento ineficiente dos rins, que são os órgão responsáveis pela excreção da ureia.

Os resultados obtidos por Cheng e colaboradores (2020) mostram que o risco de morte era maior em idosos e homens com comorbidades como, hipertensão, doença cardiovascular, além desses pacientes terem níveis de ureia (AUC: 0,88) e dímero D (AUC: 0,88) aumentados, o que mais uma vez reforça que a ureia pode ser utilizada como um biomarcador de gravidade para a COVID-19, principalmente quando associada ao dímero D. Cheng e colaboradores mostram que a proteína C reativa (PCR) tem quase o mesmo valor clínico que a ureia e o dímero D para prever o desfecho clínico do paciente com COVID-19, no entanto, o dímero D apresenta uma maior especificidade, porque a PCR é uma proteína de fase aguda que está associada a gravidade da inflamação podendo ser inespecífica, pois pode aumentar em várias situações, o que dificulta sua utilização em casos graves de COVID-19.

Um outro estudo realizado por Ye e colaboradores (2021) tinha por objetivo investigar a relação entre a mudança dinâmica da ureia e o desfecho clínico do paciente com COVID-19. Foi observado que a elevação da ureia tanto na admissão quanto na primeiras 24 horas foram associados com morte intra-

hospitalar, o que está relacionado também com lesão renal, que pode estar associada a tempestade de citocinas devido a resposta imune sistêmica. Além é claro, do SARS-CoV-2 infectar as células dos rins por eles expressarem a ECA2. Outro ponto importante é que a ureia além de ser um importante biomarcador de desfecho clínico, ela pode ser utilizada como evidência de lesão renal aguda que pode facilitar o tratamento, evitando drogas nefrotóxicas e terapia de fluidos adequada.

O estudo de Huang D, et al., 2019 procurou explorar o valor prognóstico da ureia em razão da albumina para predição da gravidade da COVID-19. Nesse estudo o valor da ureia foi dividida pelo valor da albumina sendo a $AUC=0,82$, $AUC= 0,78$ para ureia e $AUC= 0,71$ para albumina, assim a utilização da razão ureia para albumina tem um valor preditivo melhor. Os autores descobriram que a utilização da razão ureia para albumina na admissão hospitalar é um preditor independente de gravidade da COVID-19, assim o tratamento pode ser mais assertivo.

Nosso estudo encontrou algumas limitações como, um n amostral pequeno, não tivemos acesso a todas as evoluções do CTI dos pacientes, o que impediu que pudéssemos comparar o desfecho clínico com as comorbidades e a evolução dos parâmetros laboratoriais, alguns parâmetros importantes que se alteram nos pacientes com COVID-19 como, troponina, dímero D, PCR, albumina, TGO, TGP não foram analisados porque nem todos os pacientes tinham realizado esses exames laboratoriais em todos os três tempos, assim os dados ficariam incompletos. Embora tenhamos usado alguns parâmetros disponíveis na gasometria dos pacientes optamos por não incluir dados respiratórios nesse estudo, porque o foco eram alterações hematológicas e bioquímicas.

Havia 81 pacientes disponíveis para análise dos dados, no entanto, nem todos os pacientes tinham as coletas de todos os parâmetros hematológicos e bioquímicos, por isso, o valor total analisado em cada parâmetro não era o total de 81 pacientes.

Além da análise de parâmetros hematimétricos e bioquímicos foi criado um banco de amostras e de dados dos pacientes com COVID-19 internados no

CTI do HRTN. Essas amostras e dados estão disponíveis no LVBA para futuros estudos sobre a COVID-19 e que podem colaborar e enriquecer o entendimento sobre a doença.

7 Conclusão

Neste trabalho, concluímos que a global de leucócitos, os neutrófilos, a relação neutrófilos / linfócitos, o sódio, cloro, lactato e ureia são parâmetros hematológicos e bioquímicos que apresentaram um desempenho moderado em distinguir indivíduos que receberam alta ou foram a óbito, além disso são importantes na rotina laboratorial em pacientes com COVID-19.

No entanto, observamos que esses parâmetros tendem a alterar de forma significativa em tempos tardios, ou seja, quando o paciente está a mais tempo hospitalizado, então esses parâmetros podem auxiliar na evolução clínica do paciente, mas é importante ressaltar a necessidade de se pesquisar novos métodos e biomarcadores de acompanhamento clínico para COVID-19.

Além disso, o estudo de citocinas, quimiocinas, antígenos e anticorpos específicos para COVID-19 devem ser analisados, inclusive a partir do material armazenado no biorrepositório, e portanto, associar os achados com os dados encontrados nesse trabalho.

8 Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, JANSSEN- Relatório Bases Técnicas para Decisão do Uso Emergencial. Disponível em : <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-aprova-uso-emergencial-da-vacina-da-janssen/janssen-relatorio-bases-tecnicas-para-decisao-do-uso-emergencial.pdf/view>. Acesso em: 09 de maio de 2021.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Vacinas: uso emergencial. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas-covid/vacinas-uso-emergencial>. Acesso em : 09 de maio de 2021.
- Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022818; PMCID: PMC7646060.
- Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):407-412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32335367; PMCID: PMC7165108.
- Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284. PMID: 33063089; PMCID: PMC7665363.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Science Brief: Emerging SARS- CoV-2 Variants. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-emerging-variants.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fmore%2Fscience-and-research%2Fscientific-brief-emerging-variants.html. Acesso em: 02 de maio de 2021.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 28;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Erratum in: *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):540. PMID: 31987001; PMCID: PMC7067204.
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33137510; PMCID: PMC7604159.
- Cheng A, Hu L, Wang Y, Huang L, Zhao L, Zhang C, Liu X, Xu R, Liu F, Li J, Ye D, Wang T, Lv Y, Liu Q. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen

combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Sep;56(3):106110. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106110. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32712332; PMCID: PMC7377803..

Coleman JJ, Manavi K, Marson EJ, Botkai AH, Sapey E. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med J*. 2020 Jul;96(1137):392-398. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137979. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32522844; PMCID: PMC7306267.

Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020 Mar 16;24(1):91. doi: 10.1186/s13054-020-2818-6. PMID: 32178711; PMCID: PMC7076992.

de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42. doi: 10.1007/82_2017_25. PMID: 28643204; PMCID: PMC7119980.

Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep;38(9):1722-1726. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073. Epub 2020 May 27. PMID: 32738466; PMCID: PMC7251362.

Huang D, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, Liang Z, Yao R. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio (BAR) Predicts Critical Illness in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Int J Gen Med*. 2021 Aug 21;14:4711-4721. doi: 10.2147/IJGM.S326204. PMID: 34456583; PMCID: PMC8387643.

Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1. PMID: 25720466; PMCID: PMC4369385.

Fung TS, Liu DX. Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function. *Future Virol*. 2018 Jun;13(6):405-430. doi: 10.2217/fvl-2018-0008. Epub 2018 May 21. PMID: 32201497; PMCID: PMC7080180.

Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32845042; PMCID: PMC7855377.

Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, Tambone V, Caruso A, Angeletti S, Zella D, Ciccozzi M. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:88-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33199021; PMCID: PMC7836704.

Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019

(COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID: 32169119; PMCID: PMC7068984.

Gürol G, Çiftçi İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol.* 2015 Apr;25(4):521-5. doi: 10.4014/jmb.1408.08060. PMID: 25341467.

Guruprasad L. Human SARS CoV-2 spike protein mutations. *Proteins.* 2021 May;89(5):569-576. doi: 10.1002/prot.26042. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33423311; PMCID: PMC8014176.

Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, Megawati D, Hayati Z, Wagner AL, Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020 May;13(5):667-673. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32340833; PMCID: PMC7142680.

Hu C, Li J, Xing X, Gao J, Zhao S, Xing L. The effect of age on the clinical and immune characteristics of critically ill patients with COVID-19: A preliminary report. *PLoS One.* 2021 Mar 18;16(3):e0248675. doi: 10.1371/journal.pone.0248675. PMID: 33735325; PMCID: PMC7971498.

Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.

Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021 Mar;61(3):180-202. doi: 10.1002/jobm.202000537. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33460172; PMCID: PMC8013332.

Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020 Oct 15;288:198114. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800805; PMCID: PMC7423510.

Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, Gowda AM, Singh B, Mehta D, Maroules M. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev.* 2021 Mar;46:100743. doi: 10.1016/j.blre.2020.100743. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32829962; PMCID: PMC7431319.

Kiros M, Andualem H, Kiros T, Hailemichael W, Getu S, Geteneh A, Alemu D, Abegaz WE. COVID-19 pandemic: current knowledge about the role of pets and other animals in disease transmission. *Virol J.* 2020 Oct 2;17(1):143. doi: 10.1186/s12985-020-01416-9. PMID: 33008410; PMCID: PMC7530550.

Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? *JAMA.* 2021 Feb 9;325(6):529-531. doi: 10.1001/jama.2020.27124. PMID: 33404586.

Loganathan S, Kuppusamy M, Wankhar W, Gurugubelli KR, Mahadevappa VH, Lepcha L, Choudhary AK. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021

Jan;283:103548. doi: 10.1016/j.resp.2020.103548. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956843; PMCID: PMC7500408.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007145; PMCID: PMC7159086.

Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020 Apr;42(1):3-11. PMID: 32342926.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, COVID-19 Vacinação Doses Aplicadas, 2021.

Disponível em:

https://qsprod.saude.gov.br/extensions/DEMAS_C19Vacina/DEMAS_C19Vacina.html. Acesso em: 24 de novembro de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Orientações para manejo de pacientes com COVID-19, 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>. Acesso em: 08 de maio de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil Pátria Vacinada. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/>. Acesso em: 10 de dezembro de 2021.

Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020 Dec;51(6):613-628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33011887; PMCID: PMC7533045.

Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544429; PMCID: PMC7293463.

Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2020 Jun 29;62:e44. doi: 10.1590/S1678-9946202062044. PMID: 32609256; PMCID: PMC7325591.

Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Feb;169:137-151. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.008. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33340620; PMCID: PMC7744276.

Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206. doi: 10.1111/joim.13091. Epub 2020 May 13. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.

Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009 Jun;7(6):439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147. PMID: 19430490; PMCID: PMC2830095.

Platto S, Xue T, Carafoli E. COVID19: an announced pandemic. *Cell Death Dis.* 2020 Sep 24;11(9):799. doi: 10.1038/s41419-020-02995-9. PMID: 32973152; PMCID: PMC7513903.

Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020 Mar 20;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231. PMID: 32245083; PMCID: PMC7157541.

Robba C, Battaglini D, Ball L, Valbusa A, Porto I, Della Bona R, La Malfa G, Patroniti N, Brunetti I, Loconte M, Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Silva CLM, Rocco PRM, Pelosi P. Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med.* 2021 Jan 3;10(1):140. doi: 10.3390/jcm10010140. PMID: 33401632; PMCID: PMC7795033.

Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067.

Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.

Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020 Mar 16;24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005. PMID: 32257431; PMCID: PMC7113610.

Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32166607; PMCID: PMC7090728.

Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, Lu Y. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106080. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32634603; PMCID: PMC7334905.

Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, Li G, Suchard MA, Tian J, Zhou J, Veit M, Su S. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020 May;26(5):483-495. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32359479; PMCID: PMC7118693.

Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020 May 26;58(6):e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20. PMID: 32245835; PMCID: PMC7269383.

Taverna G, Di Francesco S, Borroni EM, Yiu D, Toniato E, Milanese S, Chiriva-Internati M, Bresalier RS, Zanoni M, Vota P, Maffei D, Justich M, Grizzi F. The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int Urol Nephrol.* 2021 Jan;53(1):97-104. doi: 10.1007/s11255-020-02579-8. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32720031; PMCID: PMC7384276.

V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):98. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9. Erratum in: *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735. PMID: 32155444; PMCID: PMC7102599.

Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis. *Dis Markers.* 2021 Oct 8;2021:2571912. doi: 10.1155/2021/2571912. PMID: 34650648; PMCID: PMC8510823.

Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug 7;10(8):1444-58. doi: 10.2215/CJN.10311013. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25078422; PMCID: PMC4527031.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 24 de novembro de 2021.

Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:44-48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171952; PMCID: PMC7102543.

Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, Li M, Jin H, Cui G, Chen P, Wang L, Zhao G, Ding Y, Zhao Y, Yin W. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jun;21(6):803-812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548194; PMCID: PMC7906628.

Ye B, Deng H, Zhao H, Liang J, Ke L, Li W. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 h and worse outcomes in COVID-19 pneumonia. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):347-350. doi: 10.1080/0886022X.2021.1879855. PMID: 33583325; PMCID: PMC7889150.

Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb 17;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071. PMID: 32065057; PMCID: PMC7048229.

9 Anexos

I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Participação no Projeto “ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS, METABÓLICOS, LABORATORIAIS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM COVID-19”

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Nome do paciente:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO:.....CIDADE
 CEP:.....
 TELEFONES: DDD(.....).....
 EMAIL:

Convido você a participar do estudo chamado “ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS, METABÓLICOS, LABORATORIAIS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM COVID-19 DO HOSPITAL RISOLETA TOLENTINO NEVES”.

Trata-se de um estudo que vai avaliar alterações na secreção respiratória, chamada de aspirado traqueal, de pessoas internadas no centro de atendimento intensivo sob intubação com possível diagnóstico de COVID-19 e amostras de sangue de pacientes no CTI e internados em enfermarias do Hospital Risoleta Tolentino Neves.

O objetivo desse estudo é tentar desenvolver métodos e Biomarcadores para entender a infecção causada por SARS-CoV-2 que é nova para todos nós e verificar a imunidade que confere proteção contra COVID-19. Pretendemos também avaliar alterações que podem indicar um curso clínico desfavorável e a necessidade de terapias mais cuidadosas.

O estudo trata de coleta de informações pessoais e clínicas *a posteriori*, coleta de amostra de sangue e do aspirado traqueal de forma a manter a rotina hospitalar do paciente. Este é um estudo longitudinal que coletará amostras de sangue e aspirado traqueal em tempos diferentes durante a internação (0, 7 e 14 dias). A coleta de sangue será feita após alta (30, 60, 90 e 120 dias) para acompanhar os pacientes na convalescência. Nenhuma intervenção adicional será realizada. O voluntário pode retirar sua participação a qualquer momento do estudo e suas amostras guardadas em biorrepositório, valendo a partir da data deste termo.

Este estudo é importante para que se possa conhecer um pouco mais sobre efeitos da COVID-19, uma doença nova de um novo vírus, o SARS-CoV-2, que todos conhecemos muito pouco ainda. Isso pode ser útil para que os médicos possam ter uma informação para indicar ou não tratamentos aos seus pacientes. Os procedimentos do estudo serão coletas de informações relativas à estado geral de saúde, dados epidemiológicos e a coleta de sangue de rotina e do aspirado traqueal, conforme indicação médica.

A coleta de sangue pode levar a um risco mínimo e um leve desconforto ao paciente, no entanto, esta apresenta-se como rotina de laboratório e será monitorada pelos responsáveis pela pesquisa. Espera-se que a pessoa tenha risco mínimo por participar neste estudo, uma vez que não envolve nenhuma intervenção adicional no paciente, só o que está previsto na rotina, sendo que as amostras dos pacientes serão guardadas no laboratório para estudos futuros. A informação obtida será de uso científico e não será divulgada para outros fins. Todos os dados referentes aos pacientes são confidenciais. Em nenhum momento haverá liberação de identidade ou quaisquer dados que possam levar à sua identificação.

Como o resultado do estudo pode ser de seu interesse, se você quiser, pode deixar registrado além de seu próprio telefone, endereço e e-mail, os telefones e endereços de cinco contatos seus (entre eles três parentes de primeiro grau) a fim de que você possa ser encontrado para saber os resultados, mesmo após alguns anos do término desse estudo. ***A sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Uma vez que você aceite participar do estudo, permanecerá com o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento.***

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional, você pode entrar em contato com a coordenadora do estudo, a Dra. Jordana Coelho dos Reis, pelo telefone 31 3409-2746, no Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, campus Pampulha - CEP:31270-901 ou a Dr. Camila Pacheco Silveira Martins da Mata, pelo telefone 31 3459-3272, no Hospital Risoleta Tolentino Neves, Rua das Gabirobas, 01 - Vila Clóris, Belo Horizonte/MG - Brasil. Cep:31.744-012.

Declaro que recebi uma cópia deste termo de consentimento para ler antes de assiná-lo, que os detalhes do projeto foram explicados e que mantereí uma cópia deste consentimento em meu poder.

Belo Horizonte, ____ de _____, 20 ____.

 Assinatura do Paciente

II- Comprovante da Aprovação da Pesquisa pelo Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS, IMUNOLÓGICOS, METABÓLICOS, LABORATORIAIS E CLÍNICOS DE PACIENTES COM COVID-19

Pesquisador: Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

Versão: 3

CAAE: 45086721.1.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.751.423