



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E SOCIAL

LEIDIANE RAFAELA FERNANDES DE OLIVEIRA

Alterações clínicas de pacientes críticos com COVID-19 de uma Unidade de Terapia Intensiva: Uma avaliação longitudinal

Ouro Preto, MG
2023

LEIDIANE RAFAELA FERNANDES DE OLIVEIRA

**Alterações clínicas de pacientes críticos com COVID-19 de
uma Unidade de Terapia Intensiva: Uma avaliação
longitudinal**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Curso de Nutrição da Universidade Federal
de Ouro Preto, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Adrielle Lima
Vieira

Coorientadora: Profa. Dra. Mayla Cardoso
Fernandes Toffolo

Ouro Preto, MG
2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

- O48a Oliveira, Leidiane Rafaela Fernandes De.
Alterações clínicas de pacientes críticos com COVID-19 de uma
Unidade de Terapia Intensiva [manuscrito]: Uma avaliação longitudinal. /
Leidiane Rafaela Fernandes De Oliveira. - 2023.
49 f.: il.: color., tab.. + anexo.
- Orientadora: Profa. Dra. Renata Adrielle Lima Vieira.
Coorientadora: Profa. Dra. Mayla Cardoso Fernandes Toffolo.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Nutrição. Graduação em Nutrição .
1. COVID-19. 2. Terapia Nutricional. 3. Marcadores Bioquímicos. I.
Vieira, Renata Adrielle Lima. II. Toffolo, Mayla Cardoso Fernandes. III.
Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.98:578.834

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE NUTRICAÇÃO
DEPARTAMENTO DE NUTRICAÇÃO CLÍNICA E SOCIAL



FOLHA DE APROVAÇÃO

Leidiane Rafaela Fernandes de Oliveira

**Alterações clínicas de pacientes críticos com COVID-19 de uma Unidade de Terapia Intensiva:
Uma avaliação longitudinal**

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de nutricionista

Aprovada em 09 de Maio de 2023

Membros da banca

Dra. - Renata Adrielle Lima Vieira - Orientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. - Mayla Cardoso Fernandes Toffolo - Coorientador(a) (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. - Júlia Cristina Cardoso Carraro - (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. - Sílvia Fernandes Maurício - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Renata Adrielle Lima Vieira, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 25/05/2023



Documento assinado eletronicamente por **Renata Adrielle Lima Vieira, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 29/05/2023, às 17:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0533051** e o código CRC **9D05F347**.

Dedico este trabalho à minha amada avó
Graciana (*in memoriam*), seu amor e carinho me
tornaram quem eu sou hoje.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me capacitou e me permitiu chegar até aqui. Agradeço aos meus pais, Cida e José, por todo amor e confiança depositados em mim. Obrigada por acreditarem e nunca desistirem dos meus sonhos. Agradeço também ao meu amado irmão, Rafael, que foi sempre meu confidente e meu apoio incondicional. Nossos laços de irmandade nunca foram apenas sanguíneos, obrigada por sempre cuidar de mim.

Agradeço ao amor da minha vida, Bernardo, por seu absoluto apoio e amor. Você me inspira diariamente. Aos meus sogros, Cid e Luciana, que me receberam como parte da família e nunca mediram esforços para me apoiar. Aos meus cunhados, Olívia, Dudu, Nicole e Octávio pelo incentivo e ajuda durante este trabalho.

À minha parceira, Tácia, que foi o maior presente que Ouro Preto me trouxe. Obrigada por me acolher como uma irmã e sempre cuidar de mim com tanto carinho. Agradeço à minha grande amiga Maju, que foi minha duplinha durante toda a graduação e se tornou uma irmã para mim, gosto de dizer que dividimos o mesmo neurônio e por isso somos tão parecidas, amo você. Aos amigos de Ouro Preto, Hana, Hugo, Ana Letícia, Funai, Patty e Túlio, muito obrigada por tornarem essa caminhada mais leve e feliz. Agradeço as amigas Clarissa, Duda e Lexi, por tornarem nossa casa um lar. Agradeço também à minha melhor amiga Nathalia, que mesmo à distância sempre esteve comigo, obrigada por esses longos anos de amizade.

Ao meu chefe, Victor Souza, agradeço pela primeira oportunidade de colocar em prática os conhecimentos da nutrição. Você é um exemplo de profissional para mim, te admiro muito e agradeço pelos ensinamentos, amizade e compreensão durante o estágio.

À minha orientadora e co-orientadora, Renata e Mayla, por toda paciência e conhecimento passados a mim. Vocês têm minha total admiração. Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha jornada, especialmente Júlia e Silvia, foi na disciplina de vocês que me encontrei na nutrição. Agradeço também as professoras Sônia, Simone, Raquel e Anelise por tanto carinho, cuidado e conselhos, vocês são maravilhosas!

À Universidade Federal de Ouro Preto, por esses cinco incríveis anos. Tenho total certeza que estudar nesta instituição me tornou uma profissional capacitada e humanizada.

Por fim, agradeço a mim, por toda perseverança e dedicação durante essa dura jornada. As minhas lágrimas e o meu suor deram frutos. Tudo que lutei, que venci e superei, me tornaram quem eu sou. E eu me orgulho disso.

A escuta, apesar de ser sobre o outro, promove o conhecimento e humanização em nós mesmos.

RESUMO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, foi identificado em Wuhan, China em dezembro de 2019. Este estudo teve como objetivo acompanhar os marcadores clínicos de pacientes internados com COVID-19 em uma unidade de terapia intensiva que vieram a óbito em São Luís, Maranhão (n=45). Foram avaliados dados demográficos, clínicos e sintomáticos, marcadores bioquímicos e vias de alimentação dos pacientes críticos com diagnóstico de COVID-19 do internamento até o óbito. As informações dos pacientes foram coletadas por meio do prontuário eletrônico hospitalar e, foram avaliadas em três momentos distintos: no primeiro dia de internamento (segmento 1- S1), após sete dias de internamento (segmento 2- S2) e no óbito, independente do tempo de internamento (segmento 3- S3). A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software Jamovi versão 2.3, no qual foram realizados testes de normalidade, análises descritivas e testes e pós-testes segundo a normalidade encontrada. A média de idade dos pacientes foi de $69,8 \pm 12,4$ anos, sendo hipertensão e diabetes as comorbidades mais prevalentes. Os sintomas mais comuns no momento da internação (S1), foram tosse e desconforto respiratório. A instabilidade hemodinâmica foi a intercorrência clínica mais prevalente no momento do desfecho (S3), e por isso, 62,2% dos pacientes tiveram a dieta suspensa. Além disso, 88,9% dos pacientes necessitaram do uso de droga vasoativa, e houve aumento significativo nos níveis de marcadores inflamatórios: Ferritina, Leucograma, Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL), Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL) e Lactato Desidrogenase (LDH), aumento dos marcadores de lesões renais: Ureia, Creatinina, Fósforo e Potássio e alteração significativa nos marcadores de lesão hepática: Albumina, Bilirrubina Direta e Bilirrubina Indireta no terceiro segmento (S3). Este estudo não identificou diferença entre os biomarcadores clínicos em relação ao tempo de internação. Concluiu-se que pacientes que vieram a óbito apresentaram alterações bioquímicas, clínicas e complicações metabólicas que podem servir como indicadores prognósticos da doença.

Palavras-chave: COVID-19. Marcadores Bioquímicos. SARS-CoV-2. Pacientes Críticos. Terapia Nutricional. Alterações Clínicas.

ABSTRACT

The new coronavirus, SARS-CoV-2, was identified in Wuhan, China in December 2019. This study aimed to follow the clinical markers of patients hospitalized with COVID-19 in an intensive care unit who died in São Luís, Maranhão (n=45). Demographic, clinical and symptomatic data, biochemical markers and dietary pathways of critically ill patients diagnosed with COVID-19 from hospitalization until death were evaluated. Patient information was collected from the hospital electronic medical record and was analyzed at three different moments: on the first day of hospitalization (segment 1- S1), after seven days of hospitalization (segment 2- S2), and at the time of death, regardless of the time of hospitalization (segment 3- S3). The statistical analysis of the data was performed using Jamovi version 2.3, in which normality tests, descriptive analyses, and tests and post-tests were performed according to the normality found. The average age of the patients was 69.8 ± 12.4 years, and hypertension and diabetes were the most prevalent underlying medical conditions. The most common symptoms at the time of admission (S1), were cough and respiratory distress. Hemodynamic instability was the most prevalent clinical intercurrent at the time of outcome (S3), and therefore, 62.2% of patients had their diet suspended. In addition, 88.9% of patients required the use of vasoactive drugs, and there was a significant increase in the levels of inflammation markers: Ferritin, WBC, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) and Lactate Dehydrogenase (LDH), increased kidney damage markers: Urea, Creatinine, Phosphorus and Potassium and significant change in liver damage markers: Albumin, Direct Bilirubin and Indirect Bilirubin in the third segment (S3). This study did not identify difference between clinical biomarkers relation to length of hospitalization. It was concluded that patients who died had biochemical and clinical changes and metabolic complications that may serve as prognostic indicators of the disease.

Keywords: COVID-19. Biochemical Markers. SARS-CoV-2. Critical Patients. Nutritional Therapy. Clinical Changes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fisiopatologia inflamatória da COVID-19	17
Figura 2 – Papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia da COVID-19 e na falência múltipla de órgãos	19
Figura 3 – Fluxograma da obtenção de dados.	24
Figura 4 – Intercorrências clínicas durante o internamento de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sintomatológicas da linha de base dos pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.	27
Tabela 2 – Evolução clínica e nutricional de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.	30
Tabela 3 – Monitoramento dos sinais clínicos de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão durante o internamento.	31
Tabela 4 – Evolução dos biomarcadores durante o internamento de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão durante o internamento.	32
Tabela 5 – Comparação de tempo internamento e alterações no desfecho óbito de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
COVID-19	Corona Vírus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
IOT	Intubação Orotraqueal
IQ	Intervalo Interquartil
LDH	Lactato desidrogenase
LDH	Lactato desidrogenase sérica
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Procalcitonina
RNL	Razão neutrófilo - linfócito
RPL	Relação plaquetas-linfócitos
S1	Seguimento 1 (internação)
S2	Seguimento 2 (sete dias após a internação)
S3	Seguimento 3 (desfecho - óbito)
SARA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNE	Sonda Nasoenteral
SpO2	Saturação de oxigênio
TAP	Tempo de Atividade da Protrombina
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
U/L	Unidade por litro
UTI	Unidade de terapia intensiva
VNI	Ventilação mecânica não invasiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	FISIOPATOLOGIA DA COVID-19	16
2.2	ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS EM PACIENTES COM COVID-19	19
2.3	FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE POR COVID-19	20
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4	MÉTODOS	24
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS	24
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
4.3	VARIÁVEIS DE ESTUDO	25
4.3.1	PERFIL DEMOGRÁFICO	25
4.3.2	DADOS CLÍNICOS	25
4.3.3	DADOS BIOQUÍMICOS	25
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	39
7	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	44
	ANEXO A – PROTOCOLO HOSPITALAR	50

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus, chamado de SARS-CoV-2, foi identificado em Wuhan, China quando várias unidades de saúde locais relataram grupos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Um mês após a primeira notificação, em 31 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública de importância internacional por surto de coronavírus. A COVID-19 foi caracterizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma pandemia, sinalizando que a nova doença havia se espalhado por vários países e regiões do mundo com transmissão sustentada de pessoa para pessoa. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS; OMS, 2020).

No Brasil, foram registrados 37.319.254 casos e 700.556 óbitos até abril de 2023. A região Nordeste foi a segunda macrorregião brasileira com mais mortes por coronavírus (134.846 óbitos), e o estado do Maranhão foi responsável por 8,2% dos óbitos registrados na região (11.057 mortes) (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2023).

Os sintomas clínicos iniciais mais comuns identificados na doença se manifestam por febre, dor de cabeça, dor de garganta, diarreia, perda de paladar, perda de olfato e sintomas respiratórios como cansaço, tosse seca e dispneia (VELAVAN; MEYER, 2020). Pacientes com COVID-19 que possuíam alguma doença crônica prévia a infecção, apresentaram com maior frequência sintomas de tosse, febre, falta de ar e mal-estar no início da doença se comparados com pacientes sem comorbidades (ÖZCEYLAN; ALTUNTAŞ, 2022). Além disso, pacientes com doença renal crônica, diabetes, obesidade, imunodeficientes, portadores de doenças pulmonares, hepáticas e cardiovasculares estão mais suscetíveis a um pior prognóstico. Ademais, em comparação com pessoas sem doenças associadas, o risco de morte é de 1,5 vezes maior para aqueles indivíduos com apenas uma comorbidade e 3,8 vezes maior para quem tem mais de 10 comorbidades (ADAB *et al.*, 2022; KOMPANIYETS *et al.*, 2021).

Além das comorbidades presentes, indivíduos com mais idade, assim como o sexo masculino tem maiores risco de contaminação e óbitos (CARAMELO; FERREIRA; OLIVEIROS, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). A justificativa para a vulnerabilidade destes grupos ainda não foi totalmente esclarecida, mas os principais fatores que podem contribuir para este desfecho incluem o enfraquecimento do sistema imunológico devido ao processo de envelhecimento, que pode reduzir a capacidade de combater o SARS-CoV-2 e a expressão hormonal. Imanpour, Rezaee e Nouri-Vaskeh (2020) sugere que os hormônios sexuais podem ter um papel na resposta imunológica à COVID-19, já que os homens têm níveis diferentes de estrogênio em comparação com as mulheres, e este hormônio sexual apresenta um efeito regulador no receptor da angiotensina II, desta forma, sua concentração pode afetar a resposta imunológica e tornar o sexo masculino mais vulnerável à infecção.

O ponto central para evolução do paciente infectado pela COVID-19 está no pro-

cesso inflamatório exacerbado causado pelo vírus. A resposta inflamatória do organismo é uma reação normal para combater o patógeno, mas em alguns casos, pode se tornar excessiva e desregulada, chamada de tempestade de citocinas. Quando há uma liberação excessiva de citocinas, ocorre uma resposta inflamatória danosa aos órgãos que pode levar a complicações como falência múltipla de órgãos e morte. Um dos órgãos mais afetados pela inflamação intensa são os pulmões, com os tecidos pulmonares danificados, sintomas graves como a síndrome respiratória aguda (SARA) podem ser observados. Pacientes severos são aqueles que apresentaram SARA, necessidade de ventilação, necessidade de suporte de vida ou necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) (HENRY *et al.*, 2020).

Além disso, a inflamação sistêmica pode levar a alterações metabólicas, como aumento da resistência à insulina, desequilíbrio dos eletrólitos, aumento dos níveis de glicose no sangue e acidose metabólica. Essas alterações podem ter efeitos adversos em vários sistemas do corpo e contribuir para complicações graves em pacientes com COVID-19. Portanto, a identificação dos marcadores laboratoriais serve como preditor da gravidade da doença, auxiliando na classificação de risco e intervenção clínica (CABRERA, 2021; SOUSA JÚNIOR *et al.*, 2022; XAVIER *et al.*, 2020).

Desta maneira, identificar os marcadores clínicos e bioquímicos dos pacientes críticos que vieram a óbito com COVID-19 é importante para compreender a patogênese da doença, identificar fatores de risco e prognóstico associados à gravidade da doença, especialmente em um momento em que não haviam protocolos clínicos estabelecidos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

A COVID-19 é uma doença multissistêmica causada pelo vírus SARS-COV-2 que provoca cascatas imunológicas, inflamatórias e coagulativas no organismo (CAVEZZI; TROI-ANI; CORRAO, 2020). Para entrar no organismo, o vírus utiliza a ECA (enzima conversora de angiotensina) como receptor, e, após entrar no organismo por meio de inalação, o SARS-COV-2 se liga a ECA pulmonar e desencadeia uma infecção e, para combatê-la, o sistema imunológico induz a produção do anticorpo afucosilado. Esse tipo de anticorpo desencadeia o processo de fagocitose por parte dos monócitos, que ativam complexos de proteínas, e causam a morte dos monócitos infectados, por meio da piroptose. Durante esse processo, os monócitos se rompem e liberam componentes que sinalizam para o organismo que existe uma ameaça se desenvolvendo. Entretanto, a morte celular programada associada com infecção por patógenos conhecida como piroptose, ocasiona uma imunopatologia porque as células que morreram causam uma resposta imunológica excessiva, conhecida como tempestade de citocinas, gerando mais inflamação. (JUNQUEIRA *et al.*, 2022; RODRIGUES *et al.*, 2021). A figura “1” mostra como ocorre a fisiopatologia inflamatória da doença (MANI; TAVARES, 2020).

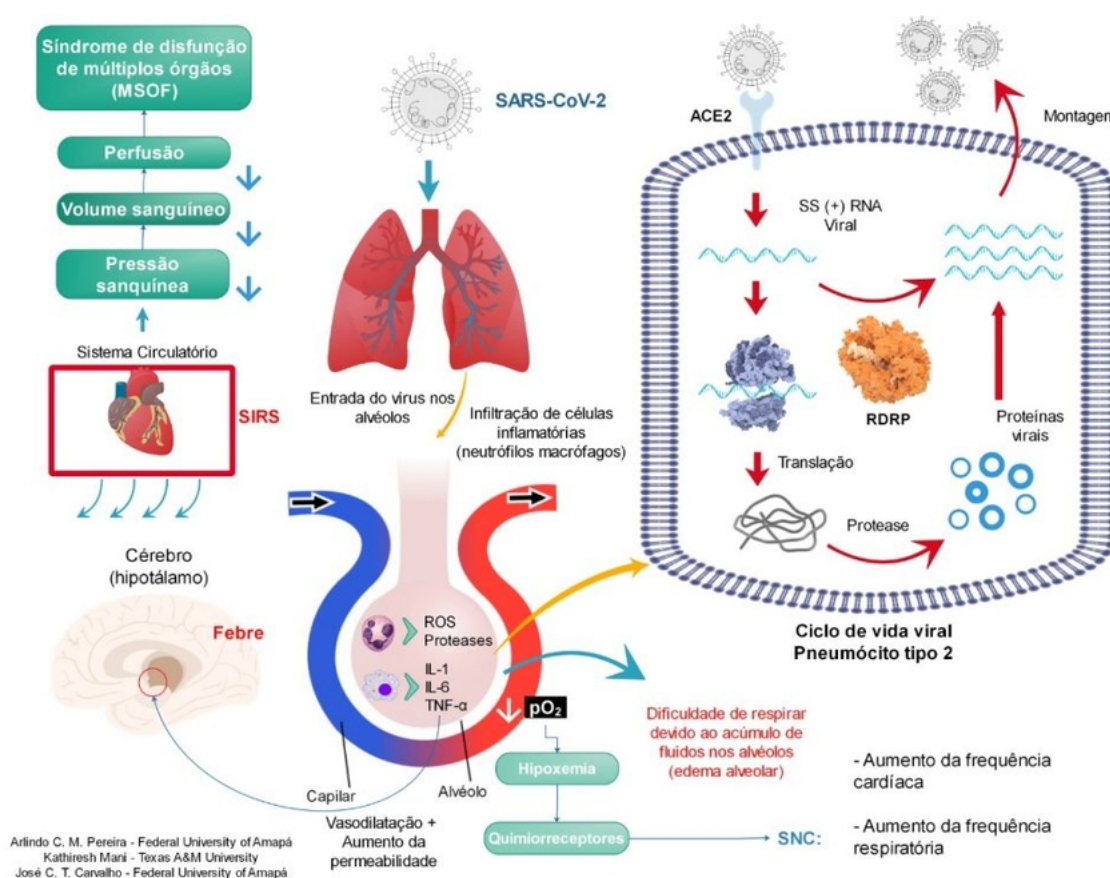


Figura 1 – Fisiopatologia inflamatória da COVID-19.

TAVARES; MANI; CARVALHO (2020)

Além disso, a resposta fisiológica aguda induzida pelo vírus pode causar uma maior ativação das plaquetas sanguíneas e do sistema de coagulação que contribui para a formação de coágulos sanguíneos que podem obstruir o fluxo sanguíneo e causar hemorragia (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020). Uma meta-análise publicada em 2021, mostrou que pacientes com COVID-19 internados em UTI apresentaram uma alta prevalência de tromboembolismo venoso, que pode ser responsável pela falência múltipla dos órgãos (TAN *et al.*, 2021). A falência dos órgãos está associada às consequências sistêmicas ocasionadas pelo tromboembolismo, especialmente em casos de embolia pulmonar, onde os vasos sanguíneos pulmonares são obstruídos, e a função respiratória fica comprometida afetando outros órgãos vitais, como o coração e os rins. Outra consequência da cascata inflamatória é o aumento da permeabilidade vascular e exsudação de fluidos para os tecidos circundantes, incluindo os pulmões. O acúmulo de líquido nos espaços entre os alvéolos pulmonares, prejudica a capacidade de troca gasosa. Somado a isso, a tempestade de citocinas pode levar a danos no tecido pulmonar, incluindo inflamação e fibrose. Isso pode comprometer a capacidade dos pulmões de trocar os gases capturados, levando a um aumento da

frequência respiratória para tentar compensar a redução na eficiência respiratória (JOSE; ARI MANUEL, 2020).

O mecanismo da perda de olfato e paladar na COVID-19 é semelhante. O SARS-COV-2 expressa a glicoproteína S (Spike), que devido à sua conformação se liga aos receptores da enzima angiotensina II presentes no trato respiratório e na cavidade oral. Essa enzima participa da ativação de células imunológicas e produção de citocinas inflamatórias, que afetam as células gustativas e as células olfatórias levando a perda de paladar e olfato. Além disso, o vírus pode danificar o epitélio olfativo, no qual estão as células de sustentação que auxiliam no metabolismo e dão apoio físico para os neurônios olfativos. Desta forma, a comunicação com o cérebro é interrompida o que pode levar à perda do olfato (ALMEIDA *et al.*, 2020; BRASIL, UNA-SUS, 2021).

Além disso, o vírus SARS-CoV-2 consegue provocar múltiplos pontos de ataque no hospedeiro. Isso acontece porque a proteína viral se liga ao grupo heme da hemoglobina, causando hemólise ou disfunção da hemoglobina. Consequentemente, resulta em excesso de ferro intracelular, que reage com o oxigênio molecular e gera espécies reativas de oxigênio (ROS), contribuindo para o dano oxidativo em diferentes órgãos. Ademais, o ferro oxidado acelera a coagulação ao interagir com proteínas da cascata, ocasionando a hipercoagulabilidade (MEHTA *et al.*, 2020; LV *et al.*, 2021; KELL; PRETORIUS, 2014).

Por fim, o processo inflamatório sistêmico causado pelo vírus, ao afetar a capacidade das células em transportar oxigênio, pode estimular as células do sistema imunológico a liberar ferritina como parte da resposta de fase aguda, levando a níveis elevados de ferritina no sangue. Desta forma, a hiperferritinemia resulta em ferroptose, caracterizada por alto estresse oxidativo e lipoperoxidação, aumentando a mitofagia com apoptose/necrose. Esse conjunto de fatores pode ajudar a explicar a causa da deterioração inesperada e falência de múltiplos órgãos em pacientes com COVID-19 (SAMPAIO; SACRAMENTO; ALMEIDA, 2022) (Figura 2).

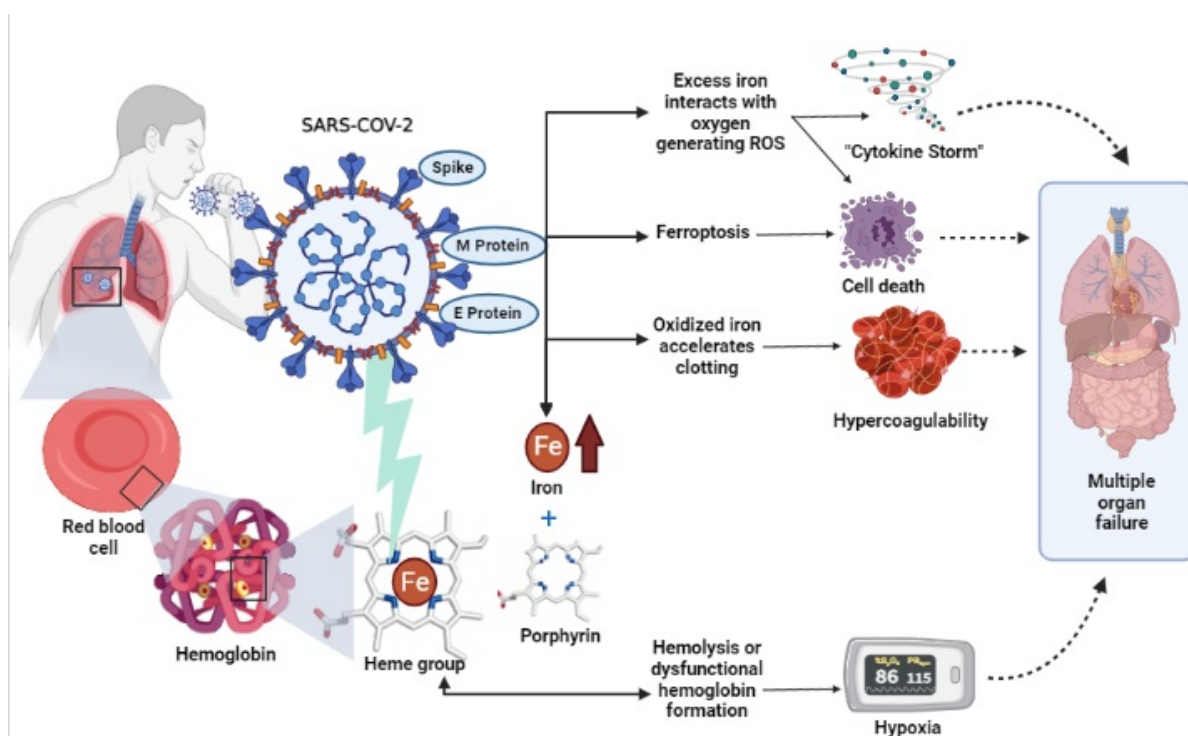


Figura 2 – Papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia da COVID-19 e na falência múltipla de órgãos

Sampaio SC et al. (2022)

2.2 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS EM PACIENTES COM COVID-19

A COVID-19 apresenta alterações importantes no sistema hematopoiético estando frequentemente associada a um estado de hipercoagulação (FLEURY, 2020). Além de seu papel central no diagnóstico da COVID-19, a análise laboratorial fornece informações importantes sobre o prognóstico, curso da doença e resposta às intervenções terapêuticas (FRATER *et al.*, 2020). Uma meta-análise publicada em 2020 mostrou que pacientes que vieram a óbito tiveram um aumento significativo na contagem de células brancas e diminuição da contagem de linfócitos e plaquetas, se comparados aos pacientes que sobreviveram. Além disso, os pacientes clinicamente severos apresentaram uma redução significativa dos níveis de hemoglobina se comparados aos demais pacientes. O estudo também mostrou que o aumento de células brancas se deve à elevação de neutrófilos simultaneamente à queda de linfócitos, monócitos e eosinófilos. Portanto, a contagem de linfócitos, especialmente do tipo CD4 pode servir como preditor de gravidade e prognóstico, já que estes pacientes apresentam significativa queda nos níveis de linfócitos dos tipos CD4 e CD8. Logo, a linfopenia está relacionada ao desfecho óbito (HENRY *et al.*, 2020).

Ademais, Liua *et al.* (2020b) demonstram em seu estudo que o aumento da relação neutrófilo-linfócito (RNL) está relacionada a intensificação das citocinas inflamatórias e aos

níveis de IgG. Desta maneira, analisar os valores da RNL pode servir como preditor da gravidade e desfecho clínico de pacientes internados com COVID-19. Outro marcador importante é a relação plaquetas-linfócitos (RPL), o estudo publicado por Qu *et al.* (2020), demonstrou que a RPL está intimamente relacionada ao grau de tempestade de citocinas nos pacientes e, conseqüentemente, a um maior tempo de internação.

Além desses marcadores hematopoiéticos, há alterações relacionadas ao aumento de PCR, ferritina e d-dímero em pacientes infectados pelo coronavírus. Tais aumentos estão relacionados à fisiopatologia da COVID-19, uma vez que a PCR é um marcador inflamatório que pode estar elevado em resposta as citocinas inflamatórias liberadas durante a resposta imunológica ao COVID-9. Ademais, a resposta imunológica do organismo à infecção viral pode desencadear a ativação do sistema de coagulação, que explicaria o aumento do d-dímero, visto que este é um produto de deterioração da fibrina, proteína envolvida na formação de coágulos sanguíneos (IBA *et al.*, 2020). Desta forma, esses parâmetros utilizados na prática clínica para avaliar inflamação, podem encontrar-se elevados simultaneamente (INTERNATIONAL SOCIETY OF THROMBOSIS, 2020). Segundo o estudo de Smilowitz *et al.* (2021) o aumento dos níveis de d-dímero ocorre simultaneamente ao aumento do PCR. Além disso, os pesquisadores também demonstraram que valores elevados de PCR foram associados a temperaturas mais altas, baixa saturação de oxigênio assim como contagem de leucócitos e plaquetas altos.

Já Sousa Júnior *et al.* (2022) sugere que a ferritina tem papel central no processo de inflamação, uma vez que pode ser estimulada durante a inflamação, quanto também pode estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias. Desta maneira, esta proteína pode ajudar a perpetuar o ciclo inflamatório por meio da cascata de citocinas inflamatórias. Além disso, Cheng *et al.* (2020) demonstrou que pacientes com comorbidades associadas à infecção por coronavírus, apresentaram valores mais elevados de ferritina em comparação com pacientes sem comorbidades. Portanto, as alterações bioquímicas observadas nos pacientes com COVID-19 são importantes para avaliação de prognóstico da infecção.

2.3 FATORES DE RISCO PARA MORTALIDADE POR COVID-19

Inicialmente, a idade foi considerada fator de risco importante para o desfecho da gravidade, com maior probabilidade de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) associada a uma maior taxa de mortalidade. Acredita-se que as modificações anatômicas, fisiológicas, imunológicas e atrofia muscular que acometem os idosos sejam responsáveis pela redução da capacidade pulmonar, diminuição da desobstrução das vias aéreas e limitação da função de barreira de defesa, justificando, portanto a gravidade da doença (LIUA *et al.*, 2020a; YAO *et al.*, 2020)

Além disso, pesquisadores observaram que pacientes portadores de comorbidades tinham um risco maior para mortalidade devido ao processo inflamatório subclínico provo-

cado por estas doenças já instaladas (SANYAOLU *et al.*, 2020). Ademais, a hipertensão foi relatada como comorbidade mais frequente em não sobreviventes em dois estudos (DJAHARUDDIN *et al.*, 2021; ELEZKURTAJ *et al.*, 2021). A hipertensão arterial sistêmica (HAS), apresenta desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras que afetam diretamente a função vascular. Além disso, como a HAS costuma se manifestar de forma assintomática, e o paciente pode apresentar alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos, mesmo sem diagnóstico aumentaria risco de desfechos desfavoráveis para pacientes infectados (YUGAR-TOLEDO *et al.*, 2015; DU *et al.*, 2021). Por fim, o estudo conduzido por Chen *et al.* (2020) mostrou que os desfechos desfavoráveis aumentaram gradualmente com a elevação da pressão arterial. Além disso, existem evidências de que a HAS está intimamente relacionada ao desenvolvimento de nefropatias (KOHLMANN JR. *et al.*, 1999). Os rins desempenham funções críticas para a saúde do organismo, como filtrar os resíduos do sangue e manter a homeostase de líquidos e sais no corpo (KOVACIC; ROGULJIC; KOVACIC, 2003). Quando a função renal é prejudicada, o acúmulo de substâncias tóxicas leva à alteração do pH sanguíneo, resultando em distúrbios no equilíbrio ácido-básico, que pode acarretar em acidose metabólica e morte (WISEMAN; LINAS, 2005; KOVACIC; ROGULJIC; KOVACIC, 2003). Na acidose, a queda do pH leva à depressão do sistema nervoso central, convulsões, arritmias cardíacas, colapso circulatório e coma (PÔRTO; ALBUQUERQUE; TORRES, 2011).

Condições respiratórias graves podem atrapalhar a homeostase entre a demanda e o suprimento de oxigênio, levando a uma insuficiência respiratória aguda que resulta em hipoxemia. Com isso, a diminuição do suprimento de oxigênio no sistema nervoso simpático é estimulado a aumentar a frequência cardíaca, o débito cardíaco e a contratilidade do coração, levando ao aumento da demanda por oxigênio. Não se sabe exatamente como a saúde cardíaca está interligada com a COVID-19, a principal hipótese sugere que as partículas virais se infiltram diretamente no tecido miocárdico e levam à morte dos cardiomiócitos, além de serem responsáveis pela inflamação. Diante desse cenário, outros mecanismos indiretos são sugeridos, como hipoxemia e insuficiência respiratória, bem como hiperinflamação sistêmica grave levando à inflamação cardíaca (NAZ; BILLAH, 2021).

De acordo com uma recente meta-análise, pessoas com diabetes tiveram um risco 2,4 vezes maior de apresentar complicações graves da COVID-19 em comparação com pessoas sem diabetes. Além disso, pessoas com diabetes tiveram maior probabilidade de precisar de internação hospitalar, cuidados intensivos e ventilação mecânica durante a doença. As razões ainda não estão totalmente claras, mas acredita-se que pode estar relacionado à inflamação crônica associada ao diabetes, à disfunção imunológica e outras complicações de saúde que podem ocorrer em pessoas com diabetes (HUSSAIN; BHOWMIK; MOREIRA, 2020).

Assim, conhecer os fatores de risco associados à mortalidade por COVID-19 é crucial para a implementação de estratégias de prevenção, alocação adequada de recursos

de saúde, tomada de decisões clínicas, e desenvolvimento de políticas de saúde pública.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação longitudinal dos biomarcadores clínicos de pacientes críticos com COVID-19 de uma Unidade de Terapia Intensiva que vieram a óbito.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil demográfico, clínico e sintomatológico no início do internamento;
- Avaliar os marcadores clínicos durante o internamento até o desfecho óbito;
- Estudar a evolução clínica e nutricional dos pacientes críticos até o desfecho óbito;
- Verificar a relação entre o tempo de internamento e as alterações bioquímicas.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

Estudo longitudinal com coleta de dados retrospectiva, realizado com pacientes adultos do hospital particular São Domingos em São Luís- Maranhão. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Maranhão e do Centro Colaborador, sob número de protocolo CAAE: 31113120.0.2002.5087. Por se tratar de dados retrospectivos, de prontuários e com o desfecho clínico de óbito, o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado.

As informações dos pacientes foram coletadas por meio do prontuário eletrônico hospitalar e migradas para um formulário estruturado com questões acerca dos dados demográficos, história clínica da doença, diagnóstico prévio de comorbidades, dados antropométricos autoreferidos, via de alimentação e exames laboratoriais (ANEXO 1). Tais dados foram avaliados em três momentos distintos: no primeiro dia de internamento (segmento 1- S1), após sete dias de internamento (segmento 2- S2) e no desfecho óbito, independente do tempo de internamento (segmento 3- S3) (FIGURA 3).



Figura 3 – Fluxograma da obtenção de dados.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população deste estudo foi composta por pacientes internados/hospitalizados em um hospital em São Luís, Maranhão com diagnóstico laboratorial para COVID-19, de ambos os sexos, a partir de 20 anos que vieram óbito. Não foram incluídos no estudo aqueles pacientes que, na avaliação semiológica apresentaram sinais e sintomas característicos da doença, mas o diagnóstico laboratorial (Polymerase Chain Reaction - PCR) não foi confirmatório, gestantes, lactantes e crianças.

4.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO

4.3.1 PERFIL DEMOGRÁFICO

Foram coletados dados de identificação, tais como: nome, idade e sexo.

4.3.2 DADOS CLÍNICOS

No momento da hospitalização (S1), foram colhidas informações de comorbidades e sinais e sintomas para COVID-19, via de alimentação (oral, enteral ou parenteral), tipo de internamento (clínico ou UTI), tipo de ventilação (espontânea, ventilação mecânica não invasiva-VNI, intubação orotraqueal-IOT e traqueostomia) e sinais vitais (menor temperatura, frequência cardíaca-FC e respiratória-FR, pressão arterial sistólica e diastólica, saturação de oxigênio mínima-SpO2).

Foram considerados sintomas para COVID-19 no momento do internamento e durante a internação: Diarreia, febre, cefaleia, fadiga, tosse, desconforto respiratório e perda de olfato, paladar e apetite.

Durante o internamento até o desfecho óbito (S2 e S3) além das informações de S1 também foram avaliados intercorrências clínicas como: choque séptico, insuficiência cardíaca aguda, insuficiência renal aguda, infecções secundárias, hipotensão, síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA), infarto, tromboembolismo pulmonar (TEP), pneumonia e parada cardiorrespiratória.

Além disso, foi coletado tempo total de internamento (dd/mm/aa S1 - dd/mm/aa S3).

4.3.3 DADOS BIOQUÍMICOS

Os dados bioquímicos recomendados para acompanhamento clínico e gravidade da doença foram obtidos do prontuário eletrônico nos momentos de avaliação (S1, S2 e S3) e seus valores absolutos foram considerados. Foram avaliados dados como: Ferritina, Hemograma (hemoglobina, hematócrito, hemácias), Leucograma (leucócitos, neutrófilos e linfócitos), Plaquetas, Glicemia de jejum, Proteína C reativa (PCR), Procalcitonina, Tropo-

nina, Coagulograma (TAP e TTPa), Ureia, Creatinina, Lactato desidrogenase sérica (LDH), Bilirrubinas (direta e indireta), Albumina, Fósforo, Potássio, d-dímero e Lactato sérico.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foi utilizado o software estatístico Jamovi versão 2.3. Os dados contínuos foram testados para normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Dados não paramétricos foram apresentados por meio de medianas e intervalo interquartil (IQ), dados paramétricos foram apresentados por média e desvio padrão. Dados categóricos foram apresentados por meio de frequência absoluta e relativa

Para verificar se houveram diferenças significativas dos marcadores clínicos e bioquímicos durante os três segmentos (internação, sete dias após a internação e desfecho), foi utilizado o teste ANOVA de medidas repetidas para variáveis quantitativas paramétricas e, para variáveis quantitativas com distribuição não paramétrica, usou-se o teste de Friedman. Como pós-teste foram utilizados o teste de Turkey (variáveis paramétricas) e Durbin-Conover (variáveis não paramétricas).

Para associação entre tempo de internamento (mediana da própria amostra dicotomizada em <16 dias e ≥ 16 dias) e alterações bioquímicas, utilizou-se o teste não paramétrico, U de Mann-Whitney, para as variáveis não paramétricas e teste t de Student foi aplicado. O nível de significância aceito para as análises foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Foram analisados os dados dos prontuários de quarenta e cinco pacientes. A média de idade dos pacientes foi de $69,8 \pm 12,4$ anos. Quanto ao perfil clínico na linha de base, 68,9% apresentavam pelo menos duas comorbidades, sendo as mais prevalentes hipertensão (80%) e diabetes (60%). Além disso, 84,4% apresentavam dois ou mais sintomas da COVID-19. As manifestações mais listadas foram tosse (71.1%) e desconforto respiratório (66.7%) (Tabela (1)).

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sintomatológicas da linha de base dos pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	30	66,7
Feminino	15	33,3
Comorbidades		
Nenhuma	3	6,7
1	11	24,4
2 ou mais	31	68,9
Tipos de comorbidade		
Hipertensão	36	80
Diabetes	27	60
Câncer	4	8,9
Asma	2	4,4
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica -DPOC	1	2,2

Característica	n	%
Insuficiência Renal	5	11,1
Sinais e sintomas		
Nenhum	1	2,2
1	6	13,3
2 ou mais	38	84,4
Tipos de sintomas		
Diarreia	9	20
Febre	15	33,3
Dor de cabeça	9	20
Fadiga	8	17,8
Tosse	32	71,1
Desconforto respiratório	30	66,7
Perda de apetite	5	11,1
Perda de paladar	3	6,7
Perda de olfato	2	4,4

Em relação às intercorrências clínicas durante o internamento, 60% dos pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica, 51% insuficiência renal aguda e 58% foram acometidos por outras intercorrências, como SARA, infarto, TEP, pneumonia ou parada cardiorrespiratória até o desfecho. A figura 4 apresenta a distribuição dos pacientes segundo as intercorrências médicas por seguimento.

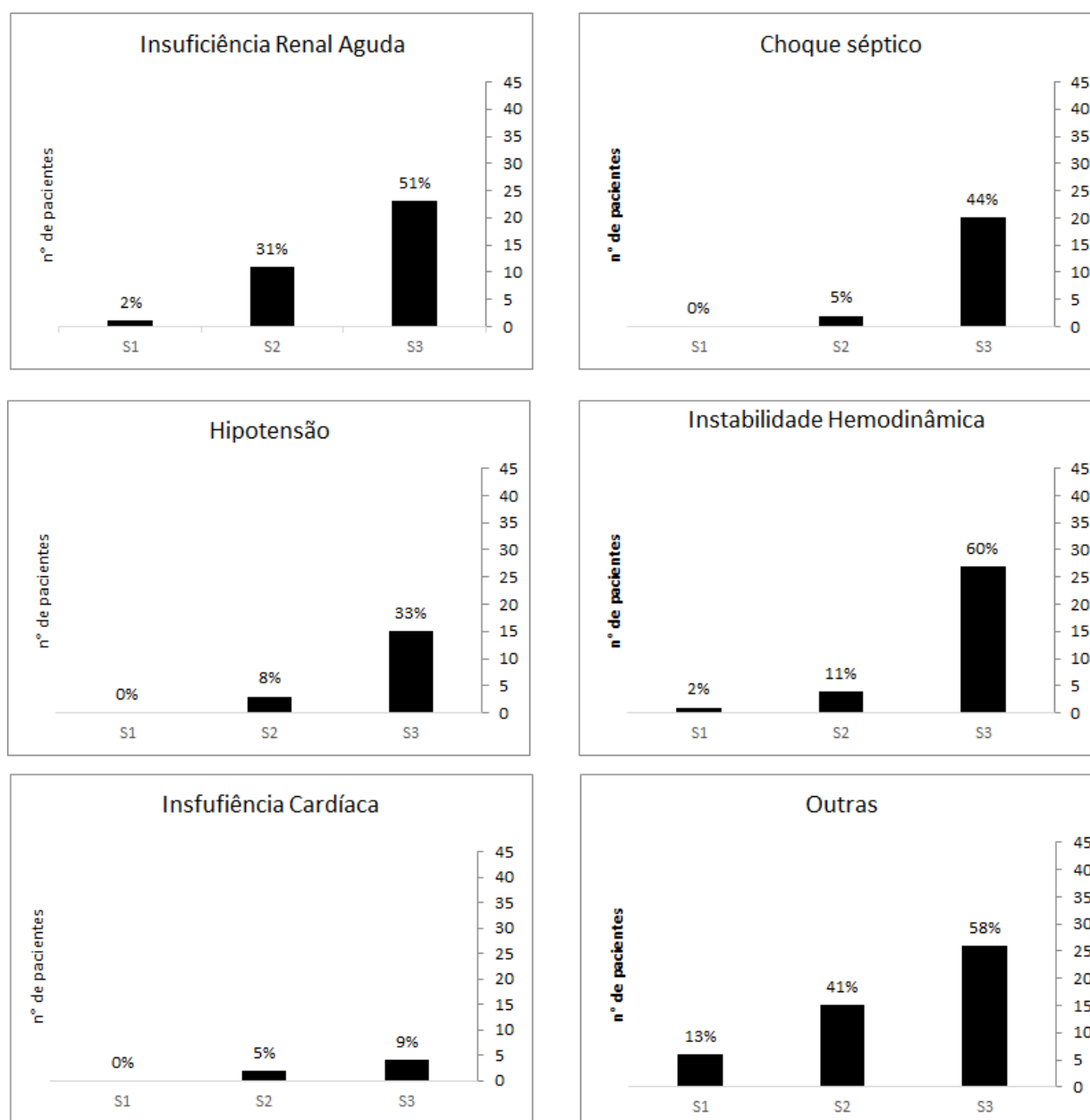


Figura 4 – Intercorrências clínicas durante o internamento de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.

S1: Momento da internação. S2: Sete dias após a internação. S3: Desfecho óbito. Outras intercorrências se referem a: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA), Infarto, Tromboembolismo Pulmonar Bilateral, Pneumonia ou Parada Cardiorrespiratória.

A respeito da evolução clínica, 100% dos pacientes encontravam-se internados na UTI, 84% dos pacientes necessitou de intubação orotraqueal, 62.2% tiveram dieta suspensa por instabilidade hemodinâmica no desfecho óbito (Tabela 2).

Tabela 2 – Evolução clínica e nutricional de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão.

	S1	S2*	S3
Tipo de internamento			
Clínico	41 (91,1%)	1 (2,7%)	0
UTI	4 (8,9%)	36 (97,3%)	45 (100%)
Intercorrências			
Insuficiência renal aguda	1(2,2%)	11 (30,6%)	23 (51,1%)
Insuficiência cardíaca	0	2 (5,4%)	4 (8,9%)
Hipotensão	0	3 (8,1%)	15 (33,3%)
Choque séptico	0	2 (5,4%)	20 (44,4%)
Instabilidade Hemodinâmica	1 (2,2%)	4 (10,8%)	27 (60%)
Outras**	6 (13,3%)	15 (40,5%)	26 (57,7%)
Uso droga vasoativa	2 (4,4%)	19 (51,4%)	40(88,9%)
Ventilação			
Espontânea	31 (68,9%)	2 (5,4%)	1 (2,2%)
VNI	12 (26,7%)	8 (21,6%)	2 (4,4%)
IOT	2 (4,4%)	26 (70,3%)	38 (84,4%)

	S1	S2*	S3
Traqueostomia	0	1 (2,7%)	4 (8,9%)
Terapia Nutricional			
Dieta suspensa	3 (6,7%)	8 (21,6%)	28 (62,2%)
Via oral	41 (91,1%)	8 (21,6%)	2 (4,4%)
SNE	0	20 (54%)	15 (33,3%)
Ostomia	1 (2,2%)	1 (2,7%)	0

*Os dados do S2 são referentes a trinta e sete pacientes, pois oito dos quarenta e cinco pacientes do estudo vieram a óbito antes de sete dias de internamento. **Outras intercorrências se referem a: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SARA), Infarto, Tromboembolismo Pulmonar Bilateral, Pneumonia ou Parada Cardiorrespiratória.

Em relação ao monitoramento dos sinais vitais, houve mudança significativa dos três momentos avaliados em todos indicadores, exceto temperatura (Tabela 3).

Tabela 3 – Monitoramento dos sinais clínicos de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão durante o internamento.

Sinais Vitais	S1	S2*	S3	p
Menor temperatura	36,5 (36 - 37)	36 (36-36,3)	36 (35,4-36,7)	0,065
FC mínima	84,2 ±14,8	92,5 ±17,1	97,6 ±25,9	0,021
PA sistólica mínima	129 ±17,7	130 ±24,6	109 ±32,8	<0,001
PA diastólica mínima	75.2 ±10,1	71.8 ± 13,6	58.2 ± 16,3	<0,001

Sinais Vitais	S1	S2*	S3	p
FR mínima	20 (18 - 20,3)	22 (20 - 26)	24 (20 - 27,3)	<0,001
SpO2 mínima	96 (94 - 98)	95 (93 - 97)	93 (88 - 95)	0,003

*Os dados do S2 são referentes a trinta e sete pacientes, pois oito dos quarenta e cinco pacientes do estudo vieram a óbito antes de sete dias de internamento. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para testar a normalidade das amostras. Para as variáveis quantitativas normais o teste ANOVA de medidas repetidas foi aplicado, seguido pelo pós-teste de teste de Turkey. Para variáveis quantitativas com distribuição não normal, usou-se o teste de Friedman e o pós-teste de Durbin-Conover.

Na tabela 4 é apresentado a evolução dos biomarcadores durante o internamento relacionados ao hemograma e leucograma, todos apresentaram diferença significativa entre os três seguimentos analisados. Todos os marcadores tiveram mudanças significativas, exceto PCR e glicose.

Tabela 4 – Evolução dos biomarcadores durante o internamento de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão durante o internamento.

Bioquímica	S1	S2*	S3	p
Ferritina (ng/mL)	1003 (537 - 2048)	1530 (1011 - 2623)	5490 (2018 - 30777)	0,009
Hemácias (milhões)	4.31 ($\pm 0,665$)	3.83 ($\pm 0,686$)	2.98 ($\pm 0,639$)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	12.8 ($\pm 1,75$)	11.4 ($\pm 1,90$)	8.92 ($\pm 2,23$)	<0,001

Bioquímica	S1	S2*	S3	p
Hematócrito (%)	38 ($\pm 4,87$)	34.2 ($\pm 5,44$)	27.5 ($\pm 6,02$)	<0,001
Leucócitos (/mm ³)	7950 (5900 - 11350)	13900 (11050 - 21750)	18250 (14050-30575)	<0,001
Neutrófilos totais	6466 (4414 - 9898)	12798 (9926 - 19555)	17154 (13592-26597)	<0,001
Linfócitos totais	819 (583 - 1112)	698 (411 - 1078)	903 (508 - 2275)	0,006
RNL	8,20 (5,02 - 14,5)	22,3 (11,8 - 32,7)	18,00 (7,00 - 30,00)	0,004
Plaquetas (/mm ³)	209295 (± 88884)	264344 (± 111751)	194868 (± 126949)	0,024
RPL	224 (155-370)	362 (166 - 720)	142 (69,5 - 314)	<0,001
Glicose (mg/dL)	180 ($\pm 58,3$)	190 ($\pm 71,4$)	217 (± 108)	0,736
PCR (mg/l)	11 (5 - 20)	11,8 (6,43 -23,4)	16 (7,2 - 26,8)	0,814

Bioquímica	S1	S2*	S3	p
Troponina (ng/mL)	0,0170 (0,0110-0,0335)	0,0285 (0,0145-0,0915)	0,174 (0,105 - 0,378)	0,045
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,140 (0,100 - 0,210)	0,180 (0,128 - 0,280)	0,500 (0,210 - 1,38)	<0,001
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,190 (0,140 - 0,255)	0,200 (0,145 - 0,280)	0,310 (0,190 - 0,660)	0,011
Ureia (mg/dL)	43 (29 - 71)	109(±55,9)	133(±71,9)	<,001
Creatinina (mg/dL)	1,11 (0,900 - 1,44)	1,28 (0,930 - 3,14)	2,46 (1,61 - 3,42)	0,002
Fósforo	3,90 (2,70 - 4,95)	3,40 (2,60 - 5,25)	6,65 (4,18 - 8,85)	0,023
Potássio (mEq/L)	4,29 (±0,828)	4,49 (±0,845)	5,37(±1,22)	<0,001
LDH(U/L)	371 (322 - 459)	603 (408 - 850)	1100 (622 - 2228)	<0,001
d-dímero (ng/mL)	1050 (340 - 1720)	3790 (2150 - 10950)	3545 (2110 - 8770)	<0,001

Bioquímica	S1	S2*	S3	p
TAP (segundos)	1,14 (1,06 - 1,25)	1,25 (1,14 - 1,41)	1,55 (1,33 - 2,75)	<0,001
TTPa (segundos)	34,4 (29,9 - 41)	34 (30,3 - 42,1)	46 (33,4 - 628)	0,034
Lactato sérico (mg/dL)	17 (13 - 22,3)	19 (14 - 26)	36 (25,5 - 83,5)	<0,001
Albumina (g/dL)	3,42 ($\pm$ 1,02)	2,54($\pm$ 0,386)	2($\pm$ 0,542)	0,0001

RNL: Razão Neutrófilo-Linfócito; RPL: Razão Plaqueta-Linfócito; PCR: Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; LDH: Lactato Desidrogenase; TAP: Tempo de Atividade de Protrombina; TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada. *Os dados do S2 são referentes a trinta e sete pacientes, pois oito dos quarenta e cinco pacientes do estudo vieram a óbito antes de sete dias de internamento. Para as variáveis quantitativas normais o teste ANOVA de medidas repetidas foi aplicado, seguido pelo pós-teste de teste de Turkey. Para variáveis quantitativas com distribuição não normal, usou-se o teste de Friedman e o pós-teste de Durbin-Conover.

A mediana do tempo de internamento foi de 16 dias (10 - 22), no entanto, 17,7% (n=8) faleceram antes de completar sete dias de internamento. Portanto, todos os dados do segundo seguimento são referentes a n=37. A tabela 5 , mostra que não houve associação entre tempo de internamento e biomarcadores clínicos no momento óbito.

Tabela 5 – Comparação de tempo internamento e alterações no desfecho óbito de pacientes críticos com COVID-19 de um hospital em São Luís - Maranhão

	< 16 dias	$\geq$ 16 dias	p
Ferritina (ng/mL)	8966 (1948 - 28253)	4196 (2229 - 30899)	0,542

	< 16 dias	≥ 16 dias	p
Hemácias (milhões)	2,86 ±0,544	3,083 ±0,708	0,853
Hemoglobina (g/dL)	8,35 ±1,505	9,33 ±2,592	0,913
Hematócrito (%)	26,56 ±5,024	28,23 ±6,785	0,796
Leucócitos (/mm ³)	193000 (153000 - 30100)	18200 (13000 - 28350)	0,274
Neutrófilos totais	17568 (14345 - 27090)	16192 (12422 - 22878)	0,281
Linfócitos totais	1100 (528 - 2836)	885 (496 - 1671)	0,289
RNL (valor absoluto)	16,0 (6,00 - 31,0)	18,5 (9,00 - 23,3)	0,693
Plaquetas (/mm ³)	152000 (86000 - 25500)	174000 (299000 - 105000)	0,701
RPL(valor absoluto)	84,7 (61,3 - 314)	157 (94,8 - 285)	0,837

	< 16 dias	≥ 16 dias	p
Glicose (mg/dL)	138 (111 - 198)	252 (234 - 260)	0,953
PCR (mg/l)	13,8 (7,45 - 23,7)	17,9 (7,15 - 29,6)	0,691
PCT(μg/L)	5,40 ±8,921	0,55 ±0,354	0,259
Troponina (ng/mL)	0,200 (0,114 - 0,315)	0,174 (0,105 - 0,378)	0,545
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,500 (0,215 - 1,02)	0,460 (0,208 - 1,81)	0,643
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,330 (0,565 - 0,195)	0,300 (0,190 - 0,630)	0,514
Ureia (mg/dL)	132,61 ±74,95	133,54 ±71,10	0,516
Creatinina (mg/dL)	2,76 (2,01 - 3,78)	2,42 (1,48 - 3,21)	0,291
Fósforo	6,60 (3,65 - 7,70)	6,90 (4,50 - 9,00)	0,807
Potássio (mEq/L)	5,38 ±1,43	5,36 ±1,06	0,488

	< 16 dias	≥ 16 dias	p
LDH (U/L)	1106 (666 - 2228)	1093 (484 - 2226)	0,356
d-dímero (ng/mL)	4355 (2123 - 16463)	3545 (2258 - 8313)	0,424
TAP (segundos)	1,64 (1,38 - 2,63)	1,55 (1,31 - 2,55)	0,389
TTPa (segundos)	47,8 (32,5 - 75,0)	44,2 (33,8 - 57,3)	0,431
Lactato sérico (mg/dL)	31,0 (23,3 - 62,5)	56,0 (32,0 - 94,0)	0,921
Albumina (g/dL)	1,88 ±0,634	2,050 ±0,530	0,697

RNL: Razão Neutrófilo-Linfócito; RPL: Razão Plaqueta-Linfócito; PCR: Proteína C Reativa; PCT: Procalcitonina; LDH: Lactato Desidrogenase; TAP: Tempo de Atividade de Protrombina; TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada. O teste não paramétrico U de Mann-Whitney foi usado para as variáveis não normais e teste t de Student foi aplicado. O nível de significância aceito para as análises foi $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a evolução dos marcadores bioquímicos durante a fase mais aguda e precoce da COVID-19, momento em que não existiam protocolos e tratamentos bem estabelecidos, pois havia pouca compreensão sobre desenvolvimento e evolução da doença. Além disso, foi possível observar a semelhança na evolução entre os pacientes deste estudo e pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva por outras causas (SAKR *et al.*, 2016).

A predominância do sexo masculino e indivíduos mais velhos na pesquisa corrobora com o encontrado em outros estudos (JIN *et al.*, 2020; GALBADAGE *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; CAMELO; FERREIRA; OLIVEIROS, 2020). Acredita-se que o estrogênio possa explicar as respostas distintas relacionadas ao sexo à doença, já que esse hormônio pode estimular aspectos importantes do sistema imunológico, como a eliminação de infecções virais e a resposta favorável às vacinas de forma geral. Essa pode ser uma das razões para a maior imunidade observada nas mulheres durante o surto de coronavírus, embora ainda não haja dados suficientes para confirmar essa hipótese (IMANPOUR; REZAEI; NOURI-VASKEH, 2020).

A hipertensão foi a comorbidade mais prevalente nos pacientes deste trabalho, sua associação à mortalidade por COVID-19 é descrita em estudos anteriores (GUAN *et al.*, 2020; WILLIAMSON *et al.*, 2020) que demonstraram que indivíduos com hipertensão hospitalizados por COVID-19 apresentavam risco significativamente maior para internação na UTI e mortalidade. Possivelmente, esse risco se deve ao fato que a HAS está fortemente relacionada ao desenvolvimento de nefropatias, como no caso da Insuficiência renal aguda, (KOHLMANN JR. *et al.*, 1999), que tem importante ligação com a mortalidade por COVID-19 ((WILLIAMSON *et al.*, 2020). Quando a função renal é prejudicada, o acúmulo de substâncias tóxicas leva à alteração do pH sanguíneo, resultando em distúrbios no equilíbrio ácido-básico, que pode acarretar em acidose metabólica e morte (WISEMAN; LINAS, 2005; KOVACIC; ROGULJIC; KOVACIC, 2003). Na acidose, a queda do pH leva à depressão do sistema nervoso central, convulsões, arritmias cardíacas, colapso circulatório e coma (PÔRTO; ALBUQUERQUE; TORRES, 2011).

A acidose é um dos fatores observado na presença de instabilidade hemodinâmica, sendo esta uma condição médica em que há uma diminuição da estabilidade do sistema cardiovascular, levando a uma redução do fluxo sanguíneo para os órgãos e tecidos do corpo. Essa condição é muito comum em pacientes críticos e de alta complexidade, estando frequentemente associada à gravidade da doença e indicando um pior prognóstico (CARSON; BACH, 2001; SAUGEL; MALBRAIN; PEREL, 2016; CARDOSO, 2006; GASPAR; AZEVEDO; JR, 2018). Neste estudo, 60% dos pacientes apresentaram instabilidade hemodinâmica durante a internação, o que pode explicar a rápida evolução no tipo de internamento (clínico para UTI) associado ao desfecho óbito. Tal afirmativa tem respaldo ao analisar os sinais

vitais, que apontam uma queda na pressão arterial e saturação de oxigênio simultaneamente ao aumento da frequência cardíaca, critérios usados para diagnosticar quadros de instabilidade e que tiveram valores significativos nestas análises (SOMITI, 2021).

Além disso, o aumento da frequência respiratória e manutenção da saturação de oxigênio acima dos valores considerados ideais pode estar relacionado ao uso da ventilação mecânica (BRASIL, 2020). A função da ventilação mecânica inclui a correção da hipoxemia e da acidose respiratória objetivando aliviar o trabalho da musculatura respiratória (CARVALHO; TOUFEN JUNIOR; FRANCA, 2007). Ainda a respeito da evolução clínica, é possível inferir que no final da vida os pacientes tiveram a dieta suspensa por conta da instabilidade hemodinâmica, como recomendado pelas diretrizes vigentes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2008; BRASPEN, 2011).

Quanto às alterações bioquímicas, devem ser destacados o aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios como a ferritina, o leucograma, razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaquetas-linfócitos (RPL) e lactato desidrogenase (LDH). A ferritina sérica é uma proteína que armazena ferro e é normalmente utilizada como indicador do estoque de ferro, mas também é conhecida como um marcador inflamatório importante. Desta forma, os níveis séricos de ferritina podem aumentar significativamente na resposta à inflamação, sendo esta uma preditora do quadro do paciente, pois está independentemente associada ao mau prognóstico na COVID-19 (LIN *et al.*, 2020). Portanto, é possível inferir que os pacientes deste estudo já chegavam ao hospital com elevado processo inflamatório em andamento com níveis de ferritina até cinco vezes maiores que os parâmetros considerados normais, e estiveram significativamente mais altos no momento do óbito.

O significativo aumento na contagem total de leucócitos, células responsáveis pelo sistema imune, pode significar um risco aumentado de deterioração clínica e resultados adversos. De acordo com Henry *et al.* (2020), os neutrófilos assim como a contagem global de leucócitos são uma expressão da tempestade de citocinas e elevado processo inflamatório e desempenham um papel importante na COVID-19 e em infecções relacionadas com a doença. Além disso, as relações RNL e RPL são frequentemente recomendadas como marcadores de inflamação sistêmica (CABRERA, 2021). Assim, os achados neste estudo são consistentes com Liua *et al.* (2020b), que concluiu que a RNL é um fator de risco independente para a mortalidade hospitalar. Além disso, pacientes com infecção grave por vírus são mais propensos a coinfeção por bactérias, devido às baixas funções imunológicas, o que poderia explicar o aumento do nível de neutrófilos, PCR e procalcitonina.

Ademais, o aumento da enzima lactato desidrogenase (LDH) pode estar relacionado a lesão celular e a destruição de tecidos durante a resposta inflamatória causada pela COVID-19. Segundo Oliveira Junior e Lourenço (2020), a LDH é uma enzima presente em várias células do corpo que é liberada no sangue quando ocorre dano celular. Assim, os achados deste estudo corroboram com Rodriguez-Morales *et al.* (2020), que encontrou que o aumento da enzima lactato desidrogenase é uma das alterações laboratoriais mais

prevalentes em pacientes acometidos pela COVID-19. Desta maneira, a dosagem da LDH pode ser útil na avaliação de pacientes com COVID-19, podendo ajudar a identificar aqueles com maior risco de evolução grave da doença. No entanto, é importante notar que a LDH é um marcador inespecífico para a COVID-19, devendo sua interpretação ser feita em conjunto com outros achados clínicos e laboratoriais.

Como citado anteriormente, a insuficiência renal aguda (IRA) tem importante ligação com a mortalidade por COVID-19 (WILLIAMSON *et al.*, 2020). Uma importante função renal é a excreção de resíduos metabólicos como ureia e creatinina, além da filtração de eletrólitos como fósforo e potássio. A ureia é o produto final do catabolismo das proteínas, produzida no fígado, a partir da amônia e excretada nos rins, seu aumento está associado à insuficiência renal ou obstruções urinárias. Já a creatinina é produto do metabolismo da creatina muscular, e os valores aumentados indicam redução na taxa de filtração glomerular. Os eletrólitos fósforo e potássio são normalmente filtrados pelos glomérulos renais e excretados na urina, e o aumento destes estão associados a nefropatias (NEMER; NEVES; FERREIRA, 2015). Neste trabalho, o aumento significativo dos níveis de ureia, creatinina, fósforo e potássio podem estar relacionados à prevalência de insuficiência renal aguda, uma vez que pouco mais que 50% dos paciente que vieram a óbito apresentaram IRA.

A avaliação da função hepática é feita através da mensuração de metabólitos que são normalmente produzidos e/ou excretados pelo órgão. A albumina é uma proteína plasmática sintetizada no fígado e na infecção e inflamação sua síntese hepática está diminuída por se tratar de uma proteína de fase aguda negativa, o que pode ser vista na evolução dos pacientes estudados. Já o aumento da bilirrubina indireta e direta sugerem danos hepatobiliares (NEMER; NEVES; FERREIRA, 2015). Neste estudo destaca-se o aumento das bilirrubinas e diminuição da albumina associadas ao dano hepático que pode ter sido causado pela virulência sistêmica do coronavírus.

Quanto à relação entre o tempo de internamento e alterações bioquímicas, a hipótese inicial foi de que o grupo que ficou menos tempo internado apresentaria valores mais elevados dos marcadores, pois seriam pacientes mais críticos visto que vieram a óbito antes. Entretanto, este estudo não identificou relação entre o tempo de internação e os biomarcadores clínicos, diferentemente do achado por Qu *et al.* (2020), que verificou que os pacientes com plaquetas significativamente elevadas durante o internamento tiveram maiores médias de dias de internação. A hipótese justificativa para isso se deve ao fato de que os pacientes deste estudo já foram internados com significativas alterações bioquímicas.

O presente trabalho apresenta limitações que devem ser consideradas, o principal é o número amostral reduzido em um momento no qual a taxa de óbito era alta, não havia protocolo de atendimento conhecido, assim como as modificações metabólicas geradas pela infecção. Além disso, no momento da coleta dos dados, o diagnóstico confirmatório de COVID-19 demorava em torno de 15 dias ou mais, o que contribuiu para número reduzido de pacientes, pois muitos vieram a óbito sem confirmação diagnóstica. Outra

limitação importante, foi a falta de protocolo específico para acompanhamento de parâmetros bioquímicos ao longo do internamento, por isso alguns parâmetros possuíam valores apenas iniciais e não ao longo do acompanhamento.

Ainda que existam limitações, este estudo é necessário visto que o monitoramento dos resultados laboratoriais de pacientes hospitalizados com COVID-19 desempenha um papel crucial no prognóstico e na orientação da conduta clínica, para prevenir complicações e mortalidade associadas à doença.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que, dentro da amostra estudada, indivíduos mais velhos e do sexo masculino foram maioria. Além disso, o aumento dos marcadores clínicos durante o internamento reforçam o papel da inflamação sistêmica causada pelo vírus como ponto central do agravamento da doença. Ademais, mais da metade da amostra possuía duas ou mais comorbidades, com prevalência de hipertensão arterial sistêmica, que se associou com intercorrências como insuficiência renal aguda e instabilidade hemodinâmica durante o internamento. Por fim, não foi observado relação entre o tempo de internação e alterações bioquímicas.

REFERÊNCIAS

ADAB, P. *et al.* Comorbidities and covid-19. **BMJ**, 2022. ISSN 1431. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/377/bmj.o1431.short>. Citado na página 14.

ALMEIDA, J. O. de *et al.* COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1464 – 1497, 2020. ISSN 1984-6835. Disponível em: <https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v12n6a10.pdf>. Citado na página 18.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Terapia Nutrológica Oral e Enteral em Pacientes com Risco Nutricional. In: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (Ed.). **Projeto Diretrizes**. [s.n.], 2008. Disponível em: https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/terapia-nutrologica-oral-e-enteral-em-pacientes-com-risco-nutricional.pdf. Citado na página 40.

BRASIL. PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO NOVO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. **PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO NOVO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**, Brasília, Mar 2020. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Manejo-de-Si%CC%81ndrome-Gripal-COVID-19-pelo-novo-Coronavi%CC%81rus-SARS-CoV-2.-Secretria-de-Atenc%CC%A7a%CC%83o-Primaria-a%CC%80-Sau%CC%81de.-Ministe%CC%81rio-da-Sau%CC%81d.-Marc%CC%A7o-2020..pdf.pdf>. Citado na página 40.

BRASIL, UNA-SUS. COVID-19: a construção do conhecimento por múltiplos olhares durante a pandemia. **A perda de olfato na COVID-19 já tem explicação – pelos menos em parte**, 2021. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/recursos/recurso/24387>. Acesso em: 11/03/2023. Citado na página 18.

BRASPEN. Terapia Nutricional no Paciente Grave. **Projeto Diretrizes**, SÃO PAULO, p. 4 – 8, 02 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/terapia_nutricional_no_paciente_grave.pdf. Acesso em: 10 set. 2020. Citado na página 40.

CABRERA, G. M. **CONTAGEM GLOBAL DE LEUCÓCITOS COMO BIOMARCADOR DE DESFECHO CLÍNICO NA COVID-19**. 2021. 25 p. Monografia (Biomedicina.) — Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ). Citado 2 vezes nas páginas 15 e 40.

CARAMELO, F.; FERREIRA, N.; OLIVEIROS, B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality-preliminary results. **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027268>. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 39.

CARDOSO, H. A. K. V. **COMPARAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES QUE INTERNARAM NA UTI DO HU/UFSC E FORAM A ÓBITO COM O DAQUELES QUE RECEBERAM ALTA HOSPITALAR**. 2006. 26 p. Dissertação (Medicina) — Universidade Federal de Santa Catarina. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/118658/229045.pdf?sequence=1>. Citado na página 39.

CARSON, S. S.; BACH, P. B. Predicting mortality in patients suffering from prolonged critical illness: an assessment of four severity-of-illness measures. **CLINICAL INVESTIGATIONS IN**

CRITICAL CARE, v. 120, n. 3, p. 928 – 933, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1378/chest.120.3.928>. Citado na página 39.

CARVALHO, C. R. R. de; TOUFEN JUNIOR, C.; FRANCA, S. A. Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. In: CARVALHO, C. R. R. de; TOUFEN JUNIOR, C.; FRANCA, S. A. (Ed.). **II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica**. [s.n.], 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/4y7hFzHCx3HwdWpjpD9yNQJ/?format=pdf&lang=pt>. Citado na página 40.

CAVEZZI, A.; TROIANI, E.; CORRAO, S. COVID-19: Hemoglobin, Iron, and Hypoxia beyond Inflammation. A Narrative Review. **Journal: Clin. Pract.**, v. 10, n. 1271, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2039-7283/10/2/1271>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 16.

CHEN, R. *et al.* Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. **Journal of clinical hypertension**, v. 22, n. 11, p. 1974 – 1983, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jch.14038>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 21.

CHENG, L. *et al.* Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 10, Oct 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 20.

DJAHARUDDIN, I. *et al.* Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. **Gaceta Sanitaria**, v. 35, n. 2, p. 530 – 532, July 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.085>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 21.

DU, Y. *et al.* Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 31, n. 3, p. 745 – 755, Mar 2021. Disponível em: [10.1016/j.numecd.2020.12.009](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.009). Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 21.

ELEZKURTAJ, S. *et al.* Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19. **Scientific Reports**, v. 11, n. 4263, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 21.

FLEURY, M. K. A COVID-19 and the clinical hematology laboratory: review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Ago 2020. ISSN 2448-3877. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/covid-19-e-o-laboratorio-de-hematologia-uma-revisao-da-literatura-recente/>. Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 19.

FRATER, J. L. *et al.* COVID-9 and the clinical hematology laboratory. **Int J Lab Hematol**, v. 42, n. 1, p. 11 – 18, Apr 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>. Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 19.

GALBADAGE, T. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. **Front Med Lausanne**, v. 7, n. 348, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00348>. Citado na página 39.

GASPAR, A.; AZEVEDO, P.; JR, R. R. Avaliação hemodinâmica não invasiva por ecocardiograma Doppler. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 3, p. 385 – 393, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20180055>. Citado na página 39.

GUAN, W. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **Eur Respir J**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>. Citado na página 39.

HENRY, B. M. *et al.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n. 7, p. 1021 – 1028, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>. Acesso em: 23/03/2023. Citado 3 vezes nas páginas 15, 19 e 40.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; MOREIRA, N. C. do V. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes Research Clinical Practice**, v. 162, April 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>. Acesso em: 11/03/2023. Citado na página 21.

IBA, T. *et al.* Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. **Critical care medicine**, v. 48, n. 9, p. 1358 – 1364, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>. Citado na página 20.

IMANPOUR, H.; REZAEI, H.; NOURI-VASKEH, M. Angiotensin 1-7: A Novel Strategy in COVID-19 Treatment. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 10, n. 4, p. 488 – 489, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/apb.2020.068>. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 39.

INTERNATIONAL SOCIETY OF THROMBOSIS. **A SYSTEMATIC APPROACH FOR MANAGING VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.isth.org/news/news.asp?id=517212&hhSearchTerms=%22d-dimer%22>. Citado na página 20.

JIN, J. M. *et al.* Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. **Frontiers in public health**, v. 8, n. 152, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>. Citado na página 39.

JOSE, R. J.; ARI MANUEL. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 6, p. 46 – 47, Jun 2020. ISSN 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Citado na página 18.

JUNQUEIRA, C. *et al.* FcγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. **Nature**, v. 606, p. 576 – 584, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4>. Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 16.

KELL, D. B.; PRETORIUS, E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. **Metallomics**, v. 6, n. 4, p. 748 – 773, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>. Citado na página 18.

KOHLMANN JR., O. *et al.* Tratamento em Grupos Especiais. In: KOHLMANN JR., O. *et al.* (Ed.). **III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial**. [s.n.], 1999. v. 43, cap. 6, p. 247 – 249. Disponível em: <https://www.bjknephrology.org/iii-consenso-brasileiro-de-hipertensao-arterial-capitulo-6/>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 39.

KOMPANIYETS, L. *et al.* Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. **Prev Chronic Dis**, v. 18, Jul 2021. ISSN 210123. Citado na página 14.

KOVACIC, V.; ROGULJIC, L.; KOVACIC, V. Metabolic acidosis of chronically hemodialyzed patients. **American journal of nephrology**, v. 23, n. 3, p. 158 – 164, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000070205>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 39.

LIN, Z. *et al.* Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. **The Journal of infection**, v. 81, n. 4, p. 647 – 679, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.053>. Citado na página 40.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019. (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clin Chim Acta**, v. 506, p. 145 – 148, July 2020. ISSN 10.1016/j.cca.2020.03.022. Citado na página 17.

LIUA, K. *et al.* Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **Journal of Infection**, v. 80, p. 14 – 18, March 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 20.

LIUA, Y. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 6 – 12, April 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>. Acesso em: 23/03/2023. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 40.

LV, Y. *et al.* Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 5, p. 3462 – 3469, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.033>. Citado na página 18.

MANI, K.; TAVARES, J. C. **Fisiopatologia inflamatória da COVID-19**. 2020. Disponível em: <http://www.unifap.br/pesquisa-da-unifap-e-texas-university-apresenta-processo-inflamatorio-da-covid-19/>. Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 16.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033 – 1034, março 2020. Citado na página 18.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **COVID19 Painel Coronavírus**. 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 23/04/2023. Citado na página 14.

NAZ, A.; BILLAH, M. COVID-19 and Coronary Heart Disease. **Encyclopedia**, v. 1, n. 2, p. 340 – 349, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1020028>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 21.

NEMER, A. S. de A.; NEVES, F. J. das; FERREIRA, J. E. de S. **Manual de Solicitação e Interpretação de Exames Laboratoriais**. 1. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2015. 120 p. Citado na página 41.

OLIVEIRA JUNIOR, R. B. de; LOURENÇO, P. M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 198 – 200, 2020. Disponível em: 10.21877/2448-3877.20200013. Citado na página 40.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS; OMS. **Histórico da pandemia de COVID-19**. 2020. Notícia. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 14.

- ÖZCEYLAN, G.; ALTUNTAŞ, S. Relationship between initial symptoms and prognosis of patients with Covid-19. **Aten Primaria**, v. 54, n. 11, Jan 2022. ISSN 102146. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226057/>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 14.
- PÔRTO, V. de A.; ALBUQUERQUE, A. M. de; TORRES, V. da S. F. Distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico e acidobásico: implicações práticas. In: VIANA, R. (ed.). **Enfermagem em Terapia Intensiva: práticas e vivências**. [S.l.]: Artmed, 2011. cap. 15, p. 136 – 151. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 39.
- QU, R. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **J Med Virol.**, v. 92, n. 9, p. 1533 – 1541, Sep 2020. Disponível em: [doi:10.1002/jmv.25767](https://doi.org/10.1002/jmv.25767). Acesso em: 23/03/2023. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 41.
- RODRIGUES, T. S. *et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **J Exp Med**, v. 218, n. 3, Mar 2021. Disponível em: [10.1084/jem.20201707](https://doi.org/10.1084/jem.20201707). Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 16.
- RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 24, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>. Citado na página 40.
- SAKR, Y. *et al.* The Intensive Care Global Study on Severe Acute Respiratory Infection (IC-GLOSSARI): a multicenter, multinational, 14-day inception cohort study. **Intensive Care Med**, v. 42, p. 817 – 828, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4206-2>. Citado na página 39.
- SAMPAIO, S. C.; SACRAMENTO, G. S.; ALMEIDA, J. B. de. O papel do ferro e da ferritina na fisiopatologia e como marcador laboratorial na COVID-19. **Revista Ciências em Saúde**, v. 12, n. 3, p. 12 – 21, Ago 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21876/rcshci.v12i3.1275>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 18.
- SANYAOLU, A. *et al.* Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. **Compr. Clin. Med**, p. 1069 – 1076, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>. Acesso em: 23/02/2023. Citado na página 21.
- SAUGEL, B.; MALBRAIN, M. L. N. G.; PEREL, A. Hemodynamic monitoring in the era of evidence-based medicine. **Critical care**, v. 20, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1534-8>. Citado na página 39.
- SMILOWITZ, N. R. *et al.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European Heart Journal**, v. 42, n. 23, p. 2270 – 2279, June 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>. Acesso em: 23/03/2023. Citado na página 20.
- SOMITI. **Monitorização hemodinâmica**: O que é e para que serve. [S.l.], 2021. Disponível em: <http://blog.somiti.org.br/monitorizacao-hemodinamica-o-que-e/>. Citado na página 40.
- SOUSA JÚNIOR, E. C. S. de *et al.* Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da COVID-19. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 101, n. 1, Jan-Fev 2022. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/190974>. Acesso em: 22/03/2023. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 20.

TAN, B. K. *et al.* Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. **Thorax**, p. 970 – 979, Feb 2021. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/76/10/970.full.pdf>. Citado na página 17.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine & International Health**, v. 25, n. 3, p. 278 – 280, Fevereiro 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169770/>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 14.

WILLIAMSON, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. **Nature**, v. 584, p. 430 – 436, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>. Citado 2 vezes nas páginas 39 e 41.

WISEMAN, A. C.; LINAS, S. Disorders of potassium and acid-base balance. **CORE CURRICULUM IN NEPHROLOGY**, v. 45, n. 1, p. 941 – 949, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.01.042>. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 39.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pneumonia of unknown cause – China**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 14.

XAVIER, A. R. *et al.* **COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus**. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/PrqSm9T8CVkPdk4m5Gg4wKb/?lang=pt>. Acesso em: 22/03/2023. Citado na página 15.

YAO, T. *et al.* A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. **J Med Virol.**, v. 92, p. 556 – 563, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>. Citado na página 20.

YUGAR-TOLEDO, J. C. *et al.* Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 22, n. 3, p. 84 – 92, 2015. Citado na página 21.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 395, p. 1054 – 1062, 3 2020. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 39.

ANEXO A – PROTOCOLO HOSPITALAR

PROJETO DE PESQUISA: ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E NUTRICIONAIS ASSOCIADOS COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM COVID-19: UM ESTUDO MULTICÊNTRICO NO NORDESTE BRASILEIRO

Protocolo de Pesquisa - Acompanhamento clínico hospitalar

Centro/Estado: AL() BA() SE() PE() PB() RN() CE()

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Código na pesquisa: _____ Nº Prontuário: _____ Nome do Paciente: _____ Internamento: 1. () Clínico 2. () Intensivo-UTI
Data Diag. COVID*: ____/____/____ Data do Internamento: ____/____/____ Data de hoje: ____/____/____

2. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO - (DATA): ____/____/____

() DIA 1 (Internamento)** () DIA 2 (1ª semana) () DIA 3 (Dia do desfecho)

Co-morbidades: _____

Medicações em uso contínuo (dose e frequência de uso)*** _____

Avaliação física e respiratória: FC: ____ bpm PA: ____ / ____ mm/Hg FR: ____ ipm T: ____ °C
Ventilação: 1. () Espontânea 2. () VNI 3. () IOT 4. () Traqueostomia SpO₂: ____ %

Sinais e Sintomas:

() Diarréia () Dor de gargante () Desconforto respiratório (cansaço)
() Náusea () Artralgia () Dificuldade de respirar (falta de ar)
() Vômito () Fadiga () Perda de apetite
() Febre () Tosse () Perda do paladar
() Cafeleira () Produção de escarro () Perda do olfato
() Mialgia () Coriza () Outros

Se outros, quais? _____

Intercorrências clínicas:

() Insuficiência Renal Aguda () Insuficiência cardíaca aguda () Hipotensão
() Infecção secundárias () Bradicardia: () Choque
() Outras (quais) _____

Hemodinâmica: 1. () Estável 2. () Instável Uso de Droga vasoativa: 1. () Sim 2. () Não

3. DIETOTERAPIA: Se dieta não foi prescrita na admissão: Quantos dias ficou sem dieta até 1ª prescrição de dieta? ____

Dieta prescrita hoje? 1. () Sim 2. () Não

Motivo para dieta zero: 1. () S/prescrição 2. () Instabilidade hemod. 3. () Retorno gástrico 4. () outro

Se dieta prescrita, está c/ mínimo 70% do VET estimado 1. () Sim 2. () Não 3. () Não foi possível estimar VET

Qual a oferta proteica?: 1. () <1,3 g/kg/dia 2. () 1,3 - 2,0 g/kg/dia 3. () >2g/kg/dia

Característica da dieta: Via: 1. () Oral 2. () SNE 3. () NPP 4. () NPT

Se via SNE, () Artesanal () Industrializada - Sistema aberto () Industrializada - Sistema fechado

Se Parenteral, () Sistema 2:1 () Sistema 3:1 () Polivitamínico () Poliminerais

Uso de Imunomodulador? 1. () Sim 2. () Não

() Glutamina, dose: _____ () Arginina, dose: _____

() ômega-3, dose: _____ () Outros, especificar: _____

4. EXAMES LABORATORIAIS DATA: ____/____/____

Hemácias (milhões)		PCR (mg/l)		LDH	
Hemoglobina (g/dL)		PCT - Prócalcitonina		ALT (U/l)	
Hematócrito (%)		Troponina (ng/mL)		AST (U/L)	
Leucócitos (/mm ³)		Bilirrubina direta		d-dímero	
Neutrófilos (%)		Bilirrubina indireta		TAP ou RNI ou INR	
Linfócitos (%)		Ureia (mg/dL)		TTPa ou KPTT	
Plaquetas (/mm ³)		Creatinina (mg/dL)		Lactato sérico	
Glicose (mg/dL)		Potássio (mEq/L)		Albumina (g/dL)	

5. DESFECHO

1. () Alta sem cura 2. () Alta após cura 3. () Óbito 4. () Segue em internamento hospitalar

Nut responsável pela coleta: _____ Hospital/Unidade de Saúde (Sigla): _____

Orientações: * caso não tenha acesso ao exame, considerar a data do 1º registro em prontuário; ** dados do primeiro dia de internamento (ou de quando tiver o primeiro registro completo em prontuário); *** anotar somente os medicamentos prescritos para uso contínuo diário;