



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS (DCF_{ar})
CURSO DE FARMÁCIA

**CORRELAÇÃO DE BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS DE
COAGULAÇÃO COM A SOBREVIDA DE PACIENTES COM COVID-19
GRAVE INTERNADOS EM HOSPITAL PÚBLICO, NORDESTE BRASIL**

STELLA KELLY SOARES FERREIRA SALES

Recife

2022

STELLA KELLY SOARES FERREIRA SALES

**CORRELAÇÃO DE BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS DE
COAGULAÇÃO COM A SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM COVID-19
GRAVE INTERNADOS EM HOSPITAL PÚBLICO, NORDESTE BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharela em ciências farmacêuticas.

Orientadora: Dr^a. Valdenia De Souza

Co-orientador: Dr^o Kledoaldo Oliveira de Lima

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sales, Stella Kelly Soares Ferreira.

Correlação de biomarcadores hematológicos de coagulação com a sobrevida de pacientes com COVID-19 grave internados em hospital público, Nordeste Brasil / Stella Kelly Soares Ferreira Sales. - Recife, 2022.
56 : il., tab.

Orientador(a): Valdenia Maria Oliveira de Souza

Cooorientador(a): Kledoaldo Oliveira de Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

Inclui referências, anexos.

1. covid-19. 2. biomarcadores. 3. sobrevida. I. Souza, Valdenia Maria Oliveira de. (Orientação). II. Lima, Kledoaldo Oliveira de. (Cooorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

STELLA KELLY SOARES FERREIRA SALES

**CORRELAÇÃO DE BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS DE
COAGULAÇÃO COM A SOBREVIDA DE PACIENTES COM COVID-19
GRAVE INTERNADOS EM HOSPITAL PÚBLICO, NORDESTE BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para obtenção do título de
bacharela em ciências farmacêuticas.

Aprovado em: 07/11/2022

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 VALDENIA MARIA OLIVEIRA DE SOUZA
Data: 16/11/2022 15:23:42-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Valdenia Maria Oliveira Souza
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 BETANIA LUCENA DOMINGUES HATZLHOFE
Data: 17/11/2022 10:07:56-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Betânia Lucena Hatzlhofer
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 CASSIA GISELLE DE OLIVEIRA NOBREGA
Data: 17/11/2022 13:54:10-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Dra. Cassia Giselle Oliveira Nóbrega
(Examinadora)
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha mãe que esteve ao meu lado nos momentos de alegria e me confortou nas piores ocasiões ao longo desses 5 anos de graduação. Igualmente, à minha Pepe (Stefanny apenas quando estou brava) que não apenas foi minha irmã mais velha, como também, uma mãe adicional e uma melhor amiga quando eu mais precisei. Agradeço também ao meu sobrinho e afilhado Joãozinho que com um “eu te amo mais” sempre coloca um sorriso no meu rosto. Agradeço ao meu padrasto por todo carinho e força e ao meu pai que com suas reflexões apenas procura o melhor para a sua caçulinha.

Agradeço à profª Drª Valdênia por ter aceitado trilhar nessa caminhada comigo e ao meu co-orientador Drº Kledoaldo que me incentivou a ser sempre o mais atenciosa possível. Às professoras Draª Betânia e a Drª. Cassia por terem se disponibilizado a participar e enriquecer essa etapa da minha formação.

Aos meus amigos queridos da faculdade que compartilharam gargalhadas, choros ou/e copo comigo pela Federal: Alice, Caio (melhor presidente do mundo), Débora (que irá ganhar o nobel), Gabriel (ainda lembro do cuscuz que tu fez para mim), Roberto, Ju, Kaia, Kaio, Mel, Myka, Manu, Priscila e especialmente, Carol (abraço mais gostoso do mundo), Erika (a mais inteligente da face da terra), Lucas e Suzana.

Aos meus professores de graduação que contribuíram com meu crescimento acadêmico. Aos meus preceptores de estágios do Hospital da Mulher do Recife, Farmácia Pague Menos, Hospital das Clínicas e Farmácia de Manipulação Fórmula que contribuíram sendo referenciais maravilhosos da profissão farmacêutica.

Às minhas amigas de escola/ ensino médio que tiveram paciência comigo durante toda essa jornada de escrever esse trabalho estou falando de Paulo, Geo, Marrone, Ray, Caio, Susuca, Marília, Igor, Luiz, Alefe, Sandes. À minha futura médica Ingrid.

Aos meus amigos e supervisores do Tribunal Eleitoral de Jaboatão dos Guararapes, principalmente a Adriana por todos os conselhos para que eu ficasse calma e à Raquelle por muitas vezes me emprestar seu computador para que formatasse o TCC.

À Universidade Federal de Pernambuco que me proporcionou vivenciar um curso de graduação e ter consciência da garra que o ensino público possui para se manter atuante. A todos meu muitíssimo obrigada

“Essa eu fiz para minha mãe se
orgulhar / na plateia, eu te vi chorar”

Isaque Nascimento Neves /
Marcio Duarte Coelho dos Santos /
Mauro Davi dos Santos Nepomuceno

RESUMO

Em dezembro de 2019, uma epidemia de pneumonia atípica aguda de etiologia desconhecida revelada na China que não apenas colapsou os hospitais daquele país, como alarmou autoridades de saúde de todos os continentes. O agente etiológico foi denominado SARS-CoV-2 causador do COVID-19 (TO et al., 2021) (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). Nesse cenário é concreto dizer que a comunidade científica está de frente a um vírus que requer um influxo de pesquisas, não somente, no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos, como também, em modelos preditivos embasados para avaliação do prognóstico. O objetivo foi avaliar a sobrevida de pacientes de acordo com idade, sexo, biomarcadores hematológicos (hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, plaquetas) e de coagulação (fibrinogênio, D-dímero, INR) em uma população de brasileiros pernambucanos não vacinados internados na UTI de um hospital universitário público, hospital das clínicas, diagnosticados com COVID-19 em estado grave dentro do período de 22/03/2020 a 11/07/2020. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 101 pacientes que apresentavam Sars-CoV-2 crítico. As análises quantitativas foram demonstradas por medianas e desvio padrão, e as qualitativas representadas por frequências e porcentagens, além das curvas de sobrevivência por Kaplan-Meier, todas as operações utilizando-se o software STATA V.14 (StataCorp., USA). Os resultados demonstraram que a mediana de idade dos pacientes foi 57 anos. Enquanto que a mediana dos falecidos era 62 anos. É possível propor como fatores de risco para SARS-CoV-2: idade (≥ 60 anos, $p=0,006$), leucocitose (≥ 11.000 células/mcL, $p=0,003$), neutrofilia (≥ 8.500 células/mcL, $p=0,007$), baixa na contagem de hemoglobina, INR baixo e valor elevado de fibrinogênio e d-dímero.

Palavra-chave: covid-19; biomarcadores; sobrevida

ABSTRACT

In December 2019, an epidemic of acute atypical pneumonia of unknown etiology revealed in China that not only collapsed that country's hospitals, but alarmed health authorities on all continents. The etiological agent was named SARS-CoV-2 causing COVID-19 (TO et al., 2021) (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GRMIHA, 2021). In this scenario, it is concrete to say that the scientific community is facing a virus that requires an influx of research, not only in the development of drug treatments, but also in predictive models based on the assessment of prognosis. The objective was to evaluate patient survival according to age, sex, hematological biomarkers (hemoglobin, total leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets) and coagulation (fibrinogen, D-dimer, INR) in a population of hospitalized unvaccinated Brazilians from Pernambuco. in the ICU of a public university hospital, Hospital das Clínicas, diagnosed with COVID-19 in a serious condition within the period from 03/22/2020 to 07/11/2020. This is a retrospective cohort study that included 101 patients who had critical Sars-CoV-2. The quantitative analyzes were demonstrated by medians and standard deviation, and the qualitative ones represented by frequencies and percentages, in addition to the Kaplan-Meier survival curves, all operations using the STATA V.14 software (StataCorp., USA). The results showed that the median age of the patients was 57 years. While the median of the deceased was 62 years old. It is possible to propose as risk factors for SARS-CoV-2: age (≥ 60 years, $p=0.006$), leukocytosis ($\geq 11,000$ cells/mcL, $p=0.003$), neutrophilia ($\geq 8,500$ cells/mcL, $p=0.007$), low hemoglobin count, low INR and high fibrinogen and d-dimer values.

Keyword: covid; biomarkers; survival

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 - Representação esquemática de três HCoVs, viz. SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, transmissão para humanos de morcegos por meio de hospedeiros intermediários.....	pág 16
Figura 02 - Estrutura típica de CoV (80-120 nm) exibindo as proteínas estruturais, ou seja, S, M, E e o RNA genômico empacotado dentro da partícula pela proteína N	pág 17
Figura 03 - Óbitos por COVID-19 por (a) causas respiratórias e (b) cardiovasculares.....	pág 20
Figura 04 - Casos de COVID-19 (a)confirmados e (b) fatais no estado de Pernambuco.....	pág 21
Figura 05 - Pesquisa por “(biomarkers) and (covid-19)” no pubmed.gov por ano de publicação.....	pág 24
Figura 06 - Patogênese de citocinas da doença de coronavírus.....	pág 25
Figura 07 - Esquema para a conversão da protrombina em trombina e polimerização do fibrinogênio para formar as fibras de fibrina.....	pág 28
Figura 08 - Hemostasia Secundária: Formação de fibrina.....	pág 29
Figura 09 - Fatores atuantes na diminuição da oxigenação tecidual.....	pág 29
Figura 10 - Migração dos leucócitos do sangue para o tecido inflamado.....	pág 30
Figura 11 - Movimento dos neutrófilos por diapedese pelos poros capilares e por quimiotaxia, pela área da lesão tecidual.....	pág 31
Figura 12 - Curvas de Kaplan-Meier para diferentes fatores prognósticos: (a) idade, (b) plaquetas, (c) neutrófilos, (d)leucócitos.....	pág 35

LISTAS DE TABELAS

Tabela 01 - Cenário das vacinas destinadas ao COVID-19.....	pág 18
Tabela 02 - Número de casos, óbitos, incidência e mortalidade por COVID-19 no Brasil e repartidos por região.....	pág 19
Tabela 03 - Panorama do estado de Pernambuco em termos de índices sociais.....	pág 22
Tabela 04 - Descobertas na literatura sobre biomarcadores para COVID-19....	pág 26
Tabela 05 - Faixa de Valores Laboratoriais de Normalidade: sangue, plasma, soro	pág 33
Tabela 06 - Fatores de risco relacionados aos óbitos e altas da UTI-COVID, Hospital das Clínicas/UFPE.....	pág 37
Tabela 07 - Análise univariada entre variável independente e dependente.....	pág 38

LISTAS DE ABREVIATURAS

ACE 2	Enzima conversora da angiotensina 2, no inglês, <i>angiotensin converting enzyme 2</i>
ALP	Fosfatase Alcalina
ATI	Agência Estadual de Tecnologia da Informação
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Médio
CNS	Centro Nacional de Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DHL	Desidrogenase Lática ou Lactato Desidrogenase (LD)
GGT	Gama-glutamil Transpeptidase
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDEB	Índice de Desenvolvimento da Educação Básica
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INR	Razão Normalizada Internacional (RNI), no inglês, International Normalized Ratio
KM	Kaplan-Meier
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NLR	Razão de Neutrófilos para Linfócitos

NtAb	Anticorpo neutralizante, no inglês neutralizing antibodies
PAMPs	Padrões Moleculares Associados ao Patógeno
PCR	Proteína C reativa
PNA	Peptídeo Natriurético Atrial
RPL	Relação Plaquetas Linfócitos
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase, no inglês, <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave, no inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SDRA	Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SEPLAG	Secretaria de Planejamento e Gestão
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TP	Tempo de Protrombina
TPO	Trombopoetina
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVO	15
1.1.1 Objetivo Geral	15
1.1.2 Objetivo Específico	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 SARS-CoV-2	16
2.2 PANORAMA BRASILEIRO	19
2.3 CARACTERIZAÇÃO DA EPIDEMIA DO SARS-COV-2	21
2.4 BIOMARCADORES EM ANÁLISES CLÍNICAS	24
2.4.1 Biomarcadores de Coagulação	27
2.4.1.1 Fibrinogênio	27
2.4.1.2 D-dímero	28
2.4.1.3 INR	28
2.4.2 Biomarcadores Hematológicos	29
2.4.2.1 Hemoglobina	29
2.4.2.2 Leucócitos Totais	30
2.4.2.3 Neutrófilos	31
2.4.2.4 Linfócitos	32
2.4.2.5 Plaquetas	32
3. METODOLOGIA	33
3.1 DESENHO DO ESTUDO	33
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	36
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	44
ANEXO	52
ANEXO A: COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	52

1.INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma epidemia de pneumonia atípica aguda de etiologia desconhecida revelada na China que não apenas colapsou os hospitais daquele país, como alarmou autoridades de saúde de todos os continentes. O agente etiológico foi denominado SARS-CoV-2 causador do COVID-19 (TO et al., 2021) (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). É concreto dizer que a comunidade científica está de frente a um vírus que requer um influxo de pesquisas, não somente, no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos, também em modelos embasados para avaliação do prognóstico do paciente.

Entende-se que a investigação em torno dos melhores indicadores laboratoriais e a busca pelos fatores de risco vem assumindo um papel ímpar nos bancos de dados acadêmicos por facilitar a assistência médica em tempos de pandemia. Por exemplo, Yang (2020) sugeriu que a Desidrogenase Láctica (DHL) seria o biomarcador mais indicado para avaliação prognóstica do novo coronavírus a partir de um estudo de caso-controle. Todavia, existe necessidade de considerar novos parâmetros biológicos e variáveis populacionais, para que as considerações acadêmicas não sejam descartadas por não pesar a heterogeneidade da população.

Determinados aspectos foram citados na literatura científica como fatores passíveis de serem utilizados como modelos de prognóstico. Exemplo, é o caso da elevação do dímero-D, uma descoberta apontada por AL-SAMKARI et al. (2020) e YOMAYUSA-GONZALEZ et al (2022) como fator preditivo de piora no quadro. Soma-se a tais informações, os postulados de SALINAS- ESCUDERO et al. (2020) que traz o sexo masculino e pacientes de idade avançada como aqueles que participam com uma tendência maior de quadros mais complicados. Ou ainda, ERGENÇ et al. (2021) que trouxe aumento no número de neutrófilos, PCR e NLR como biomarcadores significativos.

A problemática substancial desse estudo é cooperar com a validação de abordagens terapêuticas para COVID-19 no quesito de melhores indicadores clínicos para análise da progressão da doença. A partir de variáveis como: sexo, idade, marcadores biológicos de coagulação (fibrinogênio, D-dímero, INR,) e hematológicos (hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, plaquetas).

1.1 OBJETIVO

1.1.1 Objetivo Geral

- I. Avaliar a sobrevida de pacientes de acordo com idade, sexo, biomarcadores hematológicos (hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, plaquetas) e de coagulação (fibrinogênio, D-dímero, INR) em uma população de brasileiros pernambucanos não vacinados internados na UTI de um hospital universitário público, hospital das clínicas, diagnosticados com COVID-19 em estado grave dentro do período de 22/03/2020 a 11/07/2020.

1.1.2 Objetivo Específico

- I. Determinar se existe associação entre a sobrevida dos pacientes internados com as oscilações de resultados provenientes de marcadores biológicos de coagulação (fibrinogênio, D-dímero, INR), e marcadores hematológicos (hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos, plaquetas). Bem como, Investigar se existe associação com significância estatística entre sexo e idade com o desfecho clínico do paciente (óbito ou alta) com COVID-19 grave;
- II. Repassar as informações dos prontuários para planilhas de forma anônima e protegida contra violações (uso de senha);
- III. Demonstrar as análises quantitativas por medianas e desvio padrão, e as qualitativas por frequências e porcentagens.
- IV. Considerar como biomarcadores de prognóstico aqueles que na análise multivariada possuem variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20%. E como critério de permanência no modelo ajustado, aqueles com significância estatística de 10 %.

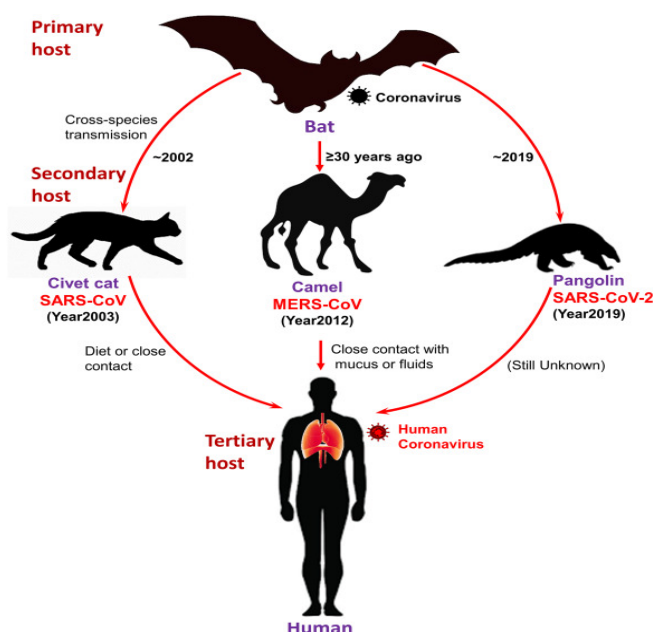
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SARS-CoV-2

O coronavírus não é de todo desconhecido na literatura científica, uma vez que, em 1937, o mesmo foi isolado em embriões de galinha. Todavia sua capacidade de mutação genética favorece o surgimento de variantes com diferentes estruturas biológicas e patogenicidade (YANG; RAO, 2021). Ainda assim, é preciso estabelecer o SARS-CoV-2 como um coronavírus humano (HCoVs) que surgiu recentemente, porém, que faz parte de um contexto de vírus já causadores de pneumonias fatais responsáveis por problemas na saúde pública em anos anteriores conforme demonstrado na Figura 01.

Exemplo, a síndrome respiratória aguda grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV) iniciado em 2002, na China, e a síndrome respiratória do Oriente Médio, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV), originada em 2012, na Arábia Saudita (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020).

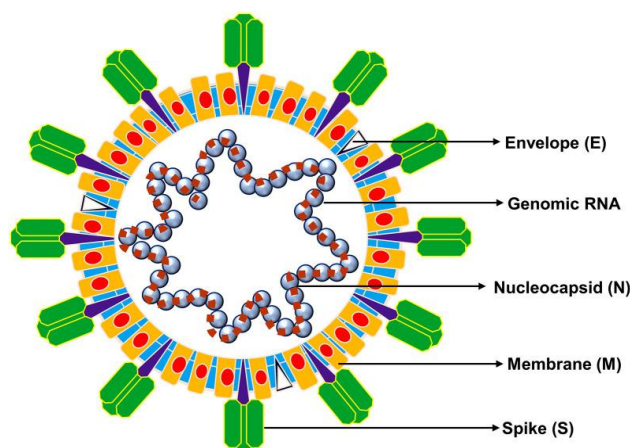
Figura 01 - Representação esquemática do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, transmissão para humanos de morcegos por meio de hospedeiros intermediários.



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020. **Tradução** <primary: primeiro, cross-species transmission: transmissão entre espécies, host: hospedeiro, secondary: segundo, civet cat: gato civeta, diet or close contact: dieta ou contato próximo, tertiary: terceiro, human: humano, still unknown: ainda desconhecido, bat: morcego, years ago: anos atrás, camel: camelo>

Quanto sua estrutura (Figura 02) pode-se dizer que o SARS-CoV-2 possui proteína nucleocapsídica (N) fosforilada com RNA genômico com o núcleo envolto por bicamadas de fosfolipídios mais proteínas spike (S) na superfície externa (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020). É importante estabelecer a glicoproteína spike como aquela que impulsiona a entrada do vírus no hospedeiro, e atualmente, se sabe que o receptor do hospedeiro é a enzima conversora da angiotensina 2, (ACE2) que pode ser encontrada em um grande número nas células epiteliais brônquicas ciliadas. Além do mais, é importante deixar claro que a capacidade viral de evasão e a capacidade de alterar as respostas imunes do hospedeiro lhe confere grande poder de disseminação e replicação (SANYAL,2020).

Figura 02 - Estrutura típica do SARS-CoV-2 exibindo as proteínas estruturais: S, M, E e o RNA genômico empacotado dentro da partícula pela proteína N.



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020. **Tradução** < envelope (E): envelope, genomic RNA: Genoma RNA, Nucleocapsid (N): nucleocapsídeo, membrane (M): membrana, spike (S): espícula >

Esses aspectos estruturais contribuem para maior dispersão confirmado pela presença do RNA viral de SARS-CoV-2 em diferentes amostras biológicas. Segundo achados de Peng et al (2020), foi possível determinar a presença viral em amostras de urina, sangue, swab anal e swab orofaríngeo. Quanto às suas manifestações clínicas, é seguro dizer que sua sintomatologia tende a ser altamente variada, entretanto possui febre e tosse como sintomas iniciais e mais corriqueiros. Contratempos como SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), lesão cardíaca aguda e múltiplas infecções secundárias foram observadas em pacientes em estágio avançado (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020) (MURALIDAR,2020).

As manifestações clínicas mais graves começaram a ser melhor controladas desde meados de dezembro de 2020, já que o mundo pôde começar a se proteger melhor contra o COVID-19 fruto da eficácia das vacinas com seus diferentes modos de ação conforme pode ser visto na tabela 01. É inestimável apontar como a vacinação contribuiu e continua a ajudar na luta contra o coronavírus. Afinal, os resultados apontam que a BNT162b2 consegue apresentar 95% de proteção contra COVID-19 a partir de indivíduos com 16 anos, além do mais, a ChAdOx1-S possui 70,4% de eficácia na prevenção de COVID-19 grave, enquanto que a Ad26.COV2.S é 66,3% eficaz na prevenção em pessoas que não possuem evidências de terem sido anteriormente infectadas (VITIELLO et al, 2021).

Tabela 01 - Cenário das vacinas destinadas ao COVID-19

Descrição	Vacina Candidata	Desenvolvedores
Vírus Inativado	CoronaVac; inactivated SARS-CoV-2 vaccine (vero cell)	Sinovac Research and Development Co., Ltd
Vetor Viral (Non-replicating)	ChAdOx1-S	AstraZeneca + University of Oxford
Vetor Viral (Non-replicating)	Sputnik V COVID-19 vaccine	Gamaleya Research Institute ; Health Ministry of the Russian Federation
Vetor Viral(Non-replicating)	Ad26.COV2.S	Janssen Pharmaceutical; Johnson & Johnson
Vacina baseada em RNA	BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), also known as "Comirnaty"	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma
Partícula semelhante a vírus	COVIFENZ; Coronavirus-Like Particle COVID-19 (CoVLP)	Medicago Inc.
Subunidade de proteína	SpFN (spike ferritin nanoparticle) uses spike proteins with a liposomal formulation QS21 (ALFQ) adjuvant.	Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)

Fonte: World Health Organization (WHO). Últ. atualização: 28/09/2022. Acesso dia: 10/08/2022. Disponível<<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>.

2.2 PANORAMA BRASILEIRO

Em 26 de fevereiro de 2020, o Brasil computou seu primeiro caso de coronavírus, e em 17 de março houve a primeira morte. Ao passo que, em 24 de abril do mesmo ano, já encontrava-se na posição 11^a quanto ao ranking de países afetados tanto pelo número de óbitos quanto pelos de casos confirmados (SOUZA et al., 2020) (FRANÇA et al., 2020). Atualmente, segundo informes com última atualização em 10 de agosto de 2022, o país conta com um total de 34.066.000 de casos confirmados e 680.531 de óbitos que foram dispersos pelo território de modo bastante heterogêneo em termos quantitativos como pode ser visto na tabela 02. (CORONAVÍRUS BRASIL, 2022).

Tabela 02 - Número de casos, óbitos, incidência e mortalidade por COVID-19 no Brasil, por região.

	Casos	Óbitos	Incidência/100 mil hab.	Mortalidade/100 mil hab.
Brasil	34.096.935	680.531	16225,3	324,0
Sul	7.230.737	107.612	24121,8	359,0
Centro-oeste	3.872.959	64.728	23764,8	397,2
Norte	2.719.524	50.671	14755,2	274,9
Nordeste	6.791.808	131.243	11900,5	230,0
Sudeste	13.481.907	326.532	15256,0	369,5

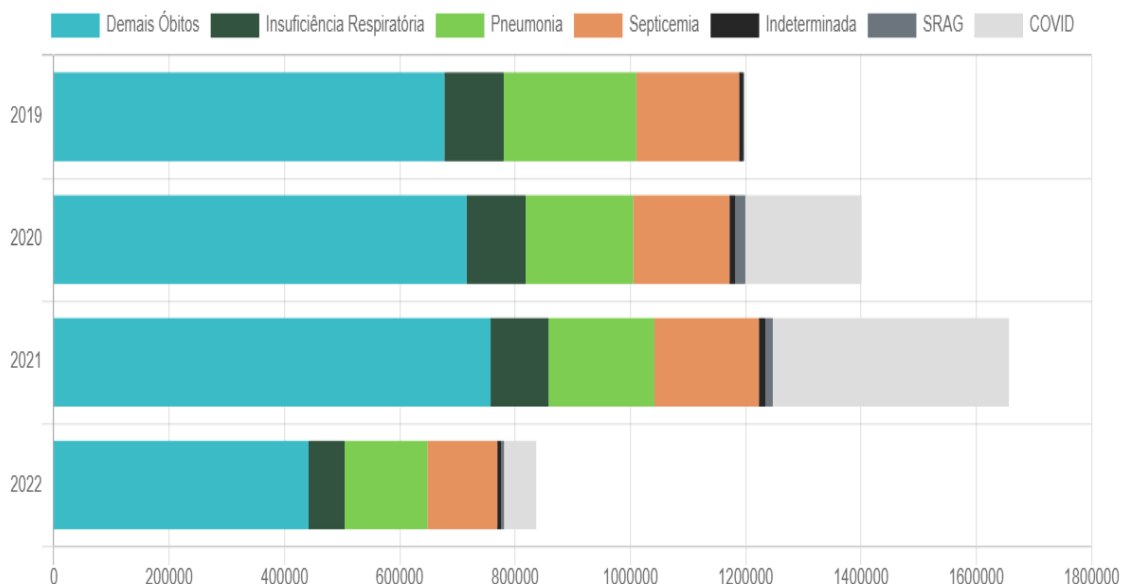
Fonte: Coronavírus Brasil. Últ. atualização: 10/08/2022 às 18h [ADAPTADO]

Acesso dia: 11/08/2022. Disponível em <<https://covid.saude.gov.br/>>

Os óbitos notificados relativos à situação do coronavírus ainda podem ser melhor esclarecidos em âmbito nacional quando são repartidos e compreendidos os aspectos que envolveram a natureza da morte. Esse conhecimento pode ser visualizado a partir de informações disponíveis no portal da transparência oriundos de dados de cartórios de registro civil baseados nas declarações de óbito culminando nas figuras 3a e 3b que tornam claro a relevância do sistema respiratório e cardiovascular no quadro clínico do coronavírus.

Figura 3 - Óbitos por COVID-19 por (a) causas respiratórias e (b) cardiovasculares

(a)



(b)

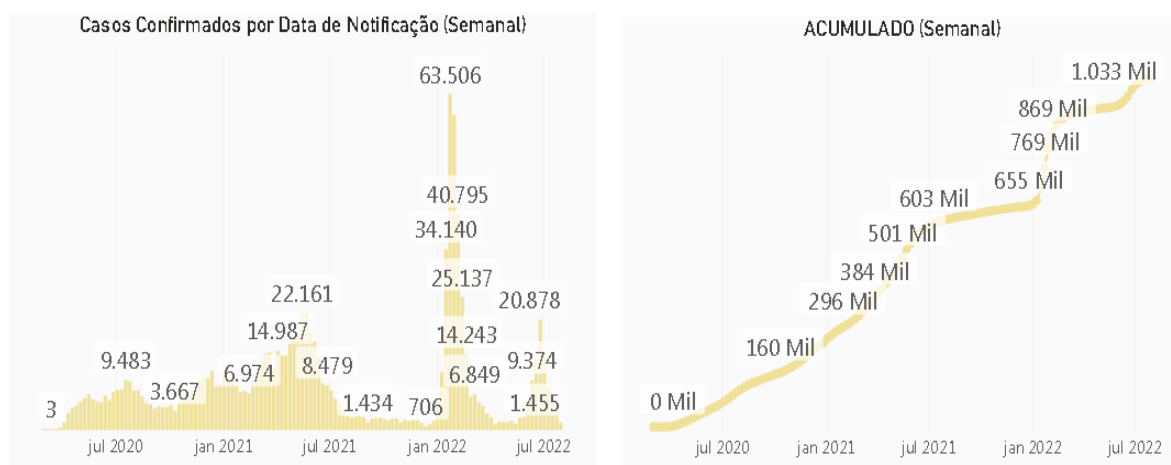


Fonte: Portal da Transparência: Painel Registral (Especial Covid-19). Últ. atualização: 11/08/2022 às 5:49. Apresentação dos óbitos por doenças respiratórias e cardiovasculares no período de 2019 até 2022 em todo o Brasil. Acesso dia: 11/08/2022. Disponível em <<https://transparencia.registrocivil.org.br/especial-covid>>

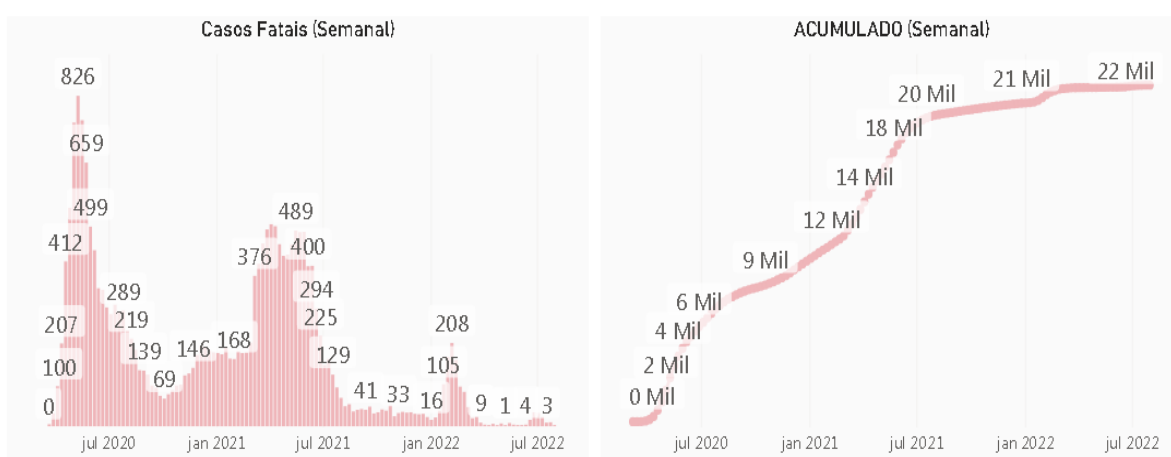
2.3 CARACTERIZAÇÃO DA EPIDEMIA DE SARS-COV-2

Segundo boletim da Secretaria de Planejamento e Gestão (SEPLAG), Secretaria Estadual de Saúde (SES) e Agência Estadual de Tecnologia da Informação (ATI) e elementos fornecidos por CIEVS/NUVRESP/SEVS/ Secretaria de Saúde de Pernambuco - SES/PE é possível saber que o estado possui acumulado 1.032.588 casos confirmados de coronavírus e um número de 22.062 de óbitos (últ. atualização 04/08/2022) conforme a figura 4a e 4b.

Figura 4 - Casos de COVID-19 (a) confirmados e (b) fatais do estado Pernambuco
(a)



(b)



Fonte: CIEVS/NUVRESP/SEVS/ Secretaria de Saúde de Pernambuco - SES/PE. Últ. atualização: 04/08/2022. Acesso dia: 10/08/2022. Disponível em <<https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona.html>>

É relevante não apenas considerar os indicadores clínicos que podem servir como modelo de prognóstico da doença, mas sim debruçar-se sobre condições multifatoriais que chegam a incluir os aspectos socioeconômicos no que diz respeito ao local oriundo da tomada de dados, que no caso é o estado de Pernambuco.

Tabela 03 - Panorama do estado de Pernambuco em termos de índices sociais

Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) [2010]	0,673
Índice de Gini [2020]	0,536
Rendimento nominal mensal domiciliar per capita [2021]	R\$ 829,00
População Estimada [2021]	9.674.793 pessoas
Despesa Per Capita Com Saúde [2017-2018]	R\$ 100,62
Pessoas Com Posse De Plano De Saúde [2017-2018]	17%
Pessoas Com Diagnóstico De Doenças Crônicas Ou De Longa Duração [2019]	36,3%
Taxa de Mortalidade Infantil [2020]	11,62
Densidade demográfica [2010]	89,62 hab/km ²

Fonte: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - PNUD (2010), IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2020, Síntese de Indicadores Sociais (2020), IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua (2021), IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da população residente com data de referência 1o de julho de 2021 (2021), IBGE, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018 (2018). IBGE, Pesquisa De Orçamentos Familiares 2017-2018 (2018), IBGE, Diretoria De Pesquisas, Coordenação De Trabalho E Rendimento, Pesquisa Nacional De Saúde (2019), Ministério da Saúde, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS (2020), IBGE, Censo Demográfico 2010, Área territorial brasileira. Rio de Janeiro: IBGE (2011).

A análise dos números e taxas expressas na tabela 03 embasam a noção de que grande parte da população é colocada em uma situação séria de vulnerabilidade quanto à letalidade do coronavírus. O IBGE (2010), em seu último censo, trouxe que de um total de 7.373.671 pessoas de 10 anos ou mais, apenas 1.908.445 frequentavam a escola. Ainda mais desconfortante é o Índice Gini de 0,536 e o IDH de 0,673 que torna o estado um dos mais desiguais do país quanto à concentração de renda e péssimas condições humanas. Essa fragilidade é representada pelo fato de que entre 2019 a 2021, Pernambuco foi a federação que expressou maior aumento de pobres, com 8,14% e ocupa 4º lugar quando o assunto é a maior proporção de pobres em meados de 2021 (NERI, 2022).

Pobres segundo conceito de renda per capita efetiva seria quando todas as fontes somados fornecesse um valor de R\$ 497 mensais considerando os preços do quarto trimestre de 2021 que corresponde a linha internacional de U\$S 5,50 dia ajustada por Paridade de Poder de Compra (PPC) que é a linha mais alta usada na prática no Brasil (NERI, 2022, p.7).

Demonstrou interesse em considerar o aspecto espacial como um fator explicativo importante na dinâmica do Sars-CoV-2 como é o caso de QUININO et al (2021) que sondou a incidência dos casos com a área territorial da região metropolitana de Recife, capital de Pernambuco. A análise da autoassociação espacial arrematou que tal conhecimento epidemiológico, como a alta densidade populacional e más condições de vida como situações favoráveis de perpetuação do coronavírus. De maneira similar DA SILVA CAVALCANTI (2021) teceu elucidações sobre como a realidade social vivenciada no estado Rio Grande do Norte poderia fornecer determinantes para a sobrevivência de um paciente contaminado pela COVID-19 por meio de curvas de sobrevivência.

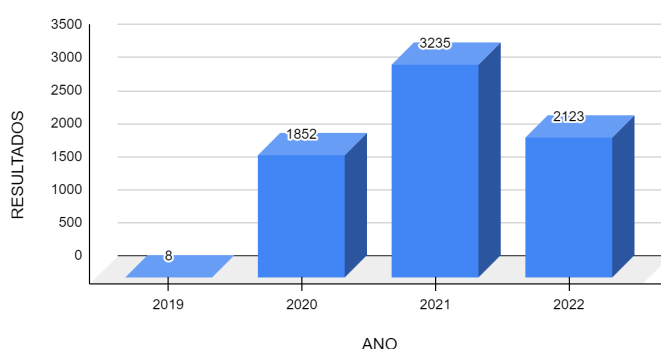
A relevância em torno de tais números é capacidade dos mesmos de trazer consigo perspectivas de como Pernambuco apresenta desfalques em setores como saúde. É o caso do fato que 63% dos pernambucanos encaram que possuem restrição de acesso à saúde seja quanto aos medicamentos (23,9%) ou por questões nos serviços de saúde (39,1%) (IBGE, 2017-2018).

A educação também é um setor que sai prejudicada, uma vez que comparando aos outros estados, Pernambuco está apenas a 7 posições do último lugar quando trata-se dos anos iniciais do ensino fundamental com um valor de IDEB (Índice de Desenvolvimento da Educação Básica) de 5,1 [Rede pública] (INEP, 2019). Essas frestas oferecem obstáculos para a utilização da assistência médica e fomentam a incompreensão por parte da população do conhecimento necessário para compreender as medidas de intervenção que impedem a propagação viral, como, a necessidade do uso de máscaras, utilização do álcool em gel ou ainda a higienização das mãos.

2.4 BIOMARCADORES EM ANÁLISES CLÍNICAS

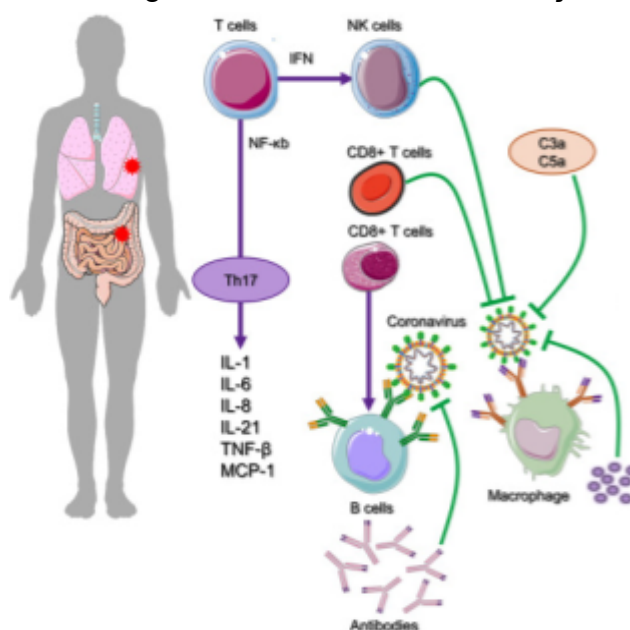
O interesse no estudo de biomarcadores, tendo em vista, a possível utilização dos resultados laboratoriais como indicadores da situação clínica do paciente é uma temática expressiva. A título de exemplo, há o pubmed.gov (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) com apenas 8 resultados em 2019 quando os termos eram “(biomarkers) and (covid-19)”, ao passo que, no ano de 2022 o número de estudos subiu para 2.123 com consulta feita no dia 03 de outubro de 2022 às 14h. Os números em detalhes podem ser visualizados na figura 05.

Figura 05 - Pesquisa por “(biomarkers) and (covid-19)” no pubmed.gov por ano de publicação



Fonte: Pubmed.gov. Acesso em 03 de outubro de 2022 às 14h. [ADAPTADO]. Disponível em <[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(biomarkers\)%20AND%20\(covid-19\)&filter=years.2019-2022&timeline=expanded](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(biomarkers)%20AND%20(covid-19)&filter=years.2019-2022&timeline=expanded)>

Figura 06 - Patogênese de citocinas da doença de coronavírus



Fonte: KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020. **Tradução** < cells: células, antibodies: anticorpos, macrophage: macrófagos >

A literatura mostra interesse em discorrer sobre métodos de prognóstico significativos para o coronavírus abordando sobre diferentes biomarcadores, como aqueles que servem para: coagulação, dano celular/tecidual, inflamatórios, hepáticos, renais, hematológicas, pressão osmótica e equilíbrio hídrico (figura 06) (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG., 2020).

A partir do momento em que macrófagos ou neutrófilos como células possuidoras de receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs) reconhecem os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) atualmente creditado para os HCoV como sendo o reconhecimento do dsRNA, produto da transcrição do genoma viral, ocorre o estímulo para produção de interferons (IFNs) tipo I e promoção do fator de transcrição fator nuclear-kB (NF-kB). Sendo que informações recentes postulam que o vírus tem a capacidade de suprimir e neutralizar a indução de IFN . A presença do vírus também tem a capacidade de estimular a resposta por células B com produção de anticorpos contra o Sars e as células T, que têm a função de matar as células contaminadas pelo vírus pelas natural killers (NK) e produzir células pró-inflamatórias representadas também na figura 06, como é o caso das interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF).

Nesse ínterim, diante da presença de anticorpos o sistema complemento também é incluído na patogênese do Sars-CoV-2 fazendo com que existe um grande ciclo de retroalimentação desmedido do sistema imunológico ao tratar do vírus no novo coronavírus (AL-SAMKARI et al., 2020), (VELAVAN et al., 2021), OTAL; (AVCIOGLU; HAYDAR, 2022), (URBANO; COSTA; GERALDES, 2022), (YOMAYUSA-GONZALEZ et al., 2022), (AHMED et al., 2021), (ERGENÇ et al., 2021), (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG et al., 2020), (LI et al., 2020), (CATTELAN et al., 2020), (SALINAS- ESCUDERO et al., 2020), (LU et al., 2021).

Os principais postulados dentre as referências utilizadas na monografia encontram-se ilustrados na tabela 04 juntamente com informações referenciadas juntamente com o quantitativo da população estudada, assim como, o tipo de metodologia empregada nos respectivos ensaios e por fim as descobertas no qual os estudos trazem como resultados relevantes para a avaliação prognóstica do paciente com o novo coronavírus.

Tabela 04 - Descobertas na literatura sobre biomarcadores para COVID-19

Referência	Ensaio	n°	Descobertas
AL-SAMKARI et al., 2020.	Coorte Retrospectivo	400	Elevações no dímero D, PCR, VHS, ferritina, procalcitonina e troponina cardíaca de alta sensibilidade foram preditivas de doença crítica, concomitante a elevações no PT, PTT ativado, fibrinogênio já seriam preditivos de morte.
VELAVAN et al., 2021.	Longitudinal	186	Os níveis de DHL foram significativamente maiores em pacientes hospitalizados com doença mais grave do que em pacientes ambulatoriais com doença leve, com níveis diminuindo ao longo de semanas em pacientes hospitalizados.
OTAL; AVCIOGLU; HAYDAR, 2022.	Prospectivo	182	A hipoalbuminemia foi importante para o prognóstico, os níveis de PCR e as relações NLR foram elevados e os valores de leucócitos não foram significativos em casos de mortalidade entre indivíduos com pneumonia por COVID-19.
URBANO; COSTA; GERALDES, 2022	Observacional	274	Os eritrócitos, hemoglobina e volume globular médio tendem a diminuir. A LDH na admissão foi significativamente maior. Enquanto que a idade, sexo, plaquetas, contagem de linfócitos, contagem de neutrófilos, proporção de neutrófilos/linfócitos, eritrócitos e CHCM estão independentemente associados à mortalidade.
YOMAYUSA-GONZALEZ et al., 2022	Observacional Retrospectivo	44	Os biomarcadores associados ao risco de mortalidade incluíram troponina superior a 14 ng/L e D-dímero superior a 1000 ng/ml.
AHMED et al., 2021	Transversal	211	Os níveis de PCR, dímero D e calprotectina fecal correlacionaram-se positivamente com a gravidade da doença.

ERGENÇ et al., 2021	Observacional Retrospectivo	635	A idade foi diferente entre os grupos sobrevivente e morto. Além disso, os valores de neutrófilos, PCR e NLR foram maiores no grupo morto. A relação RPL foi ligeiramente maior no grupo morto, mas com diferença não significativa. Além disso, a PCR pode ser usada como biomarcador independente para prever a morte, independentemente do sexo e idade.
LI et al., 2020	Caso - controle	326	Na admissão, o dímero D e a PCR estavam elevados acima da faixa normal, tanto em casos críticos leves-comuns quanto graves. Os 5 principais parâmetros foram LDH, procalcitonina, NT-proBNP, mioglobina e D-dímero. Comparando entre o estágio leve e o estágio grave, o LDH apresentou melhores resultados.
CATTELAN et al., 2020	Observacional retrospectivo	303	Os pacientes transferidos para a UTI apresentaram contagem de neutrófilos, aspartato-transaminase e PCR significativamente maiores.
SALINAS-ESCUADERO et al., 2020	Coorte retrospectivo	16.752	Sexo masculino, idade avançada, doença renal crônica, pneumonia, internação, internação na UTI e intubação foram fatores independentes que aumentaram o risco de morte.
GOZALBO-ROVIRA et al., 2020	Observacional retrospectivo	93	Os dados apresentados não são representativos o suficiente para uma associação entre níveis de anticorpos neutralizantes (NtAb) com gravidade da COVID-19.
LU et al., 2021	Coorte	239	Os pacientes com comorbidades, linfopenia, plaquetopenia, alto nível PCR e disfunção renal podem apresentar maior risco de óbito.

Fonte: AL-SAMKARI et al., 2020. VELAVAN et al., 2021. OTAL; AVCIOGLU; HAYDAR, 2022. URBANO; COSTA; GERALDES, 2022 YOMAYUSA-GONZALEZ et al., 2022 AHMED et al., 2021 ERGENÇ et al., 2021 LI et al., 2020 CATTELAN et al., 2020 SALINAS- ESCUDERO et al., 2020 GOZALBO- ROVIRA et al., 2020 LU et al., 2021 [ADAPTADO]

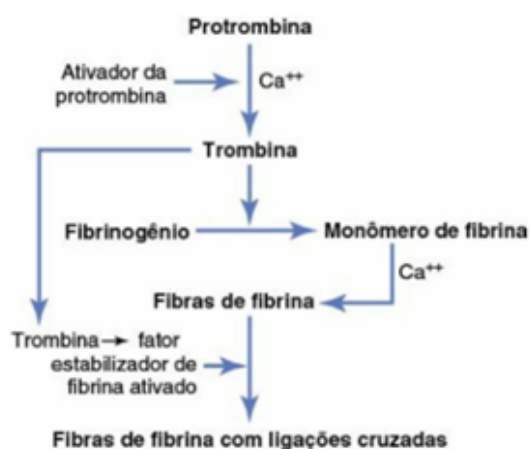
2.4.1 Biomarcadores de Coagulação

A patogênese da COVID-19 envolve um quadro clínico de hiper-inflamação, tempestades de citocinas, vasculopatias e coagulopatias intravasculares disseminadas (CIVD) e Sepses que afetam a hemostasia (KIRTIPAL; BHARADWAJ; KANG, 2020) (MURALIDAR, 2020) (CAIXETA; LOPES, 2022). A partir de biomarcadores, como: fibrinogênio, D-dímero e INR é possível estabelecer o potencial tromboembólico sendo um indicativo de gravidade.

2.4.1.1 Fibrinogênio

O fibrinogênio é o responsável pela agregação plaquetária na hemostasia. Trata-se de um biomarcador sugestivo de lesão, infecção ou inflamação. O fibrinogênio é oriundo dos hepatócitos sob o estímulo de citocinas, como a IL-6, sua polimerização encontra-se representada na figura 08. Essa fibrina insolúvel colabora para fibrose pulmonar, ou seja, uma condição que eleva os níveis de citocinas pró-inflamatórias, resultando numa imunodesregulação (CAIXETA; LOPES, 2022).

Figura 07 - Esquema para a conversão da protrombina em trombina e polimerização do fibrinogênio para formar as fibras de fibrina.



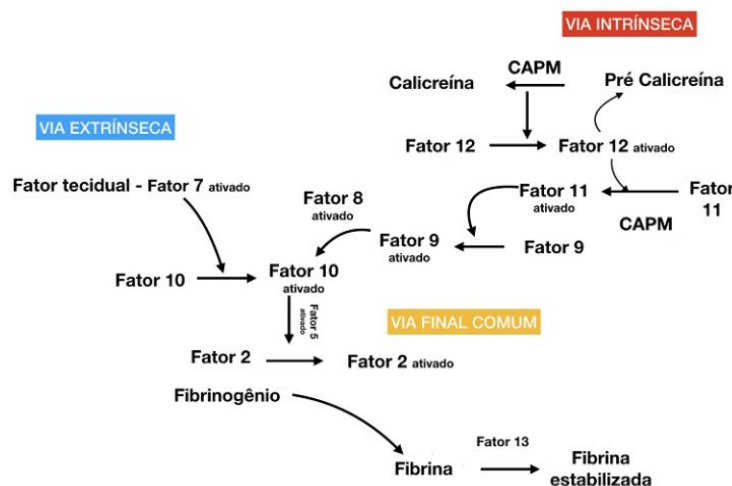
Fonte: GUYTON, A.C. e Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

2.4.1.2 D-dímero

O dímero D (DD) é fruto do processo de fibrinólise, gerado através da produção de coágulos, seguido da ativação da enzima plasmina, e degradação da fibrina tendo como fruto os dois fragmentos D da fibrina. A questão é que as infecções virais possuem a tendência de gerar uma ativação excessiva da cascata de coagulação, assim o Dímero D se eleva, aumentando a produção de trombina e consequentes problemas na coagulação pelo desequilíbrio entre os processos pró e anticoagulantes (OLIVEIRA, et al., 2022). Conforme AL-SAMKARI et al. (2020) a partir de um coorte retrospectivo com um total de 400 pacientes foi estimado que elevações no dímero D poderiam ser utilizadas como preditivo de morte para o novo coronavírus.

2.4.1.3 INR

Conforme o Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (2016), a relação normatizada internacional (RNI) consegue fornecer valores padronizados de tempo de protrombina (TP) que oferece a avaliação da via extrínseca, pelos fatores VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogênio (figura 08). A importância do TP é a sua capacidade de indicar se o paciente está com o processo de coagulação ativado favorecendo um consumo em massa de fatores de coagulação, o que explica um TP prolongado (RIBEIRO, 2022).

Figura 08 - Hemostasia Secundária: Formação de fibrina

Fonte: HAMDAN, Maiana. Fatores de coagulação: o que devo saber para a prática clínica? site: medway. <Disponível: <https://www.medway.com.br/conteudos/fatores-de-coagulacao-o-que-preciso-saber-para-a-pratica-clinica/>> Acesso em 25 de outubro de 2022.

2.4.2 Biomarcadores Hematológicos

Os pacientes do SARS-CoV-2 tendem a apresentar alterações hematológicas que podem servir de prognóstico ao decorrer da clínica. A redução de hemoglobina, leucopenia ou leucocitose, linfopenia e neutrofilia são indicadores relatados na literatura científica (URBANO; COSTA; GERALDES, 2022) (CAIXETA; LOPES, 2022) (CABRERA; FRIZZO, 2021).

2.4.2.1 Hemoglobina

Trata-se de uma proteína com grupos denominados “heme” capazes de realizarem uma ligação temporária com a molécula de oxigênio. A essa conjuntura, uma diminuição nas hemoglobinas sinaliza que o paciente terá a saturação de oxigênio afetada como representada na figura 09 (CAIXETA; LOPES, 2022).

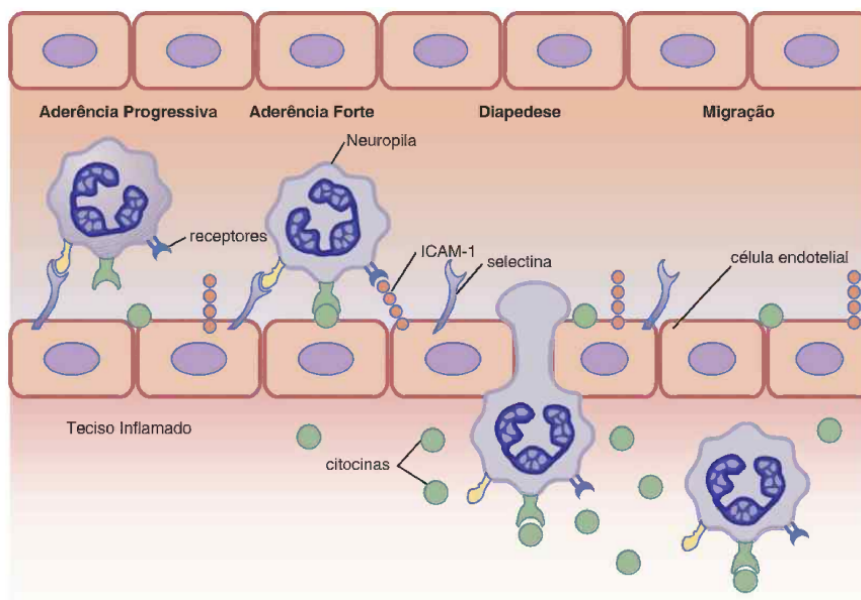
Figura 09 - Fatores atuante na diminuição da oxigenação tecidual

Fonte: GUYTON, A.C. e Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

2.4.2.2 Leucócitos Totais

Os resultados dos exames laboratoriais gerais da infecção por SARS-CoV-2 tendem a variar entre leucocitose a leucopenia (CABRERA; FRIZZO, 2021) (URBANO; COSTA; GERALDES, 2022). A contagem de leucócitos de pacientes com doença grave tendem a apresentar um aumento menor que aqueles que foram a óbito. É importante frisar a atração dos leucócitos por tecidos inflamados, representado na figura 10, e o processo em torno do coronavírus com suas citocinas e quimiocinas podem propiciar um quadro de inflamação abrangente. Esse crescimento normalmente foi acompanhado pelo aumento de neutrófilos, enquanto há um declínio de linfócitos, monócitos e eosinófilos (CABRERA; FRIZZO, 2021).

Figura 10 - Migração dos leucócitos do sangue para o tecido inflamado

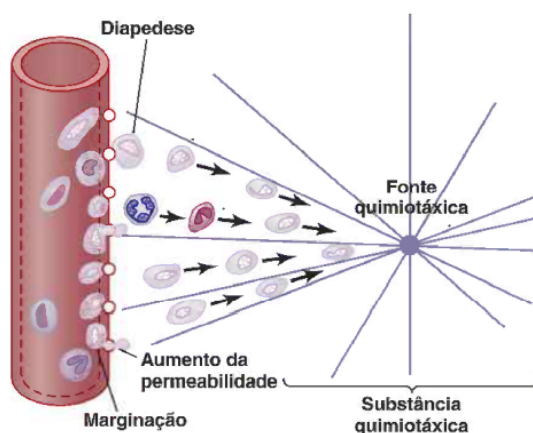


Fonte: GUYTON, A.C. e Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

2.4.2.3 Neutrófilos

É interessante levantar que, embora os neutrófilos sejam reconhecidos como germicida contra bactérias, seu papel em infecções virais não deve ser desprezado. Afinal a capacidade dos neutrófilos servirem de sinalizadores da ocorrência de uma infecção aguda é algo favorável no acompanhamento da evolução da doença como representado na figura 11 (CAIXETA; LOPES, 2022).

Figura 11 - Movimento dos neutrófilos por diapedese pelos poros capilares e por quimiotaxia, pela área da lesão tecidual



Fonte: GUYTON, A.C. e Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

2.4.2.4 Linfócitos

Os linfócitos são capazes de representar um marcador precoce de estresse fisiológico e inflamação sistêmica. Quando trazido para o contexto do SARS-CoV-2 sabe-se que os linfócitos expressam o receptor ECA-2 que é o receptor do hospedeiro para o vírus. Dessa maneira, a contagem de tal célula estabelece uma relação direta com o nível de contaminação. Por outro lado, outro ponto a ser levantado é que pacientes com coronavírus podem apresentar alterações no distúrbios na coagulação, por exemplo, uma trombocitose. Sendo que, essa alta na quantidade de plaquetas é acompanhada da liberação de fator 4 plaquetário que induz a formação de linfócitos. Ou seja, tanto uma situação de linfocitose quanto linfopenia podem ser consideradas indicadores significativos de admissão precoce na UTI (CAIXETA; LOPES, 2022).

2.4.2.5 Plaquetas

As plaquetas são por definição derivados de megacariócitos que possuem ação tanto na hemostasia primária quanto na secundária servindo como importante marcador de hipercoagulabilidade do paciente, fato já descrito como comum na COVID-19. Além do mais, a contagem plaquetária também serve para dimensionar a tempestade de citocinas, visto que IL-6 promove a geração de megacariócitos ao estimular o aumento da trombopoetina (TPO) (URBANO; COSTA; GERALDES, 2022).

3. METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que abrangeu 101 pacientes positivos para Sars-CoV-2, testados através de RT-PCR em tempo real (qPCR) que apresentaram estado crítico da doença, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) entre as datas de 22/03/2020 a 11/07/2020 no qual foram retirados dos prontuários os resultados do exames e digitados e repassados para uma planilha de forma anônima e protegida contra violações (uso de senha).

Os pacientes internados na UTI que desenvolveram COVID-19 grave incluídos no estudo precisavam preencher algum dos critérios: (a) falta de ar, $RR \geq 30/\text{min}$; (b) saturação de oxigênio na ponta do dedo $\leq 93\%$ em repouso; (c) pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2)/concentração de oxigênio (FiO_2) $\leq 300 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0,133 \text{ kPa}$; áreas com altitudes elevadas, acima de 1000 m, foram corrigidas para PaO_2/FiO_2 pela fórmula: PaO_2/FiO_2 [pressão atmosférica (mmHg)/760]); (d) imagem pulmonar mostrando progressão significativa $> 50\%$ em 24-48 horas; (e) necessidade de ventilação mecânica; (f) choque; (g) complicação com falência de outros órgãos. (LU, Wen et al., 2021, p.2)

As variáveis dependentes referem-se às duas possibilidades abrangidas pelo estudo que são: alta da UTI, sendo o paciente encaminhado para a enfermaria do hospital ou o óbito do mesmo no período de internação na UTI. Enquanto, as variáveis independentes foram: sexo, idade, dosagem de hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos absolutos, linfócitos absolutos, plaquetas, INR, dosagem de fibrinogênio, D-dímero. No qual os valores de referência encontram-se representados na tabela 05.

Tabela 05 - Faixa de Valores Laboratoriais de Normalidade: sangue, plasma, soro

Exame	Amostra	Unidades Convencionais	Unidades do Sistema Internacional
Fibrinogênio	Plasma	150–350 mg/dL	1,5–3,5 g/L
Dímero d	Plasma	≤ 300 ng/mL	≤ 300 mcg/L
INR Anticoagulação Convencional Coagulação Intensiva	Plasma	0,8–1,2 2–3 2,5–3,5	– – –
Plaquetas	Sangue	150–350 x 10 ³ /mcL	150–350 x 10 ⁹ /L
Hemoglobina Mulheres Homens	Sangue	12–16 g/dL 14–17 g/dL	120–160 g/dL 140–170 g/dL
Leucócitos Totais	Sangue	4,5–11 x 10 ³ células/mcL	4,5–11 x 10 ⁹ células/L
Neutrófilos Segmentado Bastões	Sangue	2,6–8,5 x 10 ³ células/mcL 0–1,2 x 10 ³ células/mcL	2,6–8,5 x 10 ⁹ células/L 0–1,2 x 10 ⁹ células/L
Linfócitos	Sangue	0,77–4,5 x 10 ³ células/mcL	0,77–4,5 x 10 ⁹ células/L

Fonte: © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA e suas afiliadas. Todos os direitos reservados

3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises quantitativas foram demonstradas por medianas e desvio padrão, e as qualitativas representadas por frequências e porcentagens. Precisamente foram feitas análises descritivas de todas as variáveis. As análises foram realizadas utilizando-se o software STATA V.14 (StataCorp., USA). A análise de sobrevivência foi realizada através da estimativa da probabilidade de sobrevida, cujo desfecho final foi óbito. Na análise multivariada foi aplicada regressão logística para ajuste da medida de associação considerando uma modelagem do tipo Stepwise Forward, sendo elegíveis para o modelo, as variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20%. Como critério de permanência no modelo ajustado, foi considerada significância estatística de 10 %.

Para avaliação da sobrevida e perfil de mortalidade, uma análise descritiva das características dos pacientes graves do novo coronavírus foi realizada analisando o perfil de idade, leucócitos, neutrófilos e plaquetas relacionando essas características ao momento do óbito. Foi descrita a distribuição por causa de óbito, sendo apresentada a distribuição de frequência absoluta e percentual das variáveis, e por consequência a relação dessas variáveis com a causa de óbito, assim como apresentadas a mediana e intervalo interquartilico da idade.

A probabilidade de sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, e representada pela curva de sobrevida cumulativa. Foram comparadas as funções de sobrevida e as variáveis oriundas dos resultados dos biomarcadores hematológicos por meio do teste de Log-Rank. O hazard ratio (HR) foi a medida de associação adotada para o estudo e estimada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (regressão de Cox). O teste de proporcionalidade realizado foi o do resíduo de Schoenfeld, sendo observado proporcionalidade nas associações realizadas, atendendo o pressuposto do modelo.

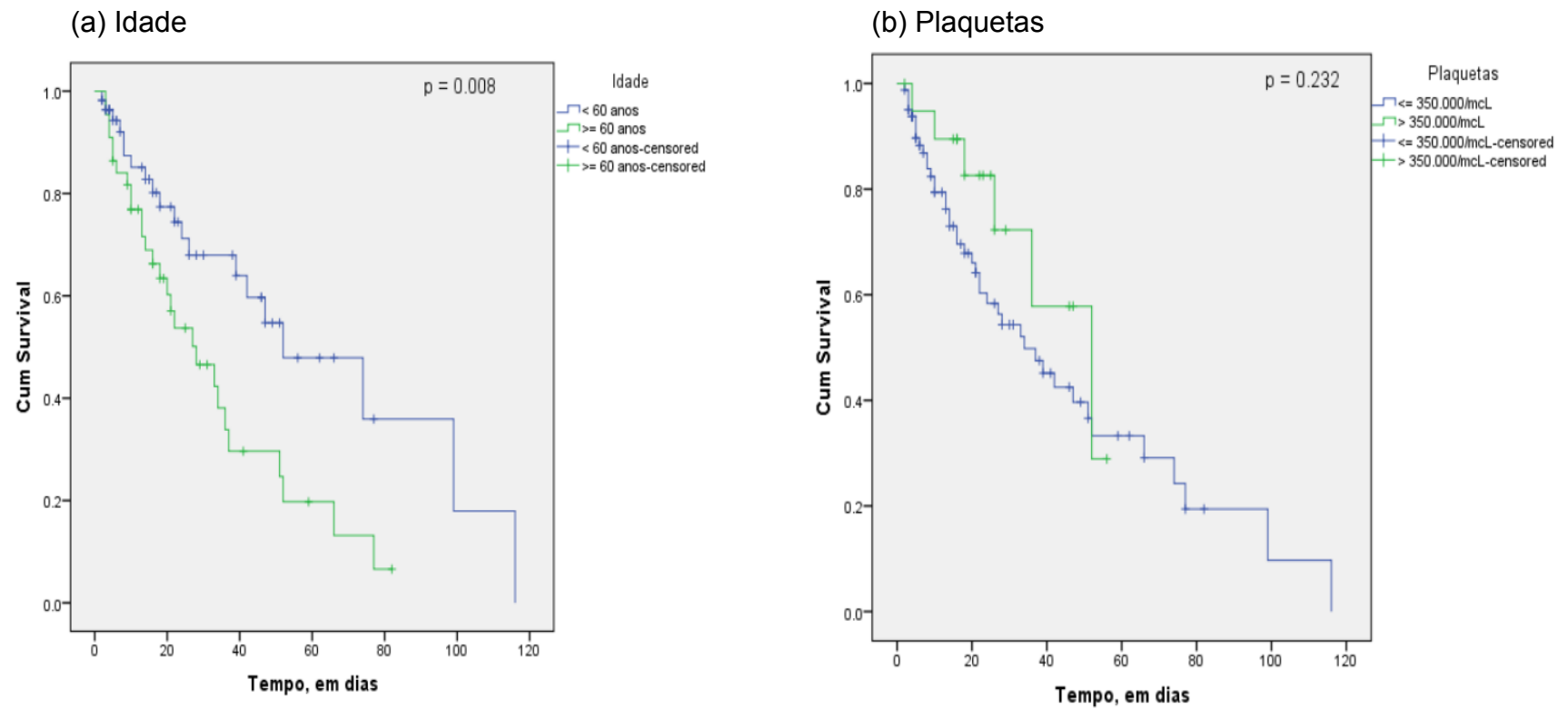
O conjunto mínimo de informações para construir a curva inclui o tempo relativo à entrada do sujeito no ensaio que refere-se à sua entrada na UTI até o evento de interesse (óbito) e a variável binária que indica o estado do paciente naquele ponto no tempo. Esse tempo que vai da entrada do sujeito no estudo até o óbito corresponde ao tempo serial. A projeção dos resultados envolve o eixo y, que indica a sobrevida, enquanto o eixo x, a tendência temporal em dias. Assim, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier permite que os intervalos de tempo sejam ditados pela ocorrência do evento de interesse (D'ARRIGO, 2021) (TAPNIKAR, PATIL, NYSE; 2021) (RICH et al, 2010).

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

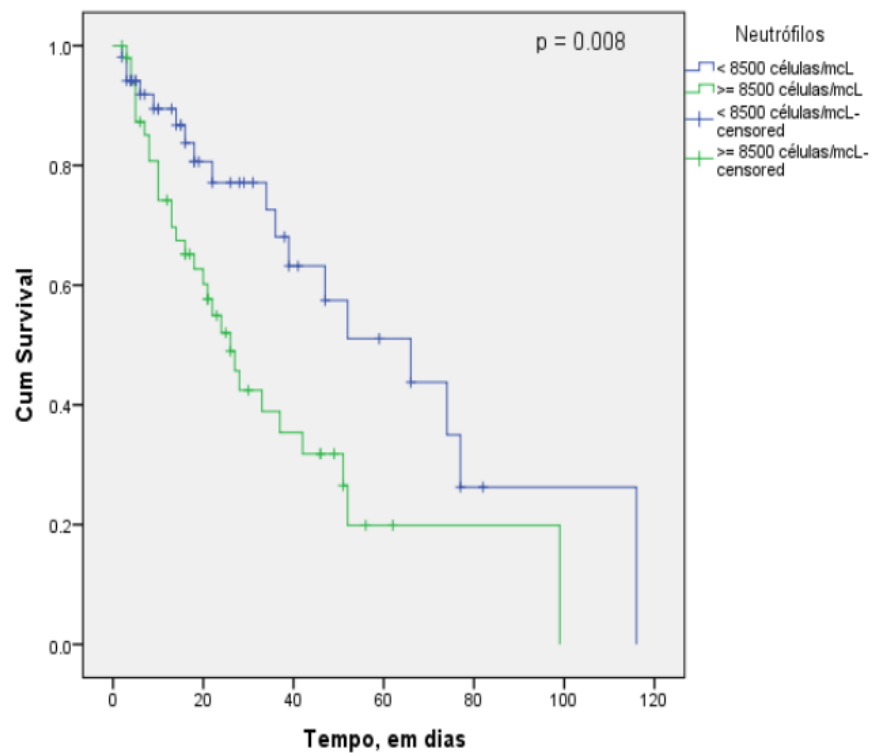
A pesquisa compromete-se a possuir aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de tal modo que os resultados, deliberações e conclusões do presente trabalho respeitem os princípios confinados nas resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e o seguimento dos preceitos estipulados pela Declaração de Helsinque. (CAAE: 42806920.0.0000.8807 / nº do Parecer: 4.579.183).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 12 - Curvas de Kaplan-Meier para diferentes fatores prognósticos: (a) idade, (b) plaquetas, (c) neutrófilos, (d) leucócitos



(c) Neutrófilos



(d) leucócitos

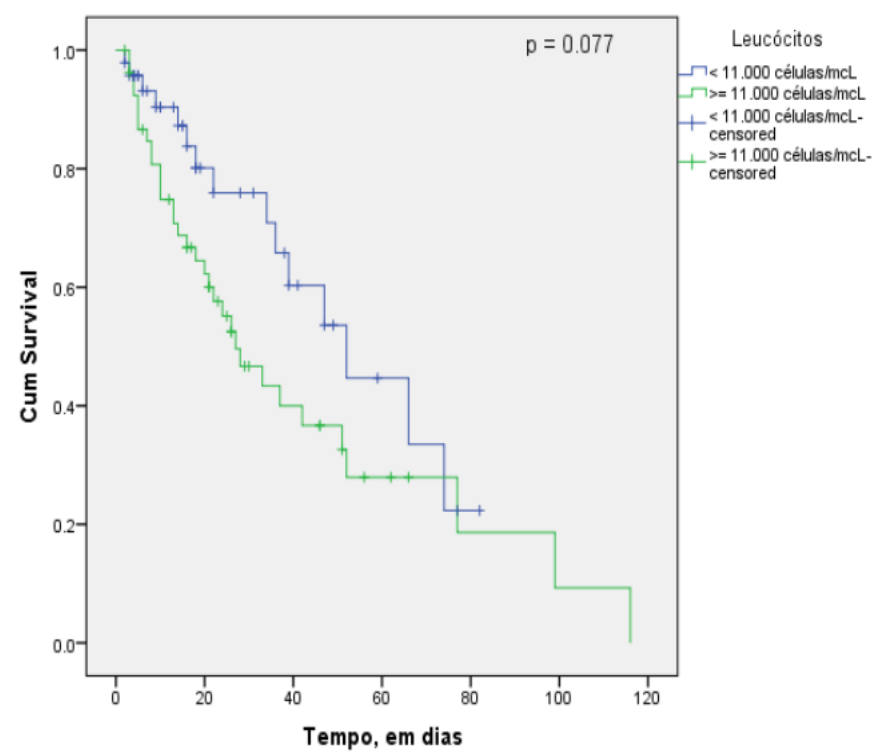


Tabela 06 - Fatores de risco relacionados ao óbito e alta da UTI-COVID, Hospital das Clínicas/UFPE

Variáveis	Alta (n = 53)		Óbito (n = 48)		Total (101)		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	24	45,3%	24	50,0%	48	47,5%	0.635**
Feminino	29	54,7%	24	50,0%	53	52,5%	
Idade - mediana (Q1; Q3)	53.0 (42.5; 60.8)		62.0 (44.5; 71.5)		57.0 (44.0; 66.8)		0.013***
< 60 anos	36	69,2%	20	41,7%	56	56,0%	
≥ 60 anos	16	30,8%	28	58,3%	44	44,0%	0.006**
Índices hematológicos e coagulação*							
Hemoglobina (g/dL)	10.7 (9.3; 12.4)		9.1 (8.1; 10.6)		9.6 (8.5; 11.8)		< 0.001***
Leucócitos totais (células/mcL)	10565 (6997.5; 12687.5)		13752.5 (9162.5; 17857.5)		11310.0 (7735.0; 14987.5)		0.001***
Neutrófilos (células/mcL)	7255.0 (4850.0; 9467.5)		11000.0 (6617.5; 13875.0)		8110.0 (5750.0; 11282.5)		< 0.001***
Linfócitos (células/mcL)	1340.0 (847.5; 1775.0)		764.5 (592.5; 1056.3)		1000.0 (640.0; 1487.5)		< 0.001***
Plaquetas (mcL)	290500 (205500; 357500)		220500 (128875; 276875)		249500 (150250; 340000)		0.002***
INR	1.11 (1.07; 1.16)		1.20 (1.12; 1.33)		1.14 (1.08; 1.23)		< 0.001***
Fibrinogênio (mg/dL)	663.0 (555.8; 747.8)		654.3 (469.6; 777.3)		663.0 (536.8; 751.0)		0.850***
D-dímero (ng/dL)	2295.0 (1340.0; 3363.5)		2890.0 (1892.3; 4190.0)		2390 (1730; 3610)		0.247***
* Resultados apresentados sob a forma de mediana (Q1; Q3)							
** Teste Qui-Quadrado (ou teste exato de Fisher, quando necessário)							
*** Teste de Mann-Whitney para amostras independentes							

As variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20% foram elegíveis para o modelo. Como critério de permanência no modelo ajustado, foi considerada significância estatística de 10 %. **Fonte:** O autor (2022)

Tabela 07 - Análise univariada entre variável independente e dependente

Variáveis	Alta		Óbito		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Idade							
< 60 anos	36	69,2	20	41,7	56	56,0	
>= 60 anos	16	30,8	28	58,3	44	44,0	0,006
Leucócitos							
< 11.000 células/mcL	32	60,4	15	31,2	47	46,5	
>= 11.000 células/mcL	21	39,6	33	68,8	54	53,5	0,003
Neutrófilos							
< 8500 células/mcL	34	64,2	18	37,5	52	51,5	
>= 8500 células/mcL	19	35,8	30	62,5	49	48,5	0,007
Plaquetas							
<= 350.000/mcL	39	73,6	42	87,5	81	80,2	
> 350.000/mcL	14	26,4	6	12,5	20	19,8	0,080

As variáveis com significância estatística bivariada abaixo de 20% foram elegíveis para o modelo. Como critério de permanência no modelo ajustado, foi considerada significância estatística de 10 %. **Fonte:** O autor (2022)

Tendo em vista a significância estatística bivariada abaixo de 20% e o critério de permanência no modelo ajustado, com significância estatística de 10 %, a idade, leucócitos, neutrófilos e plaquetas foram os marcadores pautados para as curvas de sobrevida (tabela 07). Ao passo que, a hemoglobina, linfócitos, fibrinogênio, D-dímero e INR foram analisados por medianas e desvio padrão, frequências e porcentagens.

Todos os pacientes do estudo foram expostos ao tratamento terapêutico na UTI para o coronavírus. Logo, foi possível encontrar certas semelhanças seja o paciente que vivenciou a alta da UTI ou que foi a óbito. Nesse contexto, é possível dizer que todos os pacientes apresentaram um quadro de hemoglobina abaixo do recomendado, bem como, um nível superior de fibrinogênio e d-dímero. O diferencial da população de óbitos formada por 48 pacientes (47,5%), foi a apresentação de um quadro de leucocitose, neutrofilia e discreta linfopenia. O que se mostra condizente com as conclusões feitas por URBANO; COSTA; GERALDES (2022) que pontuaram como mudanças hematológicas características do Sars-CoV-2: uma baixa no número linfócitos, aumento na contagem de neutrófilos e hipercoagulabilidade.

É interessante pontuar que população do estudo como internada na UTI faz tratamento com heparina e como tal o valor do INR que deve ser considerado é de 2 a 3 e não o valor usual de 0,8 a 1,2. Ao determinar tais condições é perceptível que os valores de INR encontram-se fora do intervalo de referência e assim sugerindo um maior risco de formação de coágulos (RIBEIRO, 2022).

A figura 11 apresenta as curvas obtidas a partir do estimador de Kaplan-Meier para o evento óbito. Para os pacientes considerados na análise, nota-se que os mortos eram mais velhos, sendo possível inferir tal achado a partir do comportamento da curva (a) especificamente a reta apresentada pelo grupo ≥ 60 anos (representante de 44% da população completa, $p = 0,006$) que sofreu o evento (óbito) com maior rapidez (80 dias) que o grupo < 60 anos (em torno de 110 dias). Em outras palavras, sugere-se que o risco é diretamente proporcional à idade do paciente.

Diante da tabela 6 tais associações também podem ser vistas, afinal é possível estimar que a mediana de idade de todos os pacientes foi de 57 anos (44,0 – 66,8). Ao passo que, a mediana dos pacientes falecidos era em torno de 62 anos (44,5 – 71,5) ($p = 0,013$)

É relevante estabelecer um paralelo com o estudo de YOMAYUSA-GONZALEZ et al. (2021) que trata-se de estudo multicêntrico na Colômbia com 44 pacientes encontrou um valor de 62 anos como mediana das idades dos indivíduos da pesquisa e no final concluiu que os colombianos hospitalizados encontravam-se em um estado mais avançado da infecção com a taxa de letalidade por 30 dias de 47,7%.

Os dois ensaios permitem insinuar que a idade é um fator significativo para o prognóstico do coronavírus. O grupo de pacientes que conseguiu sair da unidade de terapia intensiva tendo alta teve uma idade mediana de 53 anos (42,5 – 60,8), estabelecendo uma diferença de 4 anos com a mediana dos 101 pacientes seguidos no ensaio.

A título de exemplo, URBANO; COSTA; GERALDES (2022) levanta que pacientes de UTI são sensivelmente uma década mais velhos que os hospitalizados que não estão em terapia intensiva. A gravidade que a idade pode ter no prognóstica da doença também pode ser visualizada nos resultados advindos das subdivisões: < 60 anos e ≥ 60 anos. Uma vez que, 58,3% dos pacientes que vieram a óbito possuem uma idade superior ou igual a 60 anos. Enquanto que 69,2% dos pacientes que tiveram alta tinham idade inferior a 60 anos de idade.

Os participantes do estudo foram compostos por 48 homens (47,5%) e 53 mulheres (52,5%). Dentre os indivíduos do sexo feminino, 45,3% das mesmas vieram a óbito contra um quantitativo de 54,7% daqueles que obtiveram alta da unidade de terapia. Para os pacientes do sexo masculino, as porcentagens tanto do número de óbitos quanto para as altas foram de 50%. Resultados de estudos anteriores, no entanto, propõem um risco de mortalidade maior para pacientes do sexo masculino.

Sociologicamente, o cenário mais nocivo para os homens pode ter raízes em fatores culturais URBANO; COSTA; GERALDES, 2022) (SALINAS-ESCUADERO et al., 2020). Já CATTELAN et al. (2020) procurou explicações por um viés mais biológico no qual discorre que a redução da predisposição das mulheres poderia ser atribuída ao dimorfismo sexual.

Exemplificativamente, partindo do pressuposto que certos genes codificados para atuar no sistema imune encontram-se no cromossomo X. Por outro lado, indo contra resultados anteriores, um estudo realizado no Rio Grande do Norte por DA SILVA CAVALCANTI (2021) relatou que perante seus dados a variável sexo não foi estatisticamente significativa, de modo que, o gênero não foi um indicador de mortalidade.

O d-dímero não é o único relevante quando se trata de biomarcadores de coagulação. Como pode ser inferido da curva (b) existe uma relação proporcional entre a contagem de plaquetas e o risco de óbito. OLIVEIRA et al. (2022) em suas mensurações de d-dímero deixou claro que tal marcador é poderoso, entretanto fez questão de lembrar que não se trata de um biomarcador específico para COVID-19, já que se apresenta elevado igualmente em situações de Sepsis e SDRA. Esta análise se soma a evidências anteriores postuladas por AL-SAMKARI, Hanny et al. (2020) que ao caracterizar o grupo de pacientes, seja possuidor de complicações trombóticas nunca vistas anteriormente quando se fala da existência de picos de d-dímero.

A curva (c) insinua que o grupo de pacientes que encontrava-se fora do valor de referência dos neutrófilos (8500 células/mcL) apresentou um risco maior tendendo a atingir o evento de interesse (100 dias) mais rápido em comparação com pacientes que encontravam-se com o nível normal dos neutrófilos (110 dias). A característica neutrofilia associada a uma situação de linfopenia, muitas vezes avaliadas por intermédio da relação neutrófilo/linfócito (RNL) mostra-se uma opção na clínica e em sua maioria vista como um mau prognóstico quando alta, pois o RNL entra como um sinalizador da imunidade inata. Por sua vez, um alto RNL reflete um alto valor de citocinas inflamatórias, como, IL-10, IL-2 e IL-6 (CABRERA; FRIZZO, 2021).

Tal cenário é representado no grupo de pacientes que sofreram o óbito, afinal possuem 11×10^3 células/mcL neutrófilos (IC $6,617 \times 10^3$ células/mcL – $13,875 \times 10^3$ células/mcL) e $0,764 \times 10^3$ células/mcL linfócitos (IC $0,592 \times 10^3$ células/mcL – $1,056 \times 10^3$ células/mcL) contra valores de referência respectivamente de $2,6\text{--}8,5 \times 10^3$ células/mcL e $0,77\text{--}4,5 \times 10^3$ células/mcL. Em outras palavras, representação clara e objetiva de neutrofilia e linfopenia.

Outro biomarcador que pode refletir o prognóstico do paciente com segurança estatística é a contagem de leucócitos, uma vez que tanto em quadros de leucocitose e leucopenia foram registrados como sinais relevantes do estado clínico do paciente com COVID-19 na literatura científica (CABRERA; FRIZZO, 2021) (URBANO; COSTA; GERALDES, 2022).

A curva (d) expôs que a leucopenia não representa um risco proporcional ao óbito do paciente. Embora, em termos numéricos seja preditor significativo, pois embora a curva de sobrevida tenha mostrado o grupo <11.000 células/mcL (em torno de 85 dias) como aquele que atinge com maior velocidade o evento de interesse quando comparado com o grupo de ≥ 11.000 células/mcL (em torno de 115 dias), não deve ser deixado de lado que 53,5% ($p= 0,003$) dos pacientes apresentavam leucocitose.

A vigente pesquisa possui suas máculas. Por exemplo, foi ministrada unicamente em apenas em um centro hospitalar e exclusivamente em pacientes brasileiros do estado de Pernambuco; de tal forma, é sugerido a realização de estudos suplementares para fundamentar com os resultados e discussões expostos. Todavia, é concebível que a robustez da metodologia realizada responde a questionamentos que ficaram abertos relacionados ao novo coronavírus e seus biomarcadores significativos e superam as entraves de estudos anteriores, uma vez que oferece uma perspectiva ímpar de uma população não vacinada do nordeste brasileiro.

5. CONCLUSÃO

É possível propor como fatores de risco para SARS-CoV-2: idade (≥ 60 anos, $p=0,006$), leucocitose (≥ 11.000 células/mcL, $p=0,003$), neutrofilia (≥ 8.500 células/mcL, $p=0,007$), baixa na contagem de hemoglobina, INR baixo e valor elevado de fibrinogênio e d-dímero. Já que os resultados apontam que os biomarcadores estavam ligados à característica clínica com respaldo estatístico. Sendo possível orientar melhor as deliberações médicas e clínicas quanto ao julgamento do prognóstico do paciente em questão. Tendo em vista que trata-se até o momento do único estudo referente a população pernambucana dentro de tal temática. Isto é, dados relativos de biomarcadores de uma população não vacinada e que não possui histórico de artigos científicos anteriores que trabalhem tais biomarcadores.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, Mohammed Hussien et al. **Fecal calprotectin as a predictor of COVID-19 severity**. Journal of Coloproctology, v. 41, n. 04, p. 361-366, 2021.
2. AL-SAMKARI, Hanny et al. **COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection**. Blood, v. 136, n. 4, p. 489-500, 2020.
3. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DOS REGISTRADORES DE PESSOAS NATURAIS (ARPEN Brasil). **Painel Covid Registral** [Internet] [acessado em 11 agosto 2020]. Disponível em: <https://transparencia.registrocivil.org.br/registral-covid>
4. BRASIL. Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
5. CABRERA, Gabriela Maio; FRIZZO, Matias Nunes. **Parâmetros Leucocitários Como Biomarcadores Na Covid-19**. Salão do Conhecimento, v. 7, n. 7, 2021.
6. CAIXETA, Fabiana Raquel; LOPES, Isabel Cristina Rezende. **Biomarcadores na covid-19: revisão narrativa**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Uberaba. 2022.
7. CATTELAN, Anna Maria et al. **Clinical characteristics and laboratory biomarkers changes in COVID-19 patients requiring or not intensive or sub-intensive care: a comparative study**. BMC infectious diseases, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

8. CORONAVÍRUS BRASIL. **Painel Coronavírus** [Internet]. [acessado em 11 de agosto de 2020]. Disponível em: [Disponível em: https://covid.saude.gov.br/](https://covid.saude.gov.br/)
9. D'ARRIGO, Graziella et al. **Methods to Analyse Time-to-Event Data: The Kaplan-Meier Survival Curve**. Oxidative medicine and cellular longevity, v. 2021.
10. DA SILVA CAVALCANTI, Gabriella. **Análise de Sobrevivência dos Infectados pela COVID-19 no Estado do Rio Grande do Norte**. Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos, v. 15, n. 1, 2021.
11. ERGENÇ, Hasan et al. **C-reactive protein and neutrophil–lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 67, p. 1498-1502, 2021.
12. FEDERIGE, M. **Enzimologia e Bioquímica sérica**. São Paulo: Cap 7, 2014.
13. FIGUEIREDO, Karla; PEREIRA, Amanda Lucas. **Características clínicas e fatores de risco para desfechos fatais e positivos em pacientes de Covid-19 de São Paulo**. Cadernos do IME-Série Informática, v. 46, p. 128-137, 2021.
14. FRANÇA, Elisabeth Barboza et al. **Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando?**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 23, 2020.
15. FURIAN, Nicole; COMPARSI, Bruna. **Aplicação diagnóstica dos principais parâmetros bioquímicos de interesse clínico**. Saúde Integrada, v. 12, p. 204-235, 2019.

16. GAW, Allan et al. **Bioquímica clínica**. Tradução: Márcio Luis Acencio. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
17. GOZALBO-ROVIRA, Roberto et al. **SARS-CoV-2 antibodies, serum inflammatory biomarkers and clinical severity of hospitalized COVID-19 patients**. Journal of Clinical Virology, v. 131, p. 104611, 2020.
18. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (2010). **Sinopse do Censo Demográfico 2010**. Pernambuco [Internet]. [acessado 2022 agosto 7] Disponível: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=2R&uf=26>
19. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (2022). **Panorama de Pernambuco Brasil** [Internet]. [acessado 2022 agosto 7] Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/panorama>
20. KAPLAN, E. L. e MEIER, P. (1958). **Nonparametric estimation from incomplete observations**. Journal of the American Statistical Association, 53:457–481.
21. KIRTIPAL, Nikhil; BHARADWAJ, Shiv; KANG, Sang Gu. **From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses**. Infection, Genetics and Evolution, v. 85, p. 104502, 2020.
22. LI, Yang et al. **The Application of Lactate Dehydrogenase in Coronavirus Disease 2019 as the Best Indicator for the Progression and Clinical Status: A Case-Control Study**. 2020.
23. LU, Wen et al. **Survival analysis and risk factors in COVID-19 patients**. Disaster Medicine and Public Health Preparedness, p. 1-6, 2021.

24. MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO, Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais - INEP - **Censo Educacional**. 2019
25. MURALIDAR, Shibi et al. **The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2**. Biochimie, v. 179, p. 85-100, 2020.
26. NERI, Marcelo C. **“Mapa da Nova Pobreza”**, Marcelo Neri – 40 págs., Rio de Janeiro, RJ – junho/2022 - FGV Social. Disponível em: https://www.cps.fgv.br/cps/bd/docs/Texto-MapaNovaPobreza_Marcelo_Neri_FGV_Social.pdf
27. OBSERVATÓRIO NACIONAL DA ECONOMIA SOLIDÁRIA E DO COOPERATIVISMO (2010). **Índice de Gini, Unidades da Federação, Valores em (%)**. [Internet]. [acessado 2022 agosto 9]. Disponível em: <https://ecosol.dieese.org.br/ws2/tabela/economia-solidaria/indice-de-gini>
28. OLIVEIRA, Thalita Leite et al. **Mensuração do dímero de sua influência em pacientes com COVID-19**. Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, p. 1286-1289, 2022.
29. OTAL, Yavuz; AVCIOGLU, Gamze; HAYDAR, Fadime Gullu. **A new biomarker in severe pneumonia associated with coronavirus disease 2019: hypoalbuminemia**. A prospective study. Sao Paulo Medical Journal, v. 140, p. 378-383, 2022.
30. PENG, Liang et al. **SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens**. Journal of medical virology, v. 92, n. 9, p. 1676-1680, 2020.

- 31.QUININO, Louisiana Regadas de Macedo et al. **Spatial and temporal aspects and factors associated with the spread of Covid-19 to the interior of the State of Pernambuco, Brazil.** Ciência & Saúde Coletiva, v. 26, p. 2171-2182, 2021.

- 32.RIBEIRO, Elis Helena da Silva. **Biomarcadores laboratoriais como preditores de gravidade em pacientes COVID-19: uma revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2022.

- 33.RICH, Jason T. et al. **A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves.** Otolaryngology—Head and Neck Surgery, v. 143, n. 3, p. 331-336, 2010.

- 34.SALINAS-ESCUDERO, Guillermo et al. **A survival analysis of COVID-19 in the Mexican population.** BMC public health, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

- 35.SANYAL, Sumana. **How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts—what we know so far.** Emerging topics in life sciences, v. 4, n. 4, p. 383-390, 2020.

- 36.SECRETARIA DE SAÚDE. **COVID-19 em Dados.** Brasília. [internet].[acessado 2022 agosto 10]. Disponível em: <https://dados.seplag.pe.gov.br/apps/corona.html>

- 37.SECRETARIA DE SAÚDE DE PERNAMBUCO. **Plano Estadual de Saúde 2020-2023.** Pernambuco [Internet]. 2020 [acessado 2022 agosto 9]. Disponível em:http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/plano_estadual_de_saude_2020-2023.pdf »

- 38.SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. **Evolução espaço temporal da letalidade por COVID-19 no Brasil**, 2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 46, 2020.

- 39.TAPNIKAR LA, PATIL S, NYSE J. **Interpreting Kaplan Meier's survival curve in COVID-19 patients: a systematic review**. Int J Community Med Public Health 2021;8:424-33.

- 40.TO, Kelvin Kai-Wang et al. **Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic**. Emerging microbes & infections, v. 10, n. 1, p. 507-535, 2021.

- 41.URBANO, Mafalda; COSTA, Elísio; GERALDES, Catarina. **Hematological changes in SARS-COV-2 positive patients**. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 44, n. 2, p. 218-224, 2022.

- 42.VELAVAN, Thirumalaisamy P. et al. **Longitudinal monitoring of lactate in hospitalized and ambulatory COVID-19 patients**. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 104, n. 3, p. 1041, 2021.

- 43.VITIELLO, A. et al. **COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2**. Inflammopharmacology, v. 29, n. 5, p. 1357-1360, 2021.

- 44.YANG, Haitao; RAO, Zihe. **Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development**. Nature Reviews Microbiology, v. 19, n. 11, p. 685-700, 2021.

- 45.YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. **COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics**. Infection, v. 49, n. 2, p. 199-213, 2021.

46. YOMAYUSA-GONZALEZ, Nancy et al. **Clinical course, biomarkers, management and outcomes of patients hospitalised due to COVID-19 in Colombia.** *Infection*, v. 25, n. 4, p. 262-269, 2021.

ANEXO

ANEXO A: COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - HC/UFPE	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das características clínicas, laboratoriais e análise de sobrevida em pacientes, diagnosticados com COVID-19, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas, Recife - PE

Pesquisador: MADI DINIZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42806920.0.0000.8807

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.579.183

Apresentação do Projeto:

O presente projeto de pesquisa trata-se de uma pesquisa intitulada "Avaliação das características clínicas, laboratoriais e análise de sobrevida em pacientes, diagnosticados com COVID-19, internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas, Recife - PE" realizada pelo pesquisador Responsável Madi Veiga Diniz e equipe de pesquisadores Aline Cavalcante de Lira, Wagner Roberto Cirilo da Silva, Arione Vieira Nascimento, Kleodoaldo Oliveira de Lima e Alexsandro Pedro da Silva.

As informações descritas abaixo foram retiradas do campo de Apresentação do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1680409.pdf postado em 03/02/2021).

Introdução:

A humanidade vem sendo acometida por seguidas pandemias provocadas por diversos vírus. Todavia, a pandemia do COVID-19 ocasionou uma rápida disseminação do agente etiológico da doença (SARS-CoV2), causando a morte de milhões de pessoas e, consequentes medidas de distanciamento social, o que levou a um grande impacto econômico e social ao redor do mundo. Para agravar a situação epidemiológica, ainda não existe medicamento eficaz ou vacina para o tratamento e prevenção desta doença. Os principais sinais e sintomas do COVID-19, causados pelo SARS-CoV-2, são febre, tosse seca e fadiga. Alguns indivíduos podem apresentar corrimento nasal, dor de garganta e diarreia. Outros têm dispnéia e aqueles que apresentam uma forma grave

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.670-901
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743	E-mail: cep@ufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.579.183

podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção de coagulação e choque séptico. Embora a família do coronavírus seja grande e reconhecida há décadas, o SARS-CoV-2, traz muitas peculiaridades que precisam ser explicadas, como o aumento da letalidade com a idade. Como em outros países, a pandemia COVID-19 também acometeu o Brasil de maneira rápida e com alta letalidade. Embora a família do coronavírus seja grande e reconhecida há décadas, o SARS-CoV-2 traz muitas peculiaridades, do ponto de vista epidemiológico, que precisam ser explicadas, tais como: aumento da letalidade com a idade e outras que poderão ser descobertas, como a possibilidade de haver distintos mecanismos de transmissão, patogenias, influências de infecções concomitantes, fatores nutricionais e presença de diferentes patologias. Dessa forma a presente pesquisa, faz-se necessário a busca por estudos que procurem investigar os fatores relacionados a sintomas críticos da COVID-19, tais como, fatores clínicos, características laboratoriais destes casos e uma análise de sobrevida.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Avaliar as características clínicas, epidemiológicas, laboratoriais e fatores relacionados à sobrevida de pacientes diagnosticados com COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva do HC/UFPE.

Específicos:

Analisar as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de pacientes diagnosticados com COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva do HC/UFPE;

Descrever os fatores clínicos, epidemiológicos ou laboratoriais relacionados à maior sobrevida (análise de sobrevida) dos pacientes diagnosticados com COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva do HC/UFPE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os possíveis riscos envolvem um improvável rompimento do sigilo no processo de construção e análise da pesquisa. Como medida protetiva, todo o banco de dados não terá identificação dos entrevistados e será protegido do acesso de terceiros.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cepculpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.579.183

Benefícios: Os benefícios da pesquisa envolverão um melhor entendimento das características clínicas e laboratoriais relacionadas a um pior desfecho (ex. óbito) em pacientes críticos da COVID-19, internados na UTI do HC-UFPE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo será desenvolvido através de um corte transversal, retrospectivo, no qual serão avaliados 112 prontuários médicos e resultados laboratoriais de pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados na Unidade de Terapia Intensiva do HC/UFPE.

A População e local do estudo: o estudo será de caráter retrospectivo, serão englobados os pacientes, com COVID-19, internados na UTI do HC/UFPE no período entre abril e agosto de 2020. O HC-UFPE é uma unidade de saúde de alta complexidade, vinculada à Universidade Federal de Pernambuco. A instituição ocupa uma área física construída de 62 mil m², dispõe de consultórios de atendimento ambulatorial, UTI adulto, UTI neonatal, centro cirúrgico, centro cirúrgico ambulatorial e centro obstétrico. Entretanto, inaugurou uma ala para pacientes COVID com 28 leitos de UTI e enfermaria.

Serão incluídos os pacientes admitidos na UTI do HC/UFPE com diagnóstico confirmado para COVID-19 por RT-PCR para SARS-CoV-2 ou reatividade sorológica para IgG anti-SARS-CoV-2, caso o paciente tenha sido transferido de outro serviço de saúde ou tenha sido admitido e cujo início dos sintomas da COVID-19 não sejam conhecidos, mas possui clínica e epidemiologia sugestiva da doença, juntamente com a sorologia positiva.

Crítérios de Exclusão: os pacientes que foram admitidos mais de uma vez na UTI, devido a recaídas, serão consideradas apenas o último período de internação, a fim de melhor avaliar o desfecho da doença e consequente análise de sobrevida.

Variável Independente: Diagnóstico da COVID-19 em pacientes internados na UTI do HC/UFPE.

Variáveis Dependentes: Variáveis laboratoriais: dosagem da hemoglobina; contagem de leucócitos totais, contagem de linfócitos, contagem de neutrófilos, contagem de plaquetas; dosagem sérica da glicose, uréia, creatinina, proteína C reativa (pcr), bilirrubina total e frações, ionograma, TGO, TGP, proteínas totais, albumina, fósforo, magnésio, troponina, ferritina; determinação do INR, fibrinogênio, D dímero; realização de hemocultura, cultura de orofaringe, cultura de escarro.

Variáveis clínicas: saturação de oxigênio, frequência cardíaca, frequência respiratória, febre, tosse, náusea, diarreia, dor de garganta, dificuldade respiratória, dor de

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cepculpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.579.183

cabeça, perda de olfato, perda de paladar.

Características epidemiológicas: sexo, idade, raça.

Procedimentos do Estudo: Serão solicitadas as cartas de anuências dos serviços envolvidos no estudo (Unidade de Laboratório e SAME) e aprovação do Comitê de Ética do HC-UFPE. Os registros médicos dos prontuários dos pacientes serão visualizados para a obtenção dos dados clínicos e epidemiológicos. O banco de dados da Unidade de Laboratório do HC/UFPE (MasterTools) também será utilizado na pesquisa dos resultados dos exames laboratoriais. Os dados serão coletados e digitados em banco de dados de forma anônima e protegida contra violações (uso de senha).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente projeto de pesquisa apresenta os termos de obrigação:

- 1- Currículo de todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa;
- 2- Folha de rostos assinada pelo Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado - Hugo Moura Melo;
- 3- Carta de anuência da Chefe de Divisão de Apoio Diagnóstico e Terapêutico assinado por Lúcia Reis do Nascimento e Carta de anuência da Chefe de Serviço de Arquivo assinada por Diana Almeida;
- 4- Termo de compromisso e confidencialidade.

Recomendações:

- 1- Quanto ao projeto de pesquisa (projetodetalhado.pdf postado em 03/02/2021):

1.1- É necessário refazer o cronograma com datas e etapas descritas a serem realizadas após a aprovação do CEP, e colocar o dia/mes/ano as dadta..

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- 1-A pesquisadora deverá se encaminhar ao SAME portando o parecer consubstanciado do CEP para agendamento da coleta de dados e demais providências.
- 2- Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.670-901
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743	E-mail: cephcupe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.579.183

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1680409.pdf	03/02/2021 17:02:24		Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	03/02/2021 17:00:21	MADI DINIZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissoeconfidencialidade.pdf	03/02/2021 16:56:20	MADI DINIZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissodopesquisador.pdf	03/02/2021 16:55:56	MADI DINIZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	03/02/2021 16:55:15	MADI DINIZ	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	20/01/2021 15:19:23	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESWAGNERSILVA.pdf	19/01/2021 15:49:20	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESMADIDINIZ.pdf	19/01/2021 15:49:03	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESKLEDOALDOLIMA.pdf	19/01/2021 15:48:45	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESARIONEVEIRA.pdf	19/01/2021 15:48:21	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESALINELIRA.pdf	19/01/2021 15:47:49	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CURRICULOLATTESALEXSANDROPEIRO.pdf	19/01/2021 15:47:20	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CARTEAPRESENTACAO.pdf	08/01/2021 14:42:51	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CartadeanuenciaHC.pdf	08/01/2021 14:37:03	MADI DINIZ	Aceito
Outros	CartadeanuenciaSAME.pdf	08/01/2021 14:28:19	MADI DINIZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.579.183

RECIFE, 08 de Março de 2021

Assinado por:
Givaneide Oliveira de Andrade Luz
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com