



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA

MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PESSOAS IDOSAS COM
COVID-19 HOSPITALIZADAS EM UTI

RECIFE

2024

MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PESSOAS IDOSAS COM
COVID-19 HOSPITALIZADAS EM UTI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de mestra em Gerontologia. Área de Concentração: Gerontologia.

Orientadora: Prof^ª Dra. Ilma Kruze

Coorientador: Prof^º Dr. Alcides Diniz

RECIFE

2024

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Andrade, Maria Ezinete Bezerra de.

Características clínicas e laboratoriais de pessoas idosas com covid-19 hospitalizadas em UTI / Maria Ezinete Bezerra de Andrade. - Recife, 2024.

64f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, 2024.

Orientação: Ilma Kruze Grande de Arruda.

Coorientação: Alcides da Silva Diniz.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Idosos; 2. COVID-19; 3. SARS-CoV-2; 4. Demografia; 5. Testes hematológicos; 6. Unidade de Terapia Intensiva. I. Arruda, Ilma Kruze Grande de. II. Diniz, Alcides da Silva. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE

**CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS
DE PESSOAS IDOSAS COM COVID-19 HOSPITALIZADAS EM UTI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de mestre em Gerontologia. Área de Concentração: Gerontologia.

Aprovado em: 30/08/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Ilma Kruze Grande de Arruda (Orientadora)
PPGERO - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dra. Vanessa de Lima Silva (Examinador Interno)
PPGERO - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Maria da Conceição Chaves de Lemos (Examinador Externo)
Departamento de Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida que Ele me concedeu. Pela saúde, força e coragem de correr atrás dos meus objetivos e não desistir frente às dificuldades. Pela certeza de que Ele sempre estará comigo e que sem Ele eu não seria capaz de chegar até aqui.

Aos meus pais, irmãos e avós, por me apoiarem e incentivarem em todas as etapas da minha vida e por comemorarem comigo cada conquista.

À minha orientadora Professora Ilma Kruze, pelo tempo dedicado, pelas pertinentes contribuições para o desenvolvimento deste trabalho e por acreditar no meu potencial.

Ao meu coorientador Professor Alcides Diniz, pelos ensinamentos e contribuições ao longo deste percurso.

A todos que compõem o Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, pelo acolhimento e disponibilidade.

Às minhas amigas de trabalho do Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa, por todo apoio, parceria e compreensão, tornando os meus dias mais leves.

RESUMO

Apesar da redução do número de casos e mortes, o vírus da covid-19 ainda circula e acomete um grande número de pessoas, afetando em sua maioria indivíduos com idade avançada e comorbidades. O objetivo do estudo consistiu em descrever o perfil clínico e laboratorial de pessoas idosas com covid-19 hospitalizadas em UTI. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, do tipo série de casos acoplado a um grupo comparativo, de base hospitalar. Foram incluídos prontuários de 444 indivíduos de ambos os sexos internados em UTI de um hospital público, no período de janeiro de 2021 a maio de 2023, com idade igual ou superior a 60 anos, sendo divididos igualmente em dois grupos a partir do teste RT-PCR: grupo com covid-19 e sem covid-19. No grupo covid-19 positivo prevaleceram idosos na faixa etária de 60 a 69 anos (38,7%), já no grupo covid-19 negativo, prevaleceu a faixa etária maior ou igual a 80 anos (37,4%). Em ambos os grupos, houve prevalência do sexo feminino (52,7% e 57,2%), de cor parda (46,8% e 51,4%), estado civil casado (41,4% e 33,3%), com menos de 8 anos de estudo (49,1% e 46,8%). Nos dois grupos a maioria possuía 3 ou mais comorbidades (32,9 e 50,4%), sendo as mais prevalentes a hipertensão (73,9% e 76,6%) e diabetes (42,8% e 43,7%). O tempo de internamento foi maior no grupo covid positivo. A maioria dos pacientes do grupo covid-19 positivo tiveram como desfecho o óbito (60,8%), já no grupo covid-19 negativo prevaleceu a alta hospitalar (61,3%). Tanto no momento da admissão, quanto nas 24h antecedentes ao desfecho, o grupo com covid-19 apresentou valores de RDW, uréia, creatinina, TGO, NLR e dNLR maiores; e eosinófilos, linfócitos e plaquetas menores para os pacientes que foram a óbito. No grupo covid-19 negativo, os pacientes que foram a óbito apresentaram valores de uréia, creatinina, TGO e TGP significativamente maiores, já eosinófilos, basófilos, plaquetas e albumina reduzidos. No momento do desfecho clínico os valores de PCR foram maiores para os não sobreviventes. Verificou-se que entre os pacientes que evoluíram para o óbito, o grupo positivo apresentou aumento do VCM, HCM, RDW, leucócitos, neutrófilos, monócitos e creatinina durante o internamento, e redução do CHCM, plaquetas e PRL em comparação com o grupo negativo. Entre os pacientes que receberam alta hospitalar, observou-se redução dos leucócitos, neutrófilos, TGO e aumento dos eosinófilos, linfócitos e LMR no grupo negativo. Estes determinantes poderão ser utilizados tanto para a estratificação de risco dos pacientes, como também para prognóstico e prevenção de desfechos clínicos negativos.

Palavras-chave: pessoa idosa, covid-19, SARS-CoV-2, demografia, testes hematológicos, unidade de terapia intensiva.

ABSTRACT

Despite the reduction in the number of cases and deaths, the covid-19 virus is still circulating and affecting a large number of people, mostly elderly individuals with comorbidities. The objective of the study was to describe the clinical and laboratory profile of elderly people with covid-19 hospitalized in the ICU. This is an observational, retrospective, case series study coupled with a comparative group, hospital-based. Medical records of 444 individuals of both sexes admitted to the ICU of a public hospital, from January 2021 to May 2023, aged 60 years or older, were included, and were divided equally into two groups based on the RT-PCR test: group with covid-19 and with out covid-19. In the positive covid-19 group, elderly people in the age group of 60 to 69 years (38.7%) prevailed, while in the negative covid-19 group, the age group greater than or equal to 80 years prevailed (37.4%). In both groups, there was a prevalence of females (52.7% and 57.2%), Brown skin color (46.8% and 51.4%), married marital status (41.4% and 33.3%), with less than 8 years of education (49.1% and 46.8%). In both groups, the majority had 3 or more comorbidities (32.9 and 50.4%), the most prevalent being hypertension (73.9% and 76.6%) and diabetes (42.8% and 43.7%). The length of hospital stay was longer in the positive covid group. Most patients in the covid-19 positive group died (60.8%), while hospital discharge prevailed in the covid-19 negative group (61.3%). Both at the time of admission and in the 24 hours prior to the outcome, the covid-19 group presented higher RDW, urea, creatinine, TGO, NLR and dNLR values; and lower eosinophils, lymphocytes and platelets for patients who died. In the covid-19 negative group, patients who died presented significantly higher urea, creatinine, TGO and TGP values, while eosinophils, basophils, platelets and albumin were reduced. At the time of clinical outcome, CRP values were higher for non-survivors. It was found that among the patients who died, the positive group showed an increase in MCV, MCH, RDW, leukocytes, neutrophils, monocytes and creatinine during hospitalization, and a reduction in MCHC, platelets and PRL compared to the negative group. Among the patients who were discharged from hospital, a reduction in leukocytes, neutrophils, TGO and na increase in eosinophils, lymphocytes and LMR were observed in the negative group. These determinants can be used both for risk stratification of patients and for prognosis and prevention of negative clinical outcomes.

Keywords: aged, covid-19, SARS-CoV-2, demography, hematologic tests, intensivecareunits.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparabilidade da amostra segundo variáveis sociodemográficas e clínicas, Recife, 2024.....	25
Tabela 2. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos exames bioquímicos e razões hematológicas na admissão nos grupos covid-19 positivo e negativo, Recife, 2024....	27
Tabela 3. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos exames bioquímicos e razões hematológicas 24h antes do desfecho nos grupos covid-19 positivo e negativo, Recife, 2024.	28
Tabela 4. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos deltas exames bioquímicos e razões hematológicas de acordo com o desfecho, Recife, 2024.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima conversora de angiotensina 2
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
CIEVS/PE	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco
COVID-19	<i>Coronavirus disease</i>
DEP	Departamento de Ensino e Pesquisa
DHL	Lactato desidrogenase
dNLR	Razão neutrófilo-linfócito derivada
FGH	Fundação Gestão Hospitalar Martiniano Fernandes
HCM	Hemoglobina corpuscular média
HECPI	Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa
IL-6	Interleucina-6
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
LMR	Razão linfócito-monócito
LRA	Lesão renal aguda
NLR	Razão neutrófilo-linfócito
PCR	Proteína C-reativa
PCT	Procalcitonina
PLR	Razão plaqueta-linfócito
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
RT-PCR	Reação de transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia de polimerase
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SPSS	<i>Statistical Package For Social Sciences</i>
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCM	Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
3	HIPÓTESE	18
4	OBJETIVOS	19
4.1	OBJETIVO GERAL	19
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
5	MÉTODOS	20
5.1	DESENHO DO ESTUDO	20
5.2	LOCAL DO ESTUDO	20
5.3	PERÍODO E AMOSTRA DO ESTUDO	20
5.4	AMOSTRAGEM	20
5.5	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	21
5.5.1	Critérios de inclusão	21
5.5.2	Critérios de exclusão	21
5.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO E COLETA DE DADOS	21
5.6.1	Dados sociodemográficos e clínicos	21
5.6.2	Parâmetros laboratoriais	22
5.6.3	Razões hematológicas	22
5.7	ANÁLISE DOS DADOS	23
5.8	ASPECTOS ÉTICOS	23
6	RESULTADOS	24
7	DISCUSSÃO	30
8	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	42
	APÊNDICE A –ARTIGO DE REVISÃO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO	47

1 INTRODUÇÃO

A coronavirus 2019 (covid-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARSCoV-2), cujos primeiros relatos foram registrados em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e no dia 11 de março de 2020 foi declarada como pandemia (Zhu *et al.*, 2020; WHO, 2023). O Brasil iniciou sua campanha de vacinação contra a covid-19 em janeiro de 2021, e após três anos já foram registrados mais de 38 milhões de casos e 712 mil óbitos pela doença no país (Brasil, 2024).

A transmissão da covid-19 ocorre através do contato interpessoal, por meio de gotículas de saliva, secreções respiratórias e contato com objetos contaminados. Grande parte dos infectados costumam ser assintomáticos ou apresentarem sintoma leves relacionados ao trato respiratório ou digestivo. Já as pessoas com doença moderada e grave podem manifestar complicações sistêmicas, podendo resultar em desfechos negativos. Fatores como presença de comorbidades, idade avançada e sexo masculino estão associadas à maior chance de óbito (Cozzi *et al.*, 2021; Bösmüller *et al.*, 2021).

Evidências sugerem relação direta entre idade avançada e gravidade da doença, devido às alterações fisiopatológicas próprias do envelhecimento, como imunossenescência e alterações no sistema respiratório, além da carga de comorbidades subjacentes e maior susceptibilidade a infecções. A imunossenescência consiste na redução da capacidade de renovação das células do sistema imune e, consequentemente, uma exacerbação dos componentes inflamatórios, estando relacionadas à ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis nessa população (Blagosklonny, 2020; Omori; Matsuyama; Nakaya, 2020).

Um estudo observacional que analisou dados de 22 unidades federativas do Brasil concluiu que 69,3% dos óbitos por covid-19 ocorreram em pessoas com mais de 60 anos e desses, 14,8% ocorreram em indivíduos com 80 anos ou mais (Barbosa *et al.*, 2020). Outro estudo transversal realizado com dados do estado do Espírito Santo encontrou 56,3 maior risco de óbito entre pessoas com 60 anos ou mais em comparação com outras idades (Mascarello *et al.*, 2021).

Diversas manifestações clínicas e laboratoriais foram descritas desde o início da pandemia, dentre elas alterações hematológicas, principalmente nas séries plaquetária, linfocitária e eritrocitária. Dentre os marcadores hematológicos que tem se mostrado mais

relevantes, destacam-se: neutrofilia, trombocitopenia, leucocitose, níveis baixos de hemoglobina, linfopenia e eosinopenia (De Paula *et al.*, 2021).

Além dos parâmetros isolados, existem relações que podem ser obtidas a partir da razão de mais de um item do hemograma e têm sido associadas a diversas doenças crônicas e infecciosas, dentre elas a covid-19. Destacam-se a razão neutrófilo-linfócito [*neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR)], a razão linfócito-monócito [*lymphocyte-monocyte ratio* (LMR)], a razão plaqueta-linfócito [*platelet-lymphocyte ratio* (PLR)], e a razão neutrófilo-linfócito derivada [*derived NLR ratio* (dNLR)] (Asan *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2021).

Outros biomarcadores relacionados à infecção, incluindo a proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT), transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), lactato desidrogenase (DHL), uréia, creatinina e troponina cardíaca também se apresentam elevados à medida que a doença se agrava (Xavier *et al.*, 2020).

Apesar da redução do número de casos e mortes, e do avanço da vacinação, o vírus ainda circula e acomete um grande número de pessoas, existindo a possibilidade do surgimento de novas variantes no futuro. Estudos investigando as características da covid-19 em pessoas idosas são escassos na literatura. Mediante estas considerações, essa pesquisa pretende responder à seguinte pergunta: quais são as características clínicas e laboratoriais de pessoas idosas com covid-19 internadas em UTI?

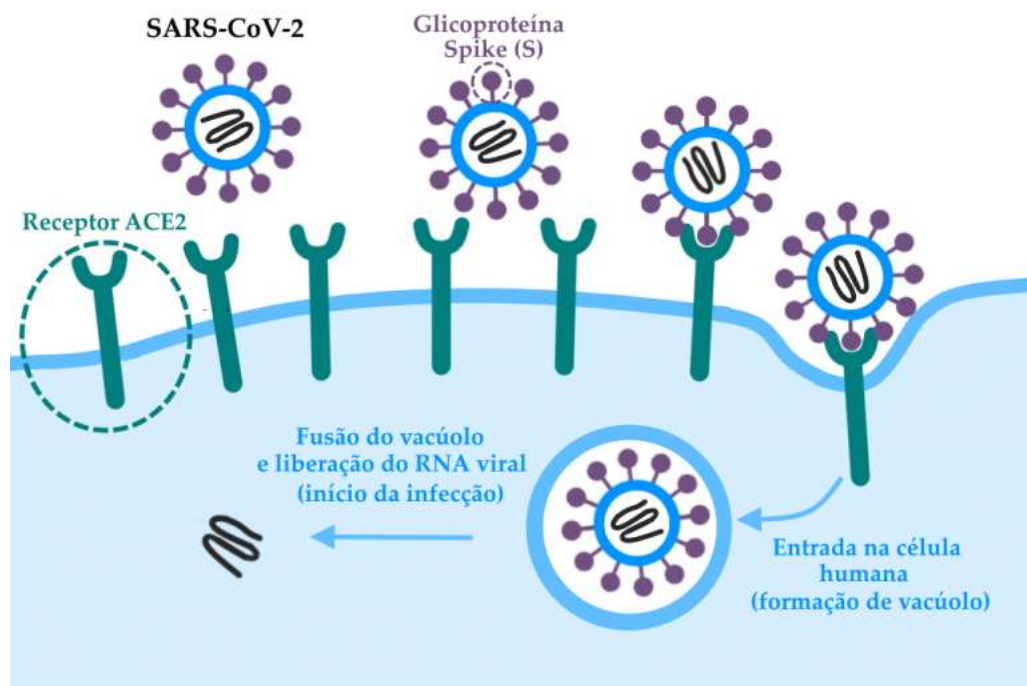
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A INFECÇÃO PELA COVID-19

O SARS-CoV-2 é um vírus zoonótico de RNA pertencente à família Coronaviridae, do gênero beta coronavírus. Faz parte de um grupo de mais de sete tipos conhecidos de coronavírus e a sua descoberta ocorreu no final de 2019, após casos registrados na China. Este vírus específico é responsável por causar a doença conhecida como covid-19 (Hammerschmidt; Santana, 2020; Hui, 2020).

Este vírus é composto por quatro proteínas primárias: spike (S), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e membrana (M), e por proteínas acessórias, incluindo a hemaglutinina esterase (HE) (Mousavizadeh; Ghasemi, 2021). O vírus infecta células humanas através da interação entre a proteína S e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), que atua como receptor de entrada. Desta forma, o vírus se liga à célula hospedeira permitindo a transferência de material genético viral e a posterior replicação (Hoffmann, M. *et al.*, 2020; Tortorici; Veisler, 2019).

Figura 1. Esquema ilustrando a ligação entre a glicoproteína Spike do SARS-CoV-2 e a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) presente em células humanas.



Fonte: <https://www.genomahcov.fiocruz.br/glossario>. Acesso em: 14 de agosto de 2024.

O alvo principal do SARS-CoV-2 são as células alveolares, causando lesões principalmente nas vias aéreas inferiores. Contudo, estudos sugerem que se trata de uma doença sistêmica, afetando diversos sistemas, incluindo cardiovascular, imunológico, neurológico, respiratório, hematopoiético e gastrointestinal (Driggin *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020). Segundo Xavier e colaboradores (2020), a maioria dos infectados evolui com um bom prognóstico, onde cerca de 86% das pessoas não apresentam gravidade da doença, apenas 14% necessitam de oxigenoterapia em uma unidade hospitalar e menos de 5% desses necessitam de suporte de Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Os infectados podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas de acordo com a gravidade da doença. Aqueles com a forma leve apresentam sintomas gripais, como tosse, febre, coriza, dor de garganta, fadiga e mialgia, ou sintomas digestivos, como diarreia, náuseas, vômitos, e não necessitam de suporte hospitalar. Já aqueles com quadros moderados e graves podem apresentartambém pneumonia com ou sem hipoxemia e lesões aparentes em tomografia computadorizada (TC) de tórax. Por fim, indivíduos com a doença crítica apresentam Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e podem sofrer de choque, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, encefalopatia, lesão renal aguda e disfunção da coagulação, podendo levar ao óbito (Cozzi *et al.*, 2021; Bösmüller *et al.*, 2021).

O método considerado padrão-ouro para diagnóstico da covid-19 é a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), que detecta a presença do RNA do SARS-CoV-2 em amostras respiratórias como *swab* de nasofaringe, entre outros. Há também testes sorológicos, como ensaio imunoenzimático (ELISA), quimioluminescência e imunocromatografia (testes rápidos), porém estes não são recomendados para diagnóstico precoce devido ao tempo de surgimento dos anticorpos. Existe ainda o teste rápido de antígeno, porém com menor sensibilidade em comparação ao RT-PCR, principalmente em indivíduos com baixa carga viral. A tomografia computadorizada pode ser utilizada para detectar anormalidades pulmonares associadas à covid-19, como opacidades em vidro fosco e pode ser associada como complemento para casos suspeitos com resultados RT-PCR negativos (Bastola *et al.*, 2020; Lai; Lam, 2021; Lin *et al.*, 2020).

A predisposição do sexo masculino à maior letalidade pela covid-19 parece estar relacionada aos efeitos dos hormônios nos processos inflamatórios, às diferenças nos níveis de receptores celulares que facilitam a entrada do SARS-CoV-2, ao estilo de vida (etilismo e tabagismo) e à menor adesão às medidas de prevenção (Gao *et al.*, 2020). Estudos brasileiros encontraram maior prevalência de mulheres acometidas pela infecção, no entanto, 55,4% e

60% dos óbitos ocorreram em pessoas do sexo masculino (Galvão, Roncalli; 2020; Porto *et al.*, 2021).

Dentre as comorbidades associadas à infecção pela covid-19, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, hipertensão, diabetes, obesidade e doenças renais crônicas são fatores determinantes para a gravidade e mortalidade. Isso se deve ao fato de que essas patologias levam a um estado de inflamação crônica e resposta imune deficiente (Gallo *et al.*, 2022). A principal causa de morte é a insuficiência respiratória, mas sepse, eventos trombóticos, hemorrágicos, insuficiência cardíaca, hepática ou renal também contribuem para a mortalidade (Tjendra *et al.*, 2020). Além do sexo e comorbidades subjacentes, a idade avançada também está relacionada à prevalência e gravidade pela COVID-19 (Cozzi, 2021).

2.2 VULNERABILIDADE DA PESSOA IDOSA À COVID-19

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica como pessoas idosas aquelas com 60 anos ou mais nos países em desenvolvimento e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos. Em decorrência de mudanças no perfil demográfico e epidemiológico, o número de pessoas idosas tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, acompanhando o aumento da expectativa de vida da população. Segundo dado da OMS estima-se que até 2050, a quantidade de pessoas com 60 anos ou mais será duplicada e de 80 anos ou mais triplicará entre 2020 e 2050 (Devranis *et al.*, 2023).

O envelhecimento provoca uma série de mudanças fisiológicas que contribuem para a vulnerabilidade das pessoas idosas. As alterações imunológicas nessa faixa etária estão associadas à imunossenescência, caracterizada pelo declínio progressivo da competência do sistema imunológico inato e adaptativo, diminuindo a capacidade de combater infecções e aumentando a incidência de doenças como a covid-19 (Montgomery; Shaw, 2015; Tian *et al.*, 2020). Esse processo se deve ao mecanismo conhecido como *inflammaging*, caracterizado pelo aumento de células senescentes secretoras na infecção, com consequente inflamação crônica de baixo grau e aumento das concentrações de PCR, interleucinas (IL) 6 e IL-8. Além disso, a capacidade de reparos diminuída nos tecidos mais velhos e o aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) que contribuem para a tempestade de citocinas também estão associadas à senescência imunológica (Akbar; Gilroy, 2020; Zheng *et al.*, 2020).

O sistema respiratório também sofre alterações com o avanço da idade, como a diminuição da força muscular, redução da função mucociliar e enrijecimento do tórax,

comprometendo as trocas gasosas e a limpeza das vias aéreas, propiciando a instalação de infecções (Campos, 2018). Outro sistema fortemente comprometido com a senescência é o digestivo, marcado por alterações nos processos mecânicos e químicos da ingestão, digestão e absorção. Associado a isto, a polifarmácia e interação droga-nutriente tornam os idosos mais susceptíveis a carências nutricionais, sobretudo de vitaminas e minerais (Chaves, 2008).

De acordo com uma pesquisa realizada pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), cerca de três a cada quatro óbitos por covid-19 no Brasil no ano de 2020 ocorreram em indivíduos com mais de 60 anos e, 33% do total de óbitos aconteceram na faixa etária de 70-79 anos (Fiocruz, 2022). Dados do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde de Pernambuco (CIEVS/PE) mostram que em maio de 2023, dos 22.787 óbitos confirmados no Estado de Pernambuco, 70,3% foram de pessoas acima de 60 anos de idade e destes, 24,6% estavam acima de 80 anos.

Observa-se um padrão, onde quanto mais avançada a idade, maior a probabilidade em desenvolver doenças crônicas. A presença de comorbidades exacerba a vulnerabilidade dos idosos à covid-19, visto que essas condições comprometem ainda mais a resposta imunológica e facilitam a replicação viral, resultando em quadros clínicos mais graves e maior mortalidade (Blagosklonny, 2020). Um estudo de revisão integrativa identificou 12 principais comorbidades associadas à infecção por covid-19 em pessoas idosas, sendo a principal constituída pelas doenças cardiovasculares, que corresponderam a 72,72%, seguida pela diabetes (72,72%), hipertensão (63,63%), doença renal crônica e obesidade (27,27%), demência e doença pulmonar obstrutiva crônica (22,72%), câncer (18,18%), doença hepática (9,09%), asma, dislipidemias e depressão com 4,54% (Sousa, 2021).

Os aspectos sociais e culturais, tais como nível de escolaridade e região geopolítica do país contribuem para a maior prevalência de infectados e óbitos pela covid-19, devido a questões de desigualdades socioeconômicas e de acesso a serviços de saúde de qualidade, com predominância de indivíduos pardos/negros, com baixo grau de escolaridade e baixa renda familiar (Sandhu *et al.*, 2021).

2.3 PARÂMETROS LABORATORIAIS

Diversas manifestações clínicas e laboratoriais foram descritas desde o início da pandemia e, nas pessoas idosas, essas alterações parecem ser ainda mais expressivas (De Paula *et al.*, 2021; Booth *et al.*, 2021). Em seu estudo de revisão sistemática, Neumann-Podczaska e colaboradores (2020) encontraram como principais alterações hematológicas em

peessoas idosas hospitalizadas com covid-19 a linfopenia, plaquetopenia, marcadores inflamatórios elevados (PCR e velocidade de hemossideração), LDL e D-dímero elevados, além disso, a proporção de idosos que apresentaram essas alterações foi expressivamente maior quando comparados a outras faixas etárias. Nascimento e colaboradores (2020) evidenciaram a linfopenia, neutrofilia, leucopenia, depressão de albumina e aumento da PCR como principais achados nessa faixa etária. Outra revisão integrativa evidenciou como principais resultados em pessoas com 60 anos ou mais com covid-19 o aumento da PCR, hipoalbuminemia e variação na contagem de leucócitos, podendo estar elevados ou reduzidos (Queiroz; Lima, 2022). Os valores dos biomarcadores relacionados com infecção, incluindo TGO, TGP, uréia, creatinina, troponina cardíaca aumentam à medida que o estado clínico se agrava (Xavier *et al.*, 2020).

A linfopenia tem sido relatada em diversos estudos durante a pandemia e pode ser explicada por uma resposta imune defeituosa ao vírus, uma vez que o SARS-CoV-2 utiliza como receptor a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), possibilitando a infecção de várias células, incluindo os linfócitos, levando-as à lise e impedindo a proliferação de novos linfócitos (Xu *et al.*, 2020). Além disso, o aumento das citocinas inflamatórias leva a uma desregulação na via apoptótica dos linfócitos T, ocorrendo morte celular. Com a diminuição das células T a produção de eosinófilos também reduz devido à falta de secreção das interleucinas responsáveis pela sua produção (Tan *et al.*, 2020).

Segundo Barnes e colaboradores (2020), a neutrofilia na covid-19 parece estar associada à liberação exacerbada de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), fragmentos de material genético e proteínas que possuem a função de erradicar patógenos, mas quando produzidas em excesso podem desencadear reações inflamatórias, levando danos pulmonares extensos. O aumento de neutrófilos e a diminuição de linfócitos prevêm o comprometimento do sistema imunológico, levando a uma redução da capacidade do organismo de eliminar os vírus. Em relação à contagem total de leucócitos na infecção pelo SARS-CoV-2, os valores podem variar entre a normalidade, redução ou aumento (Alnor *et al.*, 2021).

A hiperinflamação e aumento das citocinas ocasionado pelas lesões causadas pela covid-19 desencadeiam a hipercoagulabilidade, gerando uma alta produção de fibrina, que tem como produto principal de degradação o D-dímero, o qual pode estar elevado em pacientes com o vírus (McGonagle *et al.*, 2020). Devido a este estado inflamatório, níveis aumentados de biomarcadores como PCR e IL-6 também já foram descritos nestes pacientes (Ciaccio; Agnello, 2020). A tempestade de citocinas também é uma das causas apontadas para a

trombocitopenia, uma vez que destroem as células da medula óssea reduzindo a produção e aumentando a destruição de plaquetas, além de causar agregação plaquetária nas células pulmonares ocasionando microtrombos (Xu *et al.*, 2020).

As razões hematológicas têm sido relacionadas a um melhor valor preditivo em relação à covid-19 do que os parâmetros isolados obtidos a partir do hemograma e, podem ser utilizadas como marcadores inflamatórios. Alterações nesses marcadores já foram associadas a diversas doenças crônicas e infecciosas, inclusive à covid-19. Além disso, eles podem ser facilmente calculados visto que o hemograma é comumente solicitado na rotina hospitalar, não gerando custos adicionais (Zhang *et al.*, 2020).

A razão mais utilizada é o NLR, este quando elevado pode ser considerado um marcador independente de gravidade e mortalidade na covid-19, inclusive em estágios iniciais da doença e, está associada a um aumento na concentração de citocinas pró-inflamatórias. A dNLR é uma NLR modificada, também utilizada para identificar inflamação sistêmica quando elevada (Qin *et al.*, 2020). Outro marcador é a PLR, capaz de avaliar o processo inflamatório e a funcionalidade das plaquetas, podendo estar elevada em resposta a condições pró-inflamatórias agudas e crônicas. Valores de PLR elevados mostraram-se diretamente correlacionados com o aumento no tempo de hospitalização e com a mortalidade (Qu *et al.*, 2020). A proporção de linfócitos diminuídos e monócitos elevados resultam em LMR diminuída, esse resultado aumenta a chance de mortalidade em indivíduos com covid-19 (Seyit *et al.*, 2021).

Um estudo revelou que NLR, LMR e PLR podem ser usados como uma ferramenta preditiva para determinar pacientes com infecção pelo covid-19 que precisam de suporte de UTI (Bastug *et al.*, 2020). Os estudos são conflitantes em relação aos pontos de corte exatos para predição de gravidade e mortalidade pelas razões hematológicas, mas é consenso entre eles que valores de NLR, dNLR, PLR elevados e LMR diminuída levam a piores desfechos (Basbus *et al.*, 2020; Caiet *et al.*, 2021; Ma *et al.*, 2020).

3 HIPÓTESE

Pessoas idosas com covid-19 positivo apresentam piores condições clínicas e laboratoriais quando comparadas às sem covid-19. Além disso, aquelas com piores desfechos também apresentam piores resultados em relação às que receberam alta hospitalar em ambos os grupos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil clínico e laboratorial de pessoas idosas com covid-19 hospitalizadas em UTI.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular as razões hematológicas (NLR, dNLR, PLR e LMR) de cada indivíduo;
- Comparar os resultados das variáveis clínicas e laboratoriais na admissão e em até 24h do desfecho clínico em todos os grupos (covid positivo e covid negativo);
- Analisar as variâncias dos exames laboratoriais em ambos os grupos de acordo com os desfechos clínicos.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, do tipo série de casos acoplado a um grupo comparativo, de base hospitalar. O estudo de série de casos se trata de um método não intervencional, onde a amostragem de indivíduos tem como critério principal a presença do desfecho em estudo (Merchán-Hamman, 2021).

5.2 LOCAL DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada no Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa (HECPI), instituição vinculada à prefeitura da cidade de Recife – Pernambuco, sob gestão da Fundação Gestão Hospitalar Martiniano Fernandes (FGH), localizado o bairro da Estância. O HECPI atende prioritariamente usuários do SUS com 60 anos ou mais e dispõe de ambulatório, exames diagnósticos e internamento, sendo este composto por enfermaria e UTI. Durante o estado de pandemia, o HECPI se tornou hospital de campanha, priorizando atendimento aos infectados pelo vírus (FGH, 2024).

5.3 PERÍODO E AMOSTRA DO ESTUDO

A coleta de dados ocorreu entre junho e julho de 2024. A população de estudo foi dividida em dois grupos compostos por pessoas idosas de ambos os sexos internados na UTI-regular e UTI-covid no período de janeiro de 2021 a maio de 2023. O grupo com covid-19 foi formado por indivíduos com teste reação de transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) positivo para a doença e o grupo sem covid-19 foi composto por indivíduos com RT-PCR negativo.

5.4 AMOSTRAGEM

Estima-se que o HECPI realizou cerca de 1000 internamentos em UTI por covid-19 incluindo pacientes adultos. De acordo com o estudo de Siqueira (2023), encontrou-se uma prevalência de 65% de pessoas idosas entre os pacientes internados por covid-19 em um

hospital público do Recife. Considerando-se esta prevalência, uma margem de erro de 5% e 20% de eventuais perdas, chegou-se ao tamanho mínimo da amostra igual a 221 indivíduos.

5.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.5.1 Critérios de inclusão

- Prontuários de pessoas idosas de ambos os sexos (≥ 60 anos), internadas na UTI-covid e UTI-regular do HECPI;
- Indivíduos com covid-19 confirmada pelo teste RT-PCR (grupo covid-19 positivo);
- Indivíduos com RT-PCR negativo para covid-19 (grupo covid-19 negativo);

5.5.2 Critérios de exclusão

- Tempo de internamento < 72 h;
- Indivíduos com patologias crônicas que possam alterar o hemograma (linfoma, leucemia, mieloma múltiplo, insuficiência renal crônica e câncer em tratamento);
- Prontuários com dados incompletos (informações sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e desfecho clínico).

5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

Foram utilizados dados secundários adquiridos por meio de busca ativa em prontuário eletrônico, sendo realizada em horários distintos ao expediente profissional da pesquisadora. Para a coleta de dados, foi construído um banco de dados no *Microsoft Excell*. O pesquisador foi responsável pela coleta dos dados, bem como do seu registro e categorização.

5.6.1 Dados sociodemográficos e clínicos

Foram coletados no prontuário eletrônico do paciente através do sistema MV-PEP utilizado pela instituição:

- Idade: 60 a 69, 70 a 79 e 80 anos ou mais;
- Sexo: masculino ou feminino;

- Raça/cor autorreferida: branca, preta e parda;
- Estado civil: solteiro, casado, divorciado e viúvo;
- Escolaridade: não alfabetizado, até oito anos e $\geq$ oito anos de estudo;
- Comorbidades: diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras;
- Número de comorbidades: nenhuma, uma, duas, três ou mais;
- Teste RT-PCR para covid-19: positivo ou negativo (solicitado rotineiramente como parte do protocolo de admissão da instituição);
- Tempo de internamento em dias;
- Desfecho clínico: alta ou óbito.

5.6.2 Parâmetros laboratoriais

Os exames laboratoriais foram coletados em dois momentos: referente a até 24 horas da admissão e até 24 horas antecedentes ao desfecho final (alta ou óbito). Destaca-se que tais exames foram coletados como parte da rotina diária dos pacientes internados na UTI do HECPI por meio de solicitação médica. Os seguintes dados foram extraídos do site do CIENTIFICA LAB, laboratório responsável pelas análises bioquímicas realizadas no hospital:

- Eritrograma: hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW);
- Leucograma: leucócitos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, neutrófilos, monócitos, plaquetas;
- Demais parâmetros: uréia, creatinina, albumina, PCR, TGO e TGP;

5.6.3 Razões hematológicas

- Razão neutrófilo/linfócito (RNL): calculada dividindo o número de neutrófilos pelo número de linfócitos;
- Razão plaquetas/linfócito (RPL): divisão do número de plaquetas pelo número de linfócitos;

- Razão de NLR derivada (dNLR): divisão dos neutrófilos totais por leucócitos menos os neutrófilos totais;
- Razão linfócito/monócito (RLM): calculada dividindo o número de linfócitos pelo número de monócitos;

As razões hematológicas foram calculadas referentes à admissão e ao desfecho clínico do paciente, a partir dos dados obtidos no hemograma. Os resultados foram expressos em número absoluto e comparados entre os grupos com e sem covid-19 de acordo com análise estatística abaixo.

5.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados em um banco de dados construído no Microsoft Excel®2010 e a análise estatística realizada pelo Statistical Package For Social Sciences (SPSS), versão 25.0. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, as variáveis com distribuição não normal foram descritas na forma de mediana e intervalo interquartil.

As variáveis categóricas foram descritas na forma de proporções. Para avaliação da associação entre variáveis categóricas foram utilizados os testes Exato de Fisher e/ou de Qui-quadrado de Pearson e para comparação entre duas medianas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Foi utilizado o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), obtendo CAE nº 78828024.8.0000.5201 e parecer nº 6.811309 (ANEXO A) atendendo aos requisitos preestabelecidos na resolução CNS 466/12 do Ministério da Saúde. O Departamento de Ensino e Pesquisa do HECPI (DEP-HECPI) concedeu a anuência para a coleta de dados, que só foi iniciada após a aprovação do projeto pelo CEP. A presente pesquisa não apresenta conflito de interesses.

6 RESULTADOS

Após a análise de prontuários e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados para o estudo 222 pacientes para o grupo covid-19 positivo e 222 pacientes para o grupo covid-19 negativo, totalizando 444 idosos. A Tabela 1 demonstra a caracterização desses pacientes, assim como a comparação entre os grupos avaliados no estudo.

No grupo covid-19 positivo prevaleceram idosos na faixa etária de 60 a 69 anos (38,7%), já no grupo covid-19 negativo, a amostra foi composta majoritariamente pela faixa etária maior ou igual a 80 anos (37,4%). Em ambos os grupos, houve prevalência do sexo feminino (52,7% e 57,2%), de cor parda (46,8% e 51,4%), estado civil casado (41,4% e 33,3%), com menos de 8 anos de estudo (49,1% e 46,8%).

Quanto às variáveis clínicas, prevaleceram nos dois grupos indivíduos com 3 ou mais comorbidades (32,9 e 50,4%), sendo as mais prevalentes a hipertensão (73,9% e 76,6%) e diabetes (42,8% e 43,7%). O tempo de internamento foi maior no grupo covid positivo, onde 51% tiveram 10 dias ou mais de permanência. A maioria dos pacientes do grupo covid-19 positivo tiveram como desfecho o óbito (60,8%), já no grupo covid-19 negativo prevaleceu a alta hospitalar (61,3%). As variáveis número de comorbidades, tempo de internamento e desfecho clínico apresentaram diferença estatística entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Comparabilidade da amostra segundo variáveis sociodemográficas e clínicas, Recife, 2024.

Características	covid-19 positivo (n = 222)		covid-19 negativo (n = 222)		p*
	n	%	n	%	
Idade					
60 a 69 anos	86	38,7	65	29,3	0,052
70 a 79 anos	73	32,9	74	33,3	
≥ 80 anos	63	28,4	83	37,4	
Sexo					
Masculino	105	47,3	95	42,8	0,337
Feminino	117	52,7	127	57,2	
Raça/cor					
Branco (a)	87	39,2	78	35,1	0,574
Negro (a)	31	14	30	13,5	
Pardo (a)	104	46,8	114	51,4	
Estado civil					
Solteiro (a)	49	22,1	64	28,8	0,130
Casado (a)	92	41,4	74	33,3	
Divorciado (a)	18	8,1	13	5,9	
Viúvo (a)	63	28,4	71	32	
Escolaridade					
Não alfabetizado (a)	41	18,5	57	25,7	0,178
<8 anos de estudo	109	49,1	104	46,8	
≥8 anos de estudo	72	32,4	61	27,5	
Comorbidades					
HAS	164	73,9	170	76,6	NA
DM	95	42,8	97	43,7	
DPOC	19	8,6	69	31	
Cardiopatia	34	15,3	74	33,3	
AVE	8	3,6	25	11,3	
Outras	34	15,3	55	24,8	
Nº Comorbidades					
Nenhuma	35	15,8	8	3,6	<0,001
1	51	23	37	16,7	
2	63	28,4	65	29,3	
≥3	73	32,9	112	50,4	
Dias de internamento					
< 10 dias	109	49	144	64,9	<0,001
≥10 dias	113	51	78	35,1	
Desfecho					
Alta	87	39,2	136	61,3	<0,001
Óbito	135	60,8	86	38,7	

Fonte: os autores.*Teste Qui-Quadrado; NA: Não se aplica; HAS: hipertensão; DM: diabetes; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; AVE: acidente vascular encefálico.

As Tabelas 2 e 3 demonstram os parâmetros laboratoriais avaliados no estudo no momento da admissão e do desfecho clínico, respectivamente. Nestes dois momentos, o grupo covid-19 positivo apresentou valores de RDW, uréia, creatinina, TGO, NLR e dNLR maiores; e eosinófilos, linfócitos e plaquetas menores para os pacientes que foram a óbito comparados aos que tiveram alta ($p<0,05$).

No grupo covid-19 negativo, os pacientes que foram a óbito apresentaram tanto no momento da admissão quanto do desfecho (tabelas 2 e 3) valores de uréia, creatinina, TGO e TGP significativamente maiores, já eosinófilos, basófilos, plaquetas e albumina menores quando comparados aos que evoluíram para alta ($p<0,05$). Apenas no momento do desfecho clínico os valores de PCR foram maiores para os não sobreviventes, tanto no grupo covid-19 positivo, quanto no covid-19 negativo.

Foi realizada a comparação da variação dos exames laboratoriais entre os grupos com e sem covid-19 de acordo com o desfecho (Tabela 4). Verificou-se que entre os pacientes que evoluíram para o óbito, o grupo positivo apresentou aumento do VCM, HCM, RDW, leucócitos, neutrófilos, monócitos e creatinina durante o internamento, e redução do CHCM, plaquetas e PRL em comparação com o grupo negativo. Entre os pacientes que receberam alta hospitalar, observou-se redução dos leucócitos, neutrófilos, TGO e aumento dos eosinófilos, linfócitos e LMR no grupo negativo, em comparação com o grupo positivo.

Tabela 2. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos exames bioquímicos e razões hematológicas na admissão nos grupos covid-19 positivo e negativo, Recife, 2024.

ADMISSÃO						
Parâmetros	covid-19 positivo			covid-19 negativo		
	Alta	Óbito	p ^a	Alta	Óbito	p ^a
Hemácias	4,37 (4,0-4,62)	4,35 (3,87-4,79)	0,800	4,17 (3,75-4,58)	4,06 (3,53-4,51)	0,287
Hemoglobina	13,1 (12,1-14,4)	13,2 (11,9-14,2)	0,841	12,0 (11,0-14,0)	12,0 (10,0-14,0)	0,628
Hematócrito	39,3 (36,7-43,1)	40,5 (36,5-43,3)	0,481	37,0 (32,0-41,0)	37,0 (32,0-41,0)	0,752
VCM	91,0 (88,1-94,5)	92,3 (88,9-95,4)	0,094	89,0 (84,8-93,0)	89,0 (86,0-95,0)	0,223
HCM	30,1 (28,8-31,3)	30,3 (29,1-31,4)	0,416	30,0 (28,0-31,0)	30,0 (29,0-32,0)	0,438
CHCM	33,0 (32,1-33,6)	32,8 (32,2-33,4)	0,412	34,0 (33,0-35,0)	34,0 (32,0-35,0)	0,677
RDW	13,2 (12,7-13,9)	13,5 (13,0-14,3)	0,028	14,0 (13,0-15,0)	14,0 (13,0-16,0)	0,121
Leucócitos	10300 (8200-13700)	11200 (8400-15300)	0,181	11850 (9150-15750)	13200 (9525-19675)	0,088
Neutrófilos	8693 (6630-12450)	9692 (7033-13825)	0,169	10045 (7279-13140)	11380 (7623-15908)	0,106
Eosinófilos	0,0 (0,0-14,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,004	15,0 (0,0-107)	0,0 (0,0-32,3)	0,002
Basófilos	0,0 (0,0-7,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,089	0,0 (0,0-17,5)	0,0 (0,0-8,75)	0,009
Linfócitos	814 (614-1058)	666 (523-903)	0,012	662 (504-881)	651 (422-774)	0,174
Monócitos	442 (292-605)	405 (253-629)	0,433	518 (373-718)	447 (253-689)	0,123
Plaquetas x10 ³	251 (193-325)	217 (150-288)	0,019	205 (152-298)	174 (132-249)	0,024
Ureia	48,0 (33,0 – 71,0)	70,0 (48,0-104,0)	< 0,001	58,5 (42,0-89,3)	93,0 (66,8-139,0)	< 0,001
Creatinina	0,8 (0,8-1,1)	1,11 (0,81-1,6)	< 0,001	1,1 (0,8-1,5)	1,7 (1,1-2,5)	< 0,001
Albumina	3,2 (2,8-3,4)	3,1 (2,8-3,4)	0,052	3,3 (3,0-3,8)	2,9 (2,6-3,48)	< 0,001
TGO	42,0 (21,0-59,0)	52,0 (39,0-71,5)	0,002	29,0 (21,0-46,0)	41,5 (28,3-60,8)	< 0,001
TGP	39,0 (28,0-63,0)	38,0 (25,0-53,5)	0,405	25,0 (18,0-36,0)	29,0 (21,0-63,0)	0,020
NLR	11,4 (7,7-16,4)	15,0 (9,1-22,7)	0,011	9,7 (5,2-15,3)	11,0 (6,8-20,8)	0,067
PLR	310 (225-430)	306 (227-454)	0,706	209 (134-315)	191 (107-306)	0,371
dNLR	7,3 (5,1-10,1)	8,1 (5,8-13,3)	0,032	5,7 (3,48-9,00)	6,3 (4,2-8,8)	0,480
LMR	2,1 (1,2-3,1)	1,67 (1,12-2,76)	0,241	1,7 (1,1-2,9)	1,8 (1,0-3,1)	0,751
PCR	n (%)	n (%)	P	n (%)	n (%)	p ^b
≤5	-	-	-	11 (8,1%)	2 (2,3%)	0,075
> 5	87 (39,2%)	135 (60,8)		125 (91,9%)	84 (97,7%)	

Fonte: os autores. ^aTeste U de Mann-Whitney; ^bTeste Qui-Quadrado; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; NLR: razão neutrófilo-linfócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; dNLR: razão neutrófilo-linfócito derivada; LMR: razão linfócito-monócito; PCR: proteína C reativa.

Tabela 3. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos exames bioquímicos e razões hematológicas 24h antes do desfecho nos grupos covid-19 positivo e negativo, Recife, 2024.

Parâmetros	DESFECHO					
	covid-19 positivo		P	covid-19 negativo		P
	Alta	Óbito		Alta	Óbito	
Hemácias	4,17 (3,77-4,50)	3,53 (3,01-3,99)	0,800	3,8 (3,3-4,3)	3,4 (2,8-4,0)	0,287
Hemoglobina	12,4 (10,9-14,0)	10,7 (9,5-12,4)	0,841	11,0 (9,8-13,0)	10,0 (8,3-12,0)	0,628
Hematócrito	37,6 (33,6-42,0)	33,5 (29,1-37,8)	0,481	33,0 (29,0-39,0)	30,9 (26,0-36,0)	0,752
VCM	91,2 (88,2-95,4)	95,0 (91,5-98,8)	0,094	89,0 (85,0-93,0)	90,0 (86,0-95,0)	0,223
HCM	29,9 (28,8-31,6)	30,7 (29,4-31,6)	0,416	30,0 (28,0-31,0)	30,0 (29,0-31,8)	0,438
CHCM	32,8 (32,3-33,3)	32,3 (31,0-33,2)	0,412	33,0 (33,0-34,0)	33,0 (32,0-35,0)	0,677
RDW	13,4 (12,7-14,5)	14,6 (13,5-15,8)	0,031	14,0 (13,0-15,0)	15,0 (14,0-16,8)	0,121
Leucócitos	10200 (8300-13500)	18400 (12200-26000)	0,181	9750 (7300-12900)	13800 (10700-21800)	0,088
Neutrófilos	7917 (6020-10321)	15769 (10003-23210)	0,169	7237 (4833-9663)	11567 (8806-19223)	0,106
Eosinófilos	48,0 (0,0-168)	0,0 (0,0-10,5)	0,004	167 (36,0-348)	0,0 (0,0-144)	0,002
Basófilos	5,0 (0,0-18,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,089	0,0 (0,0-17,5)	0,0 (0,0-8,7)	0,010
Linfócitos	1131 (733-1570)	823 (549-1282)	0,015	809 (626-921)	656 (394-890)	0,174
Monócitos	554 (386-807)	544 (285-835)	0,433	620 (458-801)	452 (289-676)	0,123
Plaquetas x10 ³	276 (232-380)	164 (91-234)	0,021	245 (182-307)	167 (91-274)	0,026
Ureia	49,0 (37,0-75,0)	133 (94,5-201)	< 0,001	58,5 (41,8-85,0)	156 (93,3-210)	< 0,001
Creatinina	0,8 (0,7-1,0)	2,4 (1,4-4,0)	< 0,001	0,9 (0,7-1,2)	2,2 (1,2-4,1)	< 0,001
Albumina	3,1 (2,8-3,4)	2,4 (2,1-2,8)	0,052	3,2 (2,8-3,7)	2,4 (2,1-2,8)	< 0,001
TGO	29,0 (21,0-49,0)	55 (38,0-100,0)	0,004	27,0 (21,8-41,3)	41,5 (28,3-60,8)	< 0,001
TGP	42,0 (29,0-59,0)	48,0 (31,0-69,0)	0,405	27,0 (20,0-35,3)	38,5 (22,3-75,3)	0,023
NLR	6,87 (4,35-13,0)	18,5 (11,2-30,5)	0,011	4,75 (2,9-8,7)	14,0 (7,1-21,0)	0,067
PLR	266 (173-435)	211 (102-313)	0,706	180 (120-252)	181 (109-275)	0,371
dNLR	5,3 (2,6-7,7)	10,1 (6,6-15,7)	0,034	2,7 (1,8-4,6)	7,6 (4,1-10,0)	0,480
LMR	2,1 (1,3-3,0)	1,7 (1,0-3,0)	0,241	2,4 (1,6-3,3)	2,0 (1,1-3,4)	0,751
PCR	n (%)	n (%)	p^b	n (%)	n (%)	p^c
≤5	5 (5,7%)	0 (0,0%)	0,009	16 (11,8%)	1 (1,2)	0,004c
> 5	82 (94,3%)	135 (100,0%)		120 (88,2%)	85 (98,8%)	

Fonte: os autores. ^aTeste U de Mann-Whitney; ^bTeste Exato de Fisher; ^cTeste Qui-Quadrado; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; NLR: razão neutrófilo-linfócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; dNLR: razão neutrófilo-linfócito derivada; LMR: razão linfócito-monócito; PCR: proteína C reativa.

Tabela 4. Comparação das medianas e intervalos interquartílicos dos deltas exames bioquímicos e razões hematológicas de acordo com o desfecho, Recife, 2024.

Parâmetros	Óbito			Alta		
	covid-19 +	covid-19 -	p ^a	covid-19 +	covid-19 -	p ^a
ΔHemácias	0,71 (0,28;1,21)	0,63 (0,01;1,07)	0,073	0,19 (-0,15;0,42)	0,25 (-0,30;0,60)	0,146
ΔHemoglobina	2,20 (0,60;3,60)	2,00 (0,00;3,07)	0,081	0,50 (-0,30;1,20)	1,00 (0,00;2,00)	0,058
ΔHematócrito	5,30 (1,25;11,7)	5,00 (1,00;9,00)	0,348	1,40 (-0,27;3,80)	2,00 (0,00;5,00)	0,261
ΔVCM	-2,30 (-5,60;-0,30)	0,00 (-2,00;2,80)	< 0,001	-0,20 (-1,25;1,35)	0,00 (-2,00;2,00)	0,970
ΔHCM	-0,20 (-0,70;0,40)	0,00 (-0,95;1,00)	0,039	-0,50 (-0,50;0,30)	0,00 (0,00;1,00)	0,309
ΔCHCM	0,60 (-0,10;1,65)	0,00 (-1,00;1,00)	0,002	0,10 (-0,60;0,52)	0,00 (-0,70;1,00)	0,369
ΔRDW	-0,80 (-1,65;-0,20)	0,00 (-1,00;0,00)	0,001	0,00 (-0,60;0,30)	0,00 (-0,32;0,00)	0,852
ΔLeucócitos	-6500 (-15400;-1100)	-1500 (-4550;3200)	< 0,001	200 (-2600;3500)	1750 (-725;4700)	0,006
ΔNeutrófilos	-5016 (-12109;303)	-1474 (-5453;2894)	0,001	1231 (-1239;3171)	2596 (-57,8;5192)	0,012
ΔEosinófilos	0,00 (-5,50;0,00)	0,00 (-82,0;0,00)	0,248	-16,0 (-117;0,00)	-87 (-259;0,00)	0,031
ΔBasófilos	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;1,50)	0,705	0,00 (-11,0;0,00)	-5,0 (-20,0;0,50)	0,456
ΔLinfócitos	-111 (-510;157)	-70,0 (-154,0;169)	0,080	-308 (-687;-5,0)	-20,0 (-270;146)	0,002
ΔMonócitos	-140 (-463;130)	52,5 (-153;190)	0,005	-123 (-310;98,0)	-10 (-180;80)	0,106
ΔPlaquetas	47000 (-40000;118000)	16500 (-75000;60750)	0,002	-43000 (-110000;42000)	-19500 (-75250;20500)	0,457
ΔUreia	-67,0 (-109;-23,5)	-43 (-88,5;-11,8)	0,072	-7,0 (-17,0;8,00)	-1,00 (-20,3;19,0)	0,289
ΔCreatinina	-1,03 (-2,51;-0,12)	-0,40 (-1,27;0,00)	0,014	0,04 (-0,08;0,13)	0,10 (-0,10;0,40)	0,173
ΔAlbumina	0,61 (0,25;0,99)	0,4 (0,20;0,77)	0,101	0,12 (-0,09;0,34)	0,20 (-0,10;0,40)	0,522
ΔTGO	-2,0 (-28,5;17,0)	-2,5 (-34,5;20,5)	0,763	8,0 (-1,0;21,0)	2,00 (-7,0;9,25)	0,002
ΔTGP	-3,0 (-29,0;10,0)	-1,0 (-17,0;17,3)	0,177	1,00 (-10,0;17,0)	0,00 (-7,0;6,00)	0,599
ΔNLR	-4,07 (-14,;4,88)	-1,3 (-9,85;6,670)	0,168	4,03 (0,08;8,58)	3,60 ((0,30;9,77)	0,855
ΔPLR	96,9 (-39,1;256)	27,5 (-79,8;93,0)	0,001	33,7 (-116,0;179)	24,5 (-33,8;107)	0,813
ΔDnlr	-1,11 (-5,43;4,98)	-1,15 (-5,68;2,92)	0,773	2,49 (-0,24;5,77)	2,05 (0,20;4,6)	0,823
ΔLMR1	1,95 (-0,98;0,84)	-0,15 (-1,48;1,00)	0,593	-0,23 (-1,07;1,01)	-0,35 (-1,2;0,20)	0,048

Fonte: os autores. ^aTeste U de Mann-Whitney; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; NLR: razão neutrófilo-linfócito; PLR: razão plaqueta-linfócito; dNLR: razão neutrófilo-linfócito derivada; LMR: razão linfócito-monócito.

7 DISCUSSÃO

O envelhecimento resulta em alterações sistêmicas, promovendo susceptibilidade aumentada a infecções, dentre elas a covid-19. Nesse âmbito, a investigação do perfil de pessoas idosas infectadas pela covid-19 é de extrema relevância epidemiológica, visto que se trata de uma população em ascensão cronológica e que o vírus continua a se espalhar, mesmo que em menor proporção. A pesquisa se concentrou em determinar diferenças nos parâmetros laboratoriais entre os indivíduos idosos com e sem covid-19 internados em UTI e associá-los com o desfecho clínico.

Na presente pesquisa, a faixa etária mais prevalente para o grupo positivo foi de 60-69 anos e o sexo feminino, semelhante a outros estudos realizados no Brasil com pacientes hospitalizados (Vieira *et al.*, 2022; Campos; Shigaef; Souza, 2022). O grupo covid-19 negativo também apresentou maior prevalência de pessoas do sexo feminino, porém na faixa etária ≥ 80 anos. Foi observado que em ambos os grupos, a maioria dos indivíduos tinham pelo menos uma comorbidade, no entanto, no grupo covid negativo mais da metade das pessoas apresentaram três ou mais comorbidades, enquanto no grupo covid positivo esse percentual foi de 32,9%. Estes dados podem ser associados ao fato de que após o estado de pandemia, o HECPI voltou a ser um hospital de referência para internamento prioritariamente de pessoas idosas na cidade de Recife, podendo haver a tendência em receber indivíduos mais frágeis, multicomórbidos e com idade mais avançada.

Observou-se nesta pesquisa, que dentre as comorbidades presentes, hipertensão e diabetes foram predominantes em pacientes com e sem covid. Sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 liga-se à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), diminuindo a atividade desse receptor e levando a aumento da permeabilidade vascular. Em pacientes com diabetes e hipertensão existe uma expressão aumentada da enzima ECA2, além de comprometimento do sistema imune inato, facilitando a infecção pelo vírus (Fang; Karakiulakis; Roth, 2020; Zheng *et al.*, 2020).

Os pacientes com covid-19 apresentaram tempo de internamento significativamente maior, corroborando com estudos onde a média de tempo de permanência das pessoas idosas com a covid-19 em UTI variou de 7 a 22 dias (Lacoste-Palasset *et al.*, 2022; Pastorello; Strauch; Soares, 2023), enquanto nos pacientes sem a infecção este tempo variou de 4 a 9 dias (Pouw *et al.*, 2021; Upparakadiyala *et al.*, 2022).

No presente estudo, a taxa de mortalidade em pacientes com covid-19 foi de 60,8%, valor significativamente maior que naqueles sem a doença. Em um estudo conduzido por Xu e colaboradores (2020) em pacientes chineses infectados e gravemente enfermos com 65 ou mais, foi relatada uma taxa de mortalidade de 73,2%. Em comparação, Alshukry e colaboradores (2020) encontraram em um país do oriente médio uma taxa de mortalidade de 68% em pacientes com covid-19 com 60 anos ou mais. As taxas de mortalidade podem variar dependendo da localidade por diversos motivos, tais como: nível de assistência à saúde, fatores epidemiológicos, período da pandemia, entre outros.

Mesmo com variações, estas taxas se mostraram mais elevadas quando comparadas aos dados referentes às populações mais jovens, influenciada por vários fatores, incluindo idade, comorbidades e gravidade da doença. Alguns estudos justificam a maior vulnerabilidade e gravidade dos mais velhos à covid-19, tanto pela imunossenescência, com redução da produção de células T e B virgens, prejuízo na ativação das células imunes inatas, deficiência no controle da replicação viral e resposta hiperinflamatória (tempestade de citocinas, hipercoagulação e danos teciduais), quanto pela presença de doenças preexistentes (Blagosklonny, 2020; Li *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020).

Quanto aos exames laboratoriais, os resultados aqui encontrados corroboram com alguns estudos publicados desde o início da pandemia, nos quais os infectados pela covid-19 que não sobreviveram apresentaram níveis mais elevados de RDW, ureia, creatinina, TGO, NLR e dNLR, e redução na contagem de linfócitos, eosinófilos e plaquetas (Olivieri *et al.*, 2022; Ramos-Rincon *et al.*, 2021; Pei *et al.*, 2024). Um estudo realizado com pessoas idosas da cidade de Recife identificou risco de morte 3,5 vezes maior naqueles com neutrofilia e 3,68 vezes maior para aqueles com leucocitose (Silva, 2022). Em nosso estudo, os neutrófilos e leucócitosse encontraram mais elevados nos pacientes que evoluíram para óbito, mas não foi significante estatisticamente. Moisa e colaboradores (2021) demonstraram que alterações dinâmicas nos índices hematológicos NLR e dNLR em 48 horas foram correlacionas com a progressão e gravidade da doença, inflamação sistêmica, necessidade de ventilação mecânica invasiva e morte.

A TGO é encontrada primeiramente no coração, fígado, músculo esquelético, rins e hemácias. Essa enzima é normalmente encontrada em baixas concentrações no soro e é muito utilizada como biomarcador hepático, já que os danos ou inflamações hepáticas são as causas mais comuns para elevação das transaminases séricas. A covid-19 pode provocar lesões hepáticas em graus variados, ocasionadas pela própria infecção viral nas células do órgão, toxicidade hepática de medicamentos utilizados no tratamento (antibióticos, por exemplo),

inflamação generalizada induzida pela tempestade de citocinas inflamatórias e hipóxia (Lima; Fonseca, 2023).

Apesar desses parâmetros se mostrarem ainda mais expressivos nas 24h antecedentes ao desfecho, eles estiveram alterados também no momento da admissão para aqueles que foram a óbito ao final do curso hospitalar. Isso indica que mesmo na fase inicial da doença grave pode-se notar um padrão de alterações laboratoriais para pacientes com tendências a piores desfechos, e deve ser levado em consideração na escolha do manejo clínico.

Outro parâmetro é a PCR, uma proteína de fase aguda que aumenta em resposta à inflamação. Nas 24 horas antecedentes ao desfecho, 100% dos pacientes que foram a óbito apresentaram esse parâmetro elevado no grupo covid-19 positivo e, mesmo no grupo covid-19 negativo, esta proteína se mostrou significativamente elevada nos pacientes com pior desfecho, podendo estar associada a presença de outras infecções. Na covid-19, a infecção viral desencadeia uma resposta inflamatória robusta, levando a níveis elevados de PCR, que se correlacionam com a gravidade da doença. Pacientes com covid-19 grave exibem níveis de PCR significativamente mais altos (por exemplo, >100 mg/L) em comparação com aqueles com casos leves (Behera *et al.*, 2024).

Quando realizada a comparação da variação dos exames laboratoriais entre os grupos com e sem covid-19 de acordo com os desfechos, observou-se que os pacientes do grupo covid positivo que foram a óbito apresentaram piora em diversos exames durante curso do internamento em relação ao grupo negativo. Estudos internacionais corroboram com nossos achados, onde pacientes com a infecção pelo vírus apresentam contagens elevadas em leucócitos e neutrófilos e reduzidas em plaquetas. Essas alterações hematológicas são atribuídas aos efeitos do vírus na hematopoiese e hemostasia, levando ao aumento dos marcadores inflamatórios e à potencial coagulopatia (Zhou *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

A creatinina também se mostrou elevada no grupo óbito positivo. É conhecida a relação entre a progressão da covid-19 e o declínio da função renal, sendo prevalente o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) secundária, principalmente em pessoas idosas (Rodrigues *et al.*, 2020). A injúria renal é caracterizada pela heterogeneidade do seu quadro clínico, variando desde a forma assintomática, manifestação mais comum da doença, flagrada em exames laboratoriais pela elevação da ureia e creatinina sérica e/ ou redução do débito urinário até quadros sintomáticos mais severos como anúria, edema e congestão pulmonar, com necessidade de suporte dialítico e disfunção orgânica múltipla, estando associada à maior morbimortalidade (Ronco; Belomo; Kellum, 2019).

A PLR reflete o equilíbrio entre plaquetas e linfócitos, ambos envolvidos na resposta inflamatória. A PLR elevada sugere inflamação aumentada, que é comum em casos graves de covid-19. Um estudo descobriu que os valores de PLR aumentaram significativamente de 245 para 341 durante a hospitalização, com valores mais altos associados a estadias mais longas e aumento da mortalidade, corroborando com nossos resultados (Farah *et al.*, 2023).

Em relação à análise comparativa dos pacientes que foram de alta hospitalar em ambos os grupos, verificou-se que houve valores menores de neutrófilos, leucócitos e TGO, e maiores de eosinófilos, linfócitos e LMR no grupo covid-19 negativo em relação ao grupo positivo, indicando que mesmo após melhora clínica essas diferenças laboratoriais se mantêm.

A covid-19 é caracterizada por linfopenia, em que a contagem de linfócitos diminui significativamente, enquanto a contagem de monócitos geralmente aumenta. Esse desequilíbrio leva a uma menor LMR, que tem sido associada a piores resultados. Um estudo relatou que pacientes com valores mais baixos de LMR tinham maior risco de deterioração clínica, sugerindo que esta razão pode servir como um marcador de prognóstico (Amburu *et al.*, 2024).

Entre as possíveis limitações do estudo, salienta-se a deficiência quantitativa de artigos na literatura acerca das características da covid-19 exclusivamente em pessoas idosas disponíveis para a discussão dos nossos dados, associando os pacientes com e sem covid-19. Além disso, a coleta de dados retrospectivos em prontuários depende do correto preenchimento de informações por terceiros (funcionários administrativos e profissionais de saúde). Devido à natureza observacional (retrospectiva), podem faltar dados relevantes para a análise dos fatores de risco associados. Por fim, a pesquisa foi realizada em centro único, sendo relevante abranger para populações de outros centros e localidades.

8 CONCLUSÃO

Dado o envelhecimento populacional do Brasil e os desafios enfrentados pelo sistema de saúde para atender às necessidades de pessoas idosas durante a pandemia, entender os fatores que podem impactar no desfecho dos pacientes com covid-19 é fundamental.

Em resumo, no nosso estudo, pessoas idosas com covid-19 positivo apresentaram maior tempo de internamento, maior prevalência de óbito e alterações bioquímicas características quando comparadas às pessoas sem covid-19. Nossos achados laboratoriais indicam que pacientes com covid-19 que evoluíram com piores desfechos clínicos apresentam maiores contagens de leucócitos, neutrófilos, monócitos, PCR, RDW, ureia, creatinina, TGO, NLR e dNLR, e menores de eosinófilos, linfócitos, plaquetas e PLR.

A determinação precoce dessas alterações em indivíduos internados por covid-19 deve ser considerada como sinal de alerta de hiperinflamação sistêmica e mau prognóstico. Essas anormalidades são mais expressivas em casos graves e podem servir como biomarcadores para hospitalização e cuidados na UTI.

Destacar esses fatores pode aprimorar os protocolos assistenciais e auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de desfechos ruins, sendo útil na tomada de decisões oportunas sobre hospitalização e a necessidade de tratamento intensivo para evitar a progressão da doença. Diante do exposto, esperamos que pesquisas sobre o tema prossigam em busca do desenvolvimento de algoritmos para predição clínica em pessoas idosas com covid-19 capazes de embasar fortemente a tomada de decisão e adoção de novas condutas acerca do tratamento.

REFERÊNCIAS

AKBAR, A. N.; GILROY, D. W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. **Insights**. v. 369, n.6501, p.256-57, 2020.

ALNOR, A. et al. Platelet parameters and leukocyte morphology is altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients with similar symptomatology. **Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation**, v. 81, n. 3, p. 213-217, mar. 2021.

ALSHUKRY, A. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. **Plos One**, v. 15, n. 11, p. e0242768, nov. 2020.

AMBURU, VamsidharV. et al. Accuracy of Lymphocyte –Monocyte ratio in predicting the progression of COVID 19 pneumonia. **Journal Of Critical Care**, v. 81, p. 154633, jun. 2024.

ASAN, A. et al. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? **Turkish journal of medical sciences**, v. 51, n. 1, p. 39–44, 2021.

BARBOSA, I. R., et al. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, out. 2020.

BARNES, B. J. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. **Journal Of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, abr. 2020.

BASBUS, Luis et al . Índice neutrófilo-linfócito como factor pronóstico de COVID-19. **Medicina (B. Aires)**, v. 80, n. 3, p. 31-36, jun. 2020.

BASTOLA, A. et al. The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. **Lancet The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 279-280, 2020.

BASTUG, A. et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. **International Immunopharmacology**, v. 88, p. 106950, 2020.

BEHERA, A. R. et al. C-REACTIVE PROTEIN LEVELS AS PREDICTORS OF COVID-19 SEVERITY: a retrospective observational study. **Journal Of Population Therapeutics And Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 3, mar. 2024.

BLAGOSKLONNY, M. V. From causes of aging to death from COVID-19. **Aging**, v. 12, n. 11, p. 10004-10021, jun. 2020.

BOOTH, A. et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v. 16, n. 3, p. 0247461-1, mar. 2021.

BÖSMÜLLER, H. et al. The pulmonary pathology of COVID-19. **Virchows Archiv**, v. 478, n. 1, p. 137-150, jan. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **COVID no Brasil**. 2024. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 10 ago. 2024.

CAI, J. et al. The Neutrophil Lymphocyte Ratio Determines Clinical Efficacy of Corticosteroid Therapy in Patients with COVID-19. **Cell metabolism**, v. 33, n. 2, p. 258–269, 2021.

CAMPOS, A. C. V.; SHIGAEFF, N.; SOUZA, M. V. M. Diferenças de sexo na letalidade da COVID-19 entre idosos no Pará, Brasil, 2020. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 18, p. 102-113, jun. 2022.

CAMPOS, H. R. P. S. et al. Influência da atividade física na força da musculatura respiratória do idoso. **Caderno de educação, saúde e fisioterapia**, v. 5, n. 1, 2018.

CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DE PERNAMBUCO (CIEVS/PE). **Informe Epidemiológico Coronavírus (COVID-19) | Nº 26/22 - Pernambuco**. Disponível em: https://www.cievspe.com/_files/ugd/3293a8_88c56ce8a2c44a1eb99290e69dbdcd65.pdf. Acesso em: 06 nov. 2023.

CHAVES, P. Funcional outcomes of anemia in older adults. **Seminars in Hematology**, New York, v.45, n.4, p.255-260, out, 2008.

CIACCIO, M.; AGNELLO, L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Diagnosis**, v. 7, n. 4, p. 365-372, jun. 2020.

COZZI, D. et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of covid-19. **Japanese Journal Of Radiology**, v. 39, n. 8, p. 721-732, abr. 2021.

DE PAULA, H. I. et al. Alterações hematológicas da COVID-19. **Brasília Médica**, Brasília, v. 58, p. 1-6, 2021.

DEVANIS, P. et al. Mediterranean Diet, Ketogenic Diet or MIND Diet for Aging Populations with Cognitive Decline: A Systematic Review. **Life-Basel**, v. 13, n. 1, jan. 2023.

DRIGGIN, E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. **Journal Of The American College Of Cardiology**, v. 75, n. 18, p. 2352-2371, 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, abr. 2020.

FARAH, R. et al. Role of platelet-to-Lymphocyte ratio and other markers in predicting severity and prognosis in COVID-19 patients. **Dahuder Medical Journal**, v. 3, n. 4, p. 117-122, abr. 2024.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz. **Estudo analisa registro de óbitos por COVID19 em 2020**. Disponível em: < <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-analisa-registrode-obitos-por-covid-19-em-2020> >. Acesso em: 10 ago, 2024.

FUNDAÇÃO MARTINIANO FERNANDES (FGH). **Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa**. 2024. Disponível em: <https://fghsaude.org.br/home/unidade/hospital-eduardo-campos-da-pessoa-idosa>. Acesso em: 08 mar. 2024.

GALLO, A. et al. How can Biology of Aging Explain the Severity of COVID-19 in Older Adults. **Clinics In Geriatric Medicine**, v. 38, n. 3, p. 461-472, ago. 2022.

GALVÃO, M. H. R.; RONCALLI, A. G.. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200106, 2020.

GAO, Y. D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428-455, dez. 2020.

HAMMERSCHMIDT, K. S. A.; SANTANA, R. F. Saúde do idoso em tempos de pandemia Covid-19. **Cogitare enferm**. 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271-280, 2020.

HUI, D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 91, p. 264–266, 2020.

LACOSTE-PALASSET, T. et al. Impact of Early Limitation of Therapeutic Effort in Elderly COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit—A Cohort Study. **Journal Of Personalized Medicine**, v. 12, n. 9, p. 1501, set. 2022.

LAI, C. K. C.; LAM, W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, v. 538, p. 226-230, 2021.

LEE, J. Y. et al. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. **Journal Of Korean Medical Science**, v. 35, n. 23, 2020.

LIMA, M. I.; FONSECA, O. C. L. N. Complicações hepatobiliares em pacientes com covid-19: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina**, v. 102, n. 6, fev. 2024.

LIN, S. et al. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 1, jan. 2021.

LIN, X. et al. Novel coronavirus pneumonia outbreak in 2019: computed tomographic findings in two cases. **Korean Journal of Radiol**, v. 21, n. 3, p. 365-368, 2020

MA, A. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-2, jun. 2020.

MASCARELLO, K. C. et al. Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília**, v. 30, n. 3, p. e2020919, 2021.

MCGONAGLE, D. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. **The Lancet Rheumatology**, v. 2, n. 7, p. e437-e445, jul. 2020.

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

MERCHÁN-HAMANN, E.; TAUIL, P. L. Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília**, v. 30, n. 1, p. e2018126, 2021.

MOISA, E. et al. Dynamic changes of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, systemic inflammation index, and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio independently

predict invasive mechanical ventilation need and death in critically ill covid-19 patients. **Biomedicines**, v. 9, n. 11, p. 1656, 2021.

MONTGOMERY, R. R.; SHAW, A. C. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. **Journal Of Leukocyte Biology**, v. 98, n. 6, p. 937-943, jul. 2015.

MOUSAVIZADEH, L.; GHASEMI, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 2, p. 159–163, 2021.

NASCIMENTO, V. A. et al. Características clínicas e efeitos do Covid-19 nos pacientes idosos: uma revisão integrativa. **Archives Of Health Investigation**, v. 9, n. 6, p. 617-622, dez. 2020.

NEUMANN-PODCZASKA, A. et al. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: a qualitative systematic review. **Aging And Disease**, v. 11, n. 4, p. 988, 2020.

OLIVIERI, F. et al. Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients. **Mechanisms Of Ageing And Development**, v. 204, p. 111674, jun. 2022.

OMORI, R.; MATSUYAMA, R.; NAKAYA, Y. The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID19) suggests no large difference of susceptibility by age. **Scientific Reports**, v. 10, p. 16642, 2020.

PASTORELLO, V.; STRAUCH, S. M.; SOARES, A. V. CURSO INTRA-HOSPITALAR DE IDOSOS COM COVID-19. **Revista de Estudos Interdisciplinares**, v. 5, n. 5, p. 100-109, set. 2023.

PEI, Y. et al. Clinical features that predict the mortality risk in older patients with Omicron pneumonia: the mlwap score. **Internal And Emergency Medicine**, v. 19, n. 2, p. 465-475, dez. 2023.

PORTO, E. F. et al. Mortalidade por Covid-19 no Brasil: perfil sociodemográfico das primeiras semanas. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 1, p. 34210111588, 17 jan. 2021.

POUW, N. et al. Clinical characteristics and outcomes of 952 hospitalized COVID-19 patients in The Netherlands: A retrospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0248713, mar. 2021.

QIN, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 71, n. 15, p. 762-768, 12 mar. 2020.

QU, R. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, 2020.

QUEIROZ, R. C.; LIMA, A. M. M. Revisão integrativa: perfil de alterações hematológicas associadas à COVID-19 em pacientes idosos / integrative review. **Brazilian Journal Of Development**, v. 8, n. 6, p. 45972-45983, jun. 2022.

RAMOS-RINCON, J. et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. **The Journals Of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 3, p. e28-e37, out. 2020.

RODRIGUES, C. M. B. et al. COVID-19: sistema renal e cardíaco. **ULakes Journal Med**, v. 1, p. 60-66, 2020.

RONCO, C.; BELOMO, R.; KELLUM, J.A. Acute Kidney Injury. **The Lancet**, v.394, n.10212, p.1949-1964, 2019.

SANDHU, A. et al. Elevated COVID19 mortality risk in Detroit area hospitals among patients from census tracts with extreme socioeconomic vulnerability. **E Clinical Medicine**. V. 34, 2021.

SEYIT, M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 40, p. 110–114, 2021.

SILVA, N. A. Fatores preditivos do óbito em pacientes idosos com Covid-19: **um estudo de caso controle**. 2022. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SIQUEIRA, G. C. et al. Prevalência de eventos vasculares associados a pacientes com COVID-19 em um hospital público. **Revista de Enfermagem da UFSM**, Santa Maria, v. 13, n. 26, p. 7-13, ago. 2023.

SOUSA, A. H. da S.; MARTINS, S. B.; CORTEZ, A. C. L. Influence of comorbidities on the health of the elderly in the face of the Covid-19 pandemic: a integrative review. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e199101724678, 2021.

TAN, L. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, mar. 2020.

TIAN, S. et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **Journal Of Thoracic Oncology**, v. 15, n. 5, p. 700-704, mai. 2020.

TJENDRA, Y. et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: a review of multiple biomarkers. **Arch Pathol Lab Med**, v. 144, n. 12, p. 1465-1474, 2020.

TORTORICI, M. A.; VEESLER, D. **Structural insights into coronavirus entry**. v.1, p. 93– 116, 2019.

UPPARAKADIYALA, Rakesh et al. Clinical Profile and Factors Affecting Outcomes in Elderly Patients Admitted to the Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. **Cureus**, v. 2, p. e22136, fev. 2022.

VIEIRA, J. A. R. et al. Association of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in patients aged 60 years or older and hospitalized with COVID-19. **Geriatrics Gerontology And Aging**, v. 16, p. e0220038, 2022.

ZHOU, Y. et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, v. 10, jun. 2020.

WANG, L. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. **Journal Of Infection**, v. 80, n. 6, p. 639-645, jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavírus Disease (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.paho.org/en/coronavirus-disease-covid-19>. Acesso em: 17 out. 2023.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, p. e3232020, 2020.

XU, B. et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in wuhan, china. **Journal Of Infection**, v. 81, n. 1, p. e51-e60, jul. 2020.

ZHANG, B. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. **Frontiers In Molecular Biosciences**, v. 7, p. 1-2, jul. 2020.

ZHENG, Y. et al. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID19. **Protein Cell**, v.11, n.10, p.740-770, 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 20 fev. 2020.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ÍNDICES E RAZÕES HEMATOLÓGICAS COMO PREDITORES DE MORTALIDADE EM IDOSOS HOSPITALIZADOS COM COVID-19

Pesquisador: MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78828024.8.0000.5201

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO PROFESSOR MARTINIANO FERNANDES - IMIP HOSPITALAR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.811.309

Apresentação do Projeto:

As informações referentes ao estudo foram retiradas das informações básicas.

Resumo:

O processo de envelhecimento acarreta alterações anatômicas e fisiológicas que tornam o idoso susceptível a patologias e infecções, como o COVID-19. Estudos realizados no contexto da pandemia destacam a frequente ocorrência de alterações hematológicas nesses pacientes. Assim, este estudo tem como objetivo investigar a possível associação entre os parâmetros hematológicos e a taxa de mortalidade em idosos hospitalizados com COVID-19. A coleta de dados será realizada no Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa, Recife - PE. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, do tipo caso-controle não pareado. A população de estudo será dividida em dois grupos compostos por idosos internados na Unidade de Terapia Intensiva no período de janeiro de 2021 a maio de 2023. O grupo caso será formado por 221 pacientes com RTPCR positivo para COVID-19 e o grupo controle será composto por 221 idosos com RT-PCR negativo para COVID-19. Serão utilizados dados secundários adquiridos por meio de busca ativa em prontuário eletrônico e no site do laboratório responsável pela análise dos exames. Serão obtidos dados sociodemográficos, clínicos, bioquímicos e, posteriormente, calculados os índices e razões hematológicas. As variáveis contínuas serão testadas quanto ao caráter de normalidade da distribuição por meio

Endereço: Rua dos Coelhos, n. 309 localizada no Bloco 15 do Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81) 2122-4750 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

**INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE**



Continuação do Parecer: 6.811.309

do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis de distribuição normal serão expressas em média e desvio-padrão. As variáveis com distribuição não normal serão expressas sob a forma de mediana e intervalo interquartilico. Quanto à análise dos dados, será utilizado o teste Qui-Quadrado para testar associação entre as variáveis categóricas, teste de t

student para comparação de médias com distribuição normal e, para aquelas com distribuição não normal, será utilizado o teste de Mann Whitney.

Em todas as análises será considerada significância estatística quando $p\text{-valor} < 0,05$ (nível de significância de 5%). O projeto será submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, atendendo aos requisitos preestabelecidos na resolução CNS 466/12 do Ministério da Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a possível associação entre os parâmetros hematológicos e a taxa de mortalidade em idosos hospitalizados com COVID-19.

Objetivo Secundário:

Caracterizar a população de estudo segundo as variáveis socioeconômicas, clínicas e parâmetros bioquímicos; Calcular os índices e razões hematológicas dos indivíduos; Comparar os resultados do hemograma, marcadores de inflamação e dos índices e razões hematológicas na admissão e em até 24h do desfecho clínico em ambos os grupos (grupo caso e grupo controle); Verificar a associação entre o desfecho clínico e as demais variáveis investigadas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os métodos empregados trazem riscos mínimos aos sujeitos da pesquisa, visto que se trata do uso de dados secundários e que os participantes não serão identificados na pesquisa, pois os dados serão manejados de forma anônima, numérica, sem identificação nominal dos pacientes. Ressalta-se que a amostra sanguínea para realização de exame bioquímico foi colhida por profissional técnico do hospital por meio de solicitação médica, seguindo a rotina da instituição.

Endereço: Rua dos Coelho, n. 300 localizado no Bloco 15 do Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

**INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE**



Continuação do Parecer: 6.8.11.309

Estão assegurados aos participantes do estudo o sigilo e a privacidade das informações fornecidas durante a pesquisa.

Benefícios:

O estudo não trará benefícios diretos aos participantes, mas poderá contribuir para aumentar o conhecimento sobre a correlação entre os parâmetros hematológicos e a gravidade da infecção pelo SARS-CoV2. Os resultados obtidos poderão ser publicados para fornecer informações e benefícios à comunidade, no meio acadêmico, em revistas e periódicos, facilitando o desenvolvimento de estratégias que minimizem os desfechos clínicos

negativos em idosos com COVID-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, do tipo caso-controle. A coleta de dados será realizada no Hospital Eduardo Campos da Pessoa Idosa (HECPI), instituição vinculada à prefeitura da cidade de Recife, Pernambuco. A população de estudo será dividida em dois grupos compostos por idosos de ambos os sexos internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI-Regular e UTI-COVID) no período de janeiro de 2021 a

maio de 2023, sendo eles grupo caso e grupo controle. O grupo caso será formado por pacientes com RT-PCR positivo para COVID-19 e o grupo controle será composto por idosos com RT-PCR negativo para COVID-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora solicita dispensa do TCLE, apresentando a seguinte justificativa:

"Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado: Índices e razões hematológicas como preditores de mortalidade em idosos hospitalizados com COVID-19. A solicitação justifica-se pelo fato de: 1) Tratar-se de dados obtidos a partir do prontuário de pacientes internados entre 2021 e maio de 2023, evoluindo para alta ou óbito, não havendo continuidade de acompanhamento; 2) Ser um estudo observacional, descritivo retrospectivo que contempla o uso de materiais biológicos coletados e armazenados como parte da rotina institucional, sem adição de riscos aos participantes de pesquisas; 3) Todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; 4) Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas

Endereço: Rua dos Coelhos, n. 300 localizado no Bloco 15 do Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.073-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

**INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE**



Continuação do Parecer: 6.811.309

regulamentadoras

descritas na Resolução 466/2012 do CNS/CONEP e suas complementares no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados"

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos nos documentos do estudo.

Situação do protocolo: aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2311683.pdf	09/04/2024 12:43:33		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_mariaezinete.pdf	09/04/2024 12:40:03	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	Anuencia_Institucional.pdf	08/04/2024 17:50:24	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	Autorizacao_de_uso_de_dados.pdf	08/04/2024 17:48:02	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	Anuencia_Responsavel_pelo_Sector.pdf	08/04/2024 17:46:35	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	Termo_Responsabilidade_Custos.pdf	08/04/2024 17:44:44	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	08/04/2024 17:38:08	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	Termo_de_confidencialidade_IMIP.pdf	05/04/2024 06:26:43	MARIA EZINETE BEZERRA DE	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, n. 300 localizado no Bloco 15 do Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de
Bairro: Boa Vista **CEP:** 50.070-550
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 **E-mail:** comitedeetica@imip.org.br

INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -
IMIP/PE

Continuação do Parecer: 6.811.309

Outros	Temo_de_confidencialidade_IMIP.pdf	05/04/2024 06:26:43	ANDRADE	Aceito
Outros	Roteiro_Coleta_de_Dados.pdf	05/04/2024 06:06:18	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	DeclaracaoDeVinculo-ComOCurso.pdf	04/04/2024 19:41:19	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_MariaEzinete.pdf	04/04/2024 19:33:01	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_AlcidesDiniz.pdf	04/04/2024 19:28:50	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Outros	CurriculoLattes_IlmaKruze.pdf	04/04/2024 19:03:43	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_MARIA_EZINETE.docx	04/04/2024 18:57:43	MARIA EZINETE BEZERRA DE ANDRADE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 08 de Maio de 2024

Assinado por:
Flávia Patricia Morais de Medeiros
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelhos, n. 300 localizado no Bloco 15 do Hospital Pedro II, no subsolo próximo ao setor de
Bairro: Boa Vista
UF: PE
Telefone: (81)2122-4756

Município: RECIFE

CEP: 50.070-550
E-mail: comitedeetica@imip.org.br

APÊNDICE A – ARTIGO DE REVISÃO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

O presente artigo foi aceito pela “Revista Saúde – Santa Maria”, classificada de acordo com o Qualis Capes como periódico B1.

CARACTERÍSTICAS DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM IDOSOS COM COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CHARACTERISTICS OF HEMATOLOGICAL CHANGES IN ELDERLY PEOPLE WITH COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

Maria Ezinete Bezerra de Andrade, Camilla Mércia Silva Teixeira, Alcides da Silva Diniz,
Ilma Kruze Grande de Arruda

RESUMO

Apesar de se manifestar inicialmente como uma infecção respiratória, a COVID-19 pode acometer outros sistemas corpóreos como cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, imunológico e hematológico. Nos idosos, as alterações laboratoriais parecem ser ainda mais expressivas, portanto, este estudo teve como objetivo investigar as características das alterações hematológicas em idosos com COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram realizadas buscas nas bases de dados LILACS, MEDLINE, Web of Science e CINAHL. Foram utilizados os descritores: Aged, "Aged, 80 and over", Elderly, COVID-19, SARS-CoV-2, "Blood Cell Count" e o termo "Hematological changes", que com os operadores booleanos AND e OR formaram a chave de busca. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pelos instrumentos Critical Appraisal Skill Programme (CASP) e Agency for Health care and Research and Quality (AHRQ). Os 2101 estudos encontrados foram exportados para o software Rayyan, onde por meio de dois revisores de forma independente foram realizadas as etapas de identificação, triagem e inclusão, de acordo com as recomendações do PRISMA. Dos 39 artigos selecionados para leitura na íntegra, 6 foram incluídos no estudo após a aplicação dos critérios de elegibilidade, além disso, outros 5 artigos foram incluídos após a estratégia de busca reversa nas referências dos artigos primários, totalizando 11 artigos na amostra final. As principais alterações hematológicas relatadas pelos estudos foram: linfopenia, PCR elevada, neutrofilia, leucocitose, D-dímero e IL-6 elevados, estando associados à gravidade da doença e mortalidade hospitalar. Eosinopenia, redução da hemoglobina, leucopenia e plaquetopenia também foram citados.

Essas alterações são mais expressivas em idosos quando comparado a outras idades. Faz-se necessário que as pesquisas sobre o tema prossigam auxiliando na tomada de decisão acerca do tratamento de pacientes idosos com COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso, Idoso de 80 anos ou mais, COVID-19, SARS-CoV-2, Contagem de células sanguíneas.

ABSTRACT

Although it initially manifests as a respiratory infection, COVID-19 can affect other body systems, such as the cardiovascular, neurological, gastrointestinal, immunological, and hematological systems. In the elderly, laboratory changes appear to be even more significant, therefore, this study aimed to investigate the characteristics of hematological changes in elderly individuals with COVID-19. This is an integrative literature review. Searches were carried out in the LILACS, MEDLINE, Web of Science, and CINAHL databases. The following descriptors were used: Aged, "Aged, 80 and over", Elderly, COVID-19, SARS-CoV-2, "Blood Cell Count", and the term "Hematological Changes", which with the Boolean operators AND and OR formed the search key. The methodological quality of the studies was assessed by the Critical Appraisal Skill Program (CASP) and Agency for Health care and Research and Quality (AHRQ) instruments. The 2,101 studies found were exported to the Rayyan software, where two independent reviewers performed the identification, screening, and inclusion steps, in accordance with PRISMA recommendations. Of the 39 articles selected for full reading, 6 were included in the study after applying the eligibility criteria. In addition, another 5 articles were included after the reverse search strategy in the references of the primary articles, totaling 11 articles in the final sample. The main hematological alterations reported by the studies were: lymphopenia, elevated CRP, neutrophilia, leukocytosis, D-dimer, and elevated IL-6, which are associated with disease severity and in-hospital mortality. Eosinopenia, reduced hemoglobin, leukopenia, and thrombocytopenia were also reported. These alterations are more significant in the elderly when compared to other age groups. It is necessary that research on the subject continues to assist in decision-making about the treatment of elderly patients with COVID-19.

KEYWORDS: Elderly, Aged 80 years or older, COVID-19, SARS-CoV-2, Blood cell count.

INTRODUÇÃO

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) causada pelo vírus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) foi descoberta na China em dezembro de 2019 e declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020^{1,2}. Até o momento, já foram registrados mais de 776 milhões de casos e 7,1 milhões de mortes pela doença no mundo³.

Apesar de se manifestar inicialmente como uma infecção respiratória, a COVID-19 pode acometer outros sistemas corpóreos como o cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, imunológico e hematológico. Neste contexto, diversas manifestações clínicas e laboratoriais foram descritas desde o início da pandemia, destacando-se entre as alterações hematológicas: linfopenia, neutrofilia, leucocitose, trombocitopenia e níveis baixos de hemoglobina^{4,5}. Em seu artigo de revisão sobre manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus, Xavier *et al.*⁶ ressaltaram a elevação de biomarcadores relacionados à infecção, incluindo a proteína C-reativa (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina 6 (IL-6) e D-dímero à medida que a doença se agrava.

Nos idosos, as alterações laboratoriais parecem ser ainda mais expressivas, além disso, a idade avançada está independentemente associada à presença de sintomas atípicos, tempo de internamento mais longo e maior mortalidade quanto comparado com pacientes mais jovens^{7,8}. Um estudo observacional que analisou dados de 22 unidades federativas do Brasil concluiu que 69,3% dos óbitos por COVID-19 ocorreram em pessoas com mais de 60 anos⁹.

Evidências sugerem relação direta entre idade avançada e gravidade da doença devido à imunossenescência, alterações no sistema respiratório e a carga de comorbidades subjacentes. A imunossenescência consiste em alterações fisiopatológicas próprias do envelhecimento caracterizadas pela redução da capacidade de renovação das células do sistema imune e, consequentemente, uma exacerbação dos componentes inflamatórios^{10,11}.

Dados sobre as manifestações hematológicas em pacientes mais velhos com COVID-19 são limitados. Portanto, esta revisão integrativa teve como objetivo investigar as características das alterações hematológicas em idosos com COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma ampla abordagem metodológica por meio de estudos experimentais e não experimentais que permite buscar, analisar criticamente e sintetizar as evidências científicas existentes na literatura sobre um tema específico, identificando fragilidades e fomentando a adoção de intervenções¹². Na realização

desta revisão, foram percorridas seis etapas: 1) identificação do tema e elaboração da questão norteadora da pesquisa; 2) definição das bases de dados e dos critérios de inclusão e exclusão; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) interpretação dos resultados; 6) apresentação da revisão/ síntese do conhecimento¹³.

A pergunta norteadora foi elaborada a partir da mnemônica da estratégia PICO (população, fenômeno de interesse e contexto), considerando-se P = idosos, I = alterações hematológicas, Co = diagnóstico de COVID-19. Ao final, definiu-se a pergunta norteadora em: Quais as características das alterações hematológicas de idosos diagnosticados com COVID-19 publicadas na literatura científica?

A busca foi realizada em 04 de maio de 2024 utilizando as bases de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), via portal PubMed; Web of Science; e Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), acessada através do Ebsco host. As referências dos artigos primários incluídos na revisão também foram consideradas (estratégia de “busca reversa”).

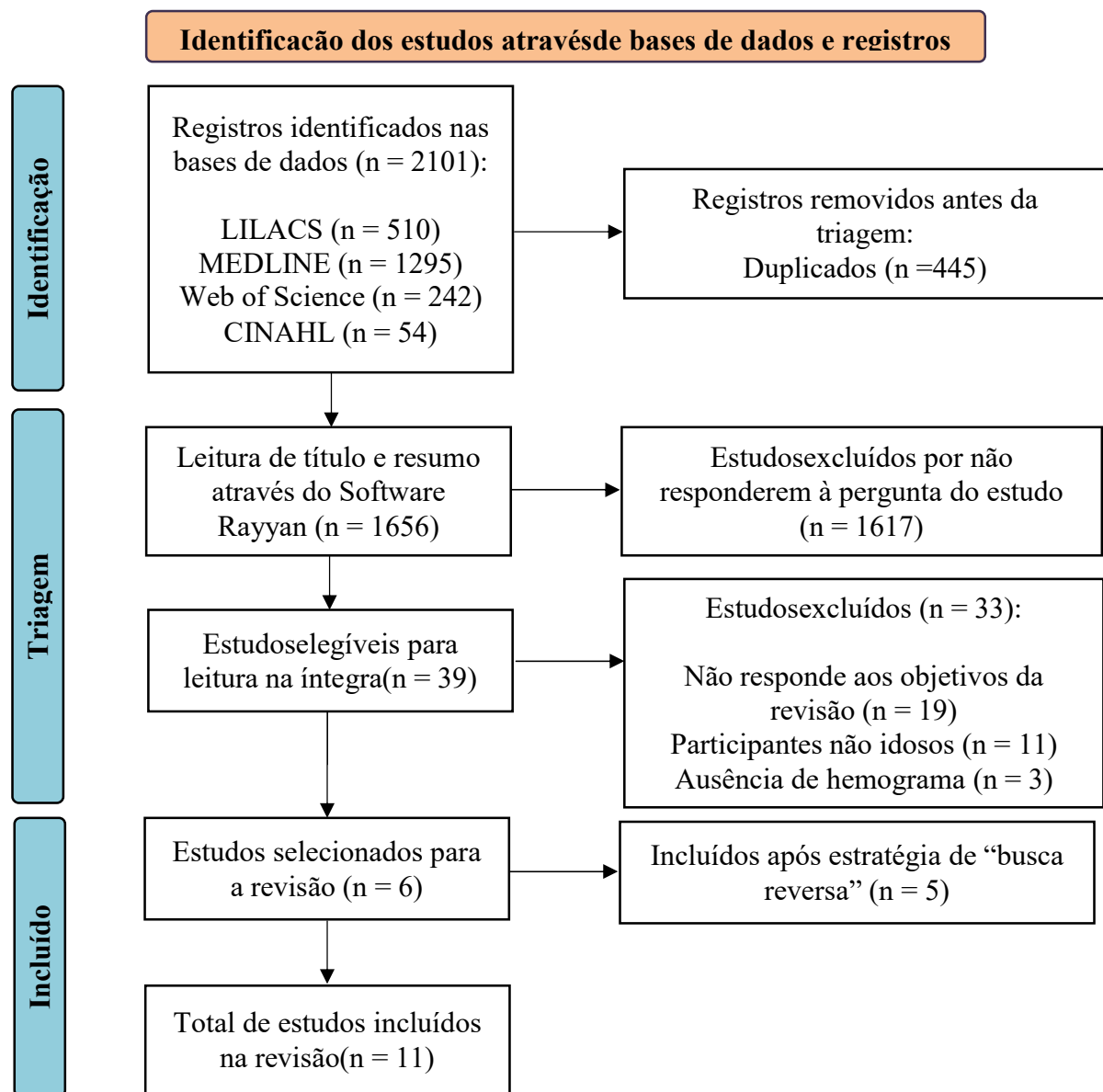
Na formação da chave de busca dos artigos foram utilizados descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e seus respectivos equivalentes no Medical Subject Headings (MeSh), e associados às palavras-chaves comumente relacionadas ao tema na literatura. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, construindo a seguinte chave de busca: Aged OR "Aged, 80 and over" OR Elderly AND COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND "Blood Cell Count" OR "Hematological changes".

Os estudos encontrados nas bases de dados foram exportados para o software Rayyan onde foram realizadas as etapas de identificação, triagem e inclusão, de acordo com as recomendações da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁴. Estas etapas foram realizadas por dois revisores (em pares), de forma independente e modo “cego”, sendo os impasses resolvidos entre os próprios revisores, levando a um consenso (Figura 1).

Foram definidos como critérios de inclusão: estudos originais, estudos que relatem as alterações hematológicas, estudos realizados com idosos (≥ 60 anos) com COVID-19 positivo e que foram publicados até 04 de maio de 2024. Foram excluídos estudos com presença de doenças hematológicas crônicas, câncer e doença renal crônica (pois podem afetar o

hemograma); estudos que apenas apresentam valores, mas não classificam os parâmetros hematológicos como adequados ou não; estudos que não estivessem disponíveis na íntegra, ou estudos do tipo monografia, dissertação, tese, livro/capítulo de livro, editorial, matéria de jornal, revisão integrativa ou sistemática da literatura, carta ao editor, estudo reflexivo, relato de caso, resumos publicados em anais de eventos, publicações em websites e propagandas veiculadas.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa. Recife, PE, 2024.



Fonte: elaborada pelos autores a partir da recomendação PRISMA¹⁴.

Para realizar a avaliação do rigor metodológico dos artigos incluídos na revisão, utilizaram-se dois instrumentos: o Agency for Health care Research and Quality (AHRQ)¹⁵ e o Qualitative Studies Checklist Critical Appraisal Skills Programme (CASP)¹⁶. A AHRQ classifica o nível de evidência dos artigos, onde: nível I – metanálise de estudos controlados e randomizados, nível II – estudo experimental, nível III – estudo quase experimental, nível IV – estudo descritivo/não experimental ou com abordagem qualitativa; nível V – relato de caso ou experiência; nível VI – consenso e opinião de especialistas¹⁵.

O CASP possui ferramentas específicas para diferentes tipos de estudo, nesta revisão, utilizou-se o CASP adaptado, que contém 10 itens a serem avaliados: 1) objetivo claro e justificado; 2) metodologia adequada; 3) apresentação e discussão dos procedimentos teóricos e metodológicos; 4) seleção adequada da amostra; 5) coleta de dados detalhada; 6) relação entre pesquisador e pesquisados; 7) aspectos éticos preservados; 8) análise de dados rigorosa e fundamentada; 9) apresentação e discussão dos resultados e 10) contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa. Para cada item foi atribuído o valor 0 (zero) ou 1 (um), sendo a pontuação máxima de 10 pontos. Por fim, os artigos foram classificados conforme os escores em: nível A – 6 a 10 pontos (boa qualidade metodológica e viés reduzido) ou nível B – no mínimo 5 pontos (qualidade metodológica satisfatória, porém com risco de viés aumentado)¹⁶.

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 2101 publicações potencialmente elegíveis. Após a remoção das duplicatas e leitura do título e resumo de cada publicação, 39 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 33 publicações foram excluídas por não responderem aos objetivos da revisão, não possuir a amostra composta exclusivamente por idosos ou separar este grupo das demais faixas etárias ou por não apresentar dados referentes aos parâmetros hematológicos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, restaram seis artigos originais. Na busca reversa realizada a partir das referências dos artigos primários, foram encontrados mais cinco artigos que se enquadravam nos objetivos da pesquisa e foram incluídos. Dessa forma, a amostra final da revisão integrativa foi composta por 11 estudos primários, conforme Figura 1. Ressalta-se que não foi utilizada literatura cinza como fonte de pesquisa.

As principais características dos estudos são exibidas no Tabela 1. Em relação às bases de dados, os artigos foram encontrados na MEDLINE (63,6%), LILACS (18,2%), CINAHL (9,11%) e Web os Science (9,1%). Todos os artigos foram publicados em inglês e em revistas

internacionais, e todos os participantes dos estudos estavam internados em hospitais. Quanto ao ano de publicação, a maioria foi publicada em 2020 (63,6%), seguido de 2021 (18,2%), 2022 e 2024 com 9,1% cada. Os países onde foram realizados os estudos corresponderam a: China (72,7%), Coréia (9,1%), Espanha (9,1%) e Itália (9,1%).

Tabela 1. Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa. Recife, PE, 2024.

AUTOR/ANO	PERIÓDICO	BASE DE DADOS	PAÍS DO ESTUDO	TÍTULO
Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y <i>et al.</i> ¹⁷ , 2020	Gerontology	CINAHL	China	Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study
Olivieri F, Sabbatinelli J, Bonfigli AR, Sarzani R, Giordano P, Cherubini A, <i>et al.</i> ¹⁸ , 2022	Mechanisms of Ageing and Development	MEDLINE	Itália	Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients
Li Q, Xie Y, Cui Z, Tang S, Yuan B, Huang H, <i>et al.</i> ¹⁹ , 2020	Frontiers in Immunology	LILACS	China	Analysis of Peripheral Blood IL-6 and Leukocyte Characteristics in 364 COVID-19 Patients of Wuhan
Yutian Z, Shujin G, Ye H, Qiunan Z, Danju L, Meng X, <i>et al.</i> ²⁰ , 2020	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	LILACS	China	COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia
Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, <i>et al.</i> ²¹ , 2020	Aging (Albany NY)	MEDLINE	China	Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages
Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, <i>et al.</i> ²² , 2021	The journals of gerontology, Series A, Biological sciences and medical sciences	MEDLINE	Espanha	Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain
Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, <i>et al.</i> ²³ , 2020	Journal of Korean Medical Science	WEB OF SCIENCE	Coréia	Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea

Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, <i>et al.</i> ²⁴ , 2020	The Journal of infection	MEDLINE	China	Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up
Pei Y, Li T, Chen C, Huang Y, Yang Y, Zhou T, <i>et al.</i> ²⁵ , 2024	Internal and emergency medicine	MEDLINE	China	Clinical features that predict the mortality risk in older patients with Omicron pneumonia: the MLWAP score
Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, <i>et al.</i> ²⁶ , 2020	International journal of infectious diseases	MEDLINE	China	Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19.
Saifi ES, Giorgi-Pierfranceschi M, Salvetti M, Maninetti L, Cavalli I, Muiesan ML ²⁷ , 2021	Archives of gerontology and geriatrics	MEDLINE	China	Factors associated with survival in older patients affected by COVID-19: A retrospective cohort study

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

A linfopenia foi o principal achado referente ao tema da revisão, relatada em 8 dos 11 estudos (72%), seguida de PCR elevada (64%); neutrofilia (55%); D-dímero elevado (36%); IL-6 elevada (27%); leucocitose, eosinopenia e redução da hemoglobina (18%); leucopenia, plaquetopenia e redução dos monócitos (9%). Linfopenia, leucocitose, neutrofilia, PCR, D-dímero e IL-6 elevados foram associados à gravidade da doença e mortalidade hospitalar (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição e apresentação da síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa.

AUTOR/ ANO	TIPO E OBJETIVO DO ESTUDO	Nº DE IDOSOS COM COVID-19	PRINCIPAIS RESULTADOS
Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y <i>et al.</i> ¹⁷ , 2020	Coorte retrospectivo multicêntrico Analisar as características clínicas de pacientes idosos com coronavírus 2019 e comparar as diferenças entre idosos jovens e idosos velhos	105, sendo: 85 idosos jovens (60-74 anos) e 20 idosos velhos (>75 anos)	30,5% e 31,4% apresentou leucopenia e linfopenia, respectivamente. A maior parte da amostra apresentou normalidade nos parâmetros hematológicos. Não houve diferença significativa entre os grupos idoso jovem e idoso velho
Olivieri F, Sabbatinelli	Coorte retrospectivo	641 (≥65anos)	Neutrofilia e eosinopenia. Linfopenia apenas no grupo

J, Bonfigli AR, Sarzani R, Giordano P, Cherubini A, <i>et al.</i> ¹⁸ , 2022	Axaminar a associação entre biomarcadores laboratoriais, especialmente o hemograma e mortalidade intra-hospitalar em pacientes idosos com COVID-19		falecido. Todos estes parâmetros foram significativamente associados à mortalidade hospitalar
Li Q, Xie Y, Cui Z, Tang S, Yuan B, Huang H, <i>et al.</i> ¹⁹ , 2020	Coorte retrospectivo Analisar as características de IL-6 e leucócitos no sangue periférico e avaliar sua correlação com a gravidade da COVID-19	169 (60-80 anos) e 25 (>80 anos)	Aumento da IL-6 em >60 anos. Neutrofilia apenas nos >80 anos. Esses parâmetros foram mais expressivos nos idosos do que em adultos e meia-idade. Contagem de linfócitos e IL-6 foram associadas à mortalidade
Yutian Z, Shujin G, Ye H, Qiunan Z, Danju L, Meng X, <i>et al.</i> ²⁰ , 2020	Transversal retrospectivo Analisar as características clínicas da COVID-19 em comparação com o a pneumonia adquirida na comunidade e encontrar indicadores de gravidade da COVID-19	173 (≥60 anos)	Leucocitose, neutrofilia e PCR elevada. Estes parâmetros foram associados à gravidade da doença e mais expressivos nos idosos criticamente graves do que nos jovens
Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, <i>et al.</i> ²¹ , 2020	Coorte retrospectivo Analisar e comparar as características clínicas e os resultados de pacientes com COVID-19 em diferentes idades	359 idosos (60-74 anos) e 168 super- (≥ 75 anos)	Linfopenia e PCR aumentada. Glóbulos brancos, neutrófilos, PCR, IL-6 e procalcitonina aumentaram com a idade, enquanto os linfócitos, glóbulos vermelhos e albumina diminuíram com a idade
Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, <i>et al.</i> ²² , 2021	Coorte retrospectivo multicêntrico Descrever a apresentação clínica de pacientes ≥80 anos hospitalizados com COVID-19 e identificar fatores de risco para mortalidade hospitalar	2772 (≥80 anos)	Eosinopenia, redução dos monócitos e aumento do D-dímero. Linfopenia e PCR elevada apenas nos não sobreviventes. Todos estes parâmetros foram associados à mortalidade. A proporção de pacientes com esses achados foi significamente maior nos idosos que nos jovens
Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M,	Coorte retrospectivo Elucidar as características clínicas e os fatores de risco para mortalidade e	98 (≥65 anos)	PCR elevada. Neutrofilia e linfopenia apenas no grupo óbito. Linfopenia e altos níveis de PCR foram associados à

Rhee JY, Jang S, <i>et al.</i> ²³ , 2020	necessidade de ventilação mecânica ou cânula nasal em pacientes idosos hospitalizados com COVID-19		mortalidade e à necessidade de ventilação mecânica ou cânula nasal
Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, <i>et al.</i> ²⁴ , 2020	Coorte retrospectivo Descrever as características clínicas e investigar os fatores prognósticos dos pacientes idosos com COVID-19	339 (≥65 anos)	Linfopenia, hemoglobina baixa; D-dímero, PCR e IL-6 elevados. Neutrofilia apenas no grupo óbito. Neutrófilos foram significativamente maiores no grupo óbito, enquanto os linfócitos, monócitos e plaquetas diminuíram em comparação com os sobreviventes. Linfopenia foi associada à mortalidade hospitalar
Pei Y, Li T, Chen C, Huang Y, Yang Y, Zhou T, <i>et al.</i> ²⁵ , 2024	Coorte retrospectivo Avaliar as características clínicas e laboratoriais de pacientes idosos com pneumonia por Omicron na admissão	227 (≥60 anos)	Linfopenia, PCR e IL-elevadas. Neutrofilia apenas no grupo óbito. Leucócitos, neutrófilos, PCR, procalcitonina, IL-6 e D- dímero foram maiores no grupo óbito do que no grupo de sobreviventes
Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, <i>et al.</i> ²⁶ , 2020	Transversal retrospectivo Descrever as características clínicas e os resultados em curto prazo de pacientes idosos com COVID-19	204 (≥60 anos)	Linfopenia, leucocitose, D-dímero elevado, hemoglobina e albumina baixas. Leucocitose foi associados à maior chance de óbito
Saifi ES, Giorgi-Pierfranceschi M, Salvetti M, Maninetti L, Cavalli I, Muiesan ML ²⁷ , 2021	Coorte retrospectivo Identificar os fatores associados à sobrevivência entre idosos, com foco na faixa etária de 90 anos	34 (≥90 anos)	Leucocitose, D-dímero e PCR altos, hemoglobina baixa. Linfopenia apenas nos não sobreviventes, sendo associada à mortalidade

Fonte: Elaboração dos autores, 2024.

Após a leitura na íntegra, 9 artigos (81,8%) foram classificados como nível IV de evidência, por serem estudos de coorte e 2 artigos (18,2%) como nível de evidência VI, por serem estudos transversais, conforme avaliação por meio do AHRQ¹⁵. Através do CASP adaptado¹⁶, todos os estudos foram classificados com qualidade metodológica nível A.

DISCUSSÃO

A COVID-19 continua a espalhar-se pelo mundo, por isso, é imprescindível que os profissionais de saúde se familiarizem com a apresentação da doença em diferentes idades. A infecção pode causar complicações clínicas graves, principalmente em pacientes idosos e naqueles com comorbidades prévias. Em geral, os principais achados laboratoriais nos idosos com COVID-19 encontrados nesta revisão evidenciaram linfopenia, neutrofilia, PCR, D-dímero e IL-6 elevados; alguns estudos também citaram leucocitose, leucopenia, redução da hemoglobina, eosinopenia e plaquetopenia.

Corroborando com nossos resultados, em seu estudo de revisão sistemática, Neumann-Podczaska *et al*²⁸ encontraram como principais alterações hematológicas em idosos hospitalizados com COVID-19 a linfopenia, plaquetopenia, marcadores inflamatórios elevados (PCR e velocidade de hemossideração), LDL e D-dímero elevados, além disso, a proporção de idosos que apresentaram essas alterações foi expressivamente maior quando comparados a outras faixas etárias.

Nascimento *et al*²⁹ evidenciaram em sua revisão integrativa que a população idosa é mais susceptível à contaminação por COVID-19, bem como à evolução de quadros graves. Quantos aos exames laboratoriais, linfopenia, neutrofilia, leucopenia, depressão de albumina e aumento da PCR foram os principais achados nessa faixa etária.

Outra revisão integrativa evidenciou como principais resultados nos idosos com COVID-19 o aumento da PCR, hipoalbuminemia e variação na contagem de leucócitos, podendo estar elevados ou reduzidos. Estas alterações bioquímicas estiveram relacionadas com a gravidade da doença e necessidade de suporte em UTI³⁰.

A linfopenia tem sido relatada em diversos estudos durante a pandemia e pode ser explicada por uma resposta imune defeituosa ao vírus, uma vez que o SARS-CoV-2 utiliza como receptor a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), possibilitando a infecção de várias células, incluindo os linfócitos, levando-as à lise e impedindo a proliferação de novos linfócitos³¹. Além disso, o aumento das citocinas inflamatórias leva a uma desregulação na via apoptótica dos linfócitos T, ocorrendo morte celular. Com a diminuição das células T a produção de eosinófilos também reduz devido à falta de secreção das interleucinas responsáveis pela sua produção³².

Segundo Barnes *et al*³³, a neutrofilia na COVID-19 parece estar associada à liberação exacerbada de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), fragmentos de material genético e proteínas que possuem a função de erradicar patógenos, mas quando produzidas

em excesso podem desencadear reações inflamatórias, levando danos pulmonares extensos. O aumento de neutrófilos e a diminuição de linfócitos prevêm o comprometimento do sistema imunológico, levando a uma redução da capacidade do organismo de eliminar os vírus.

A hiperinflamação e aumento das citocinas ocasionado pelas lesões causadas pela COVID-19 desencadeiam a hipercoagulabilidade, gerando uma alta produção de fibrina, que tem como produto principal de degradação o D-dímero, o qual pode estar elevado em pacientes com o vírus³⁴. Devido a este estado inflamatório, níveis aumentados de biomarcadores como PCR e IL-6 também já foram descritos nestes pacientes³⁵. A tempestade de citocinas também é uma das causas apontadas para a trombocitopenia, uma vez que destroem as células da medula óssea reduzindo a produção e aumentando a destruição de plaquetas, além de causar agregação plaquetária nas células pulmonares ocasionando microtrombos³¹.

Em relação à contagem total de leucócitos na infecção pelo SARS-CoV-2, os valores podem variar entre a normalidade, redução ou aumento³⁶.

A susceptibilidade dos idosos à infecção e evolução para quadros mais graves de COVID-19 já foi relatada anteriormente, devido à diminuição da função imunológica celular e humoral decorrente da imunossenescência, especialmente no que diz respeito à função imunológica adaptativa. Além disso, também pode ser atribuída à elevada carga de comorbidades subjacentes, como doenças cardiovasculares diabetes, hipertensão e doenças pulmonares crônicas^{37,38}.

Sabe-se que indivíduos com idade avançada são mais propensos a desenvolver alterações hematológicas quando comparados a outras faixas etárias. Chen *et al*³⁹ demonstraram em seu estudo que quando comparado com indivíduos mais jovens (<65 anos), os idosos (>65 anos) com COVID-19 apresentavam maior proporção de linfopenia, aumento do D-dímero, PCR e IL-6, corroborando com os achados desta revisão. Outros estudos identificaram maior proporção de idosos com aumento de neutrófilos e leucócitos, bem como redução de linfócitos e maior risco de morte em relação aos pacientes mais jovens⁴⁰⁻⁴². Além disso, esses marcadores apresentam diferenças significativas entre pacientes graves e não graves, assim, os casos mais severos tendem a apresentar maior percentual de leucocitose, neutrofilia e linfopenia⁴³.

Foram encontradas limitações ao longo desta revisão integrativa. Os estudos selecionados eram de natureza observacional (retrospectiva), podendo faltar dados relevantes para a análise dos fatores de risco associados. Todas as publicações analisaram apenas indivíduos hospitalizados, o que pode fazer com que todo o espectro clínico de idosos com COVID-19 não seja adequadamente representado. O processo de elegibilidade exigiu a

remoção de amostras que não distinguiram os parâmetros hematológicos dos idosos de outras faixas etárias, limitando a quantidade de estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que há evidências de que a COVID-19 induz alterações nos parâmetros hematológicos de idosos infectados, especialmente na série branca, sendo as mais comumente citadas na presente revisão a linfopenia, neutrofilia e aumento da PCR. Essas alterações são mais expressivas com o avanço da idade e em indivíduos que tiveram pior desfecho clínico, decorrentes do processo inflamatório exacerbado e resposta inflamatória deficientes, podendo ser um dos parâmetros utilizados para determinar o prognóstico do paciente.

Diante do exposto, esperamos que pesquisas sobre o tema prossigam em busca do desenvolvimento de algoritmos para predição clínica em pacientes idosos com COVID-19 capazes de embasar fortemente a tomada de decisão e adoção de novas condutas acerca do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):365-88. doi: 10.1080/10408363.2020.1783198.
2. Hua J, Shaw R. Corona Virus (COVID-19) "Infodemic" and Emerging Issues through a data lens: The case of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2309. doi: 10.3390/ijerph17072309.
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 Dashboard [Internet]. 2024 [acesso em 15 jul 2024]. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>
4. De Paula HI, Amorim DLAN, Gonzaga GM, Batista JS, Ferreira FSBF, Xavier FD. Alterações hematológicas da COVID-19. *Brasília Med*, 2021;58(2):1-6.
5. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
6. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. *J Bras Patol Med Lab* [Internet]. 2020;56:e3232020. doi: 10.5935/1676-2444.20200049.
7. Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241824. doi: 10.1371/journal.pone.0241824.

8. Owen RK, Conroy SP, Taub N, Jones W, Bryden D, Pareek M, et al. Comparing associations between frailty and mortality in hospitalised older adults with or without COVID-19 infection: a retrospective observational study using electronic health records. *Age Ageing*. 2021;50(2):307-316. doi: 10.1093/ageing/afaa167.
9. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA de, Gomes SM, Medeiros A de A, Lima KC de. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. *Rev bras geriatr gerontology*. 2020;23(1):e200171. doi: 10.1590/1981-22562020023.200171.
10. Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10004-10021. doi: 10.18632/aging.103493.
11. Omori R, Matsuyama R, Nakata Y. The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID-19) suggests no large difference of susceptibility by age. *Sci Rep*. 2020;(10):16642. doi: 10.1038/s41598-020-73777-8.
12. Sousa LMM, Firmino CF, Marques-Vieira CMA, Severino SSPS, Pestana HCFC. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Rev portuguesa enf reabilitação* [Internet]. 2018 [acesso em 15 jul 2024];1(1):45-54. Disponível em: <https://rper.aper.pt/index.php/rper/article/view/20/12>.
13. Souza MT de, Silva MD da, Carvalho R. Integrative Review: what is this? How to do it?. *Einstein*. 2010;8(1):102-6. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2022 [acesso em 16 jul 2024]; 31(2): e2022107. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-49742022000200033>
15. Guise JM, Reid E, Fiordalisi CV, Borsky A, Chang S. AHRQ Series on Improving Translation of Evidence: Progress and Promise in Supporting Learning Health Systems. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2020;46(1):51-52. doi: 10.1016/j.jcjq.2019.10.008.
16. CASP toolkit of critical appraisal: 10 questions to help you make sense of a systematic review. Oxford: Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. 2017 [acesso em 16 jul 2024]. Disponível em: http://media.wix.com/ugd/dded87_7e983a320087439e94533f4697aa109c.pdf.
17. Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*. 2020;66(5):467-475. doi: 10.1159/000508734.
18. Olivieri F, Sabbatinelli J, Bonfigli AR, Sarzani R, Giordano P, Cherubini A, et al. Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients. *Mech Ageing Dev*. 2022;204:111674. doi: 10.1016/j.mad.2022.111674.

19. Li Q, Xie Y, Cui Z, Tang S, Yuan B, Huang H, et al. Analysis of Peripheral Blood IL-6 and Leukocyte Characteristics in 364 COVID-19 Patients of Wuhan. *Front Immunol.* 2020;11:559716. doi: 10.3389/fimmu.2020.559716.
20. Zhou Y, Guo S, He Y, Zuo Q, Liu D, Xiao M, et al. COVID-19 Is Distinct From SARS-CoV-2-Negative Community-Acquired Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:322. doi: 10.3389/fcimb.2020.00322.
21. Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. *Aging (Albany NY).* 2020;12(11):10070-10086. doi: 10.18632/aging.103298.
22. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):e28-e37. doi: 10.1093/gerona/glaa243.
23. Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee JY, Jang S, et al. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(23):e223. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e223. PMID: 32537957; PMCID: PxxMC7295602.
24. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80(6):639-645. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
25. Pei Y, Li T, Chen C, Huang Y, Yang Y, Zhou T, et al. Clinical features that predict the mortality risk in older patients with Omicron pneumonia: the MLWAP score. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):465-475. doi: 10.1007/s11739-023-03506-2.
26. Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, et al. Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;97:245-250. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.107.
27. Saifi ES, Giorgi-Pierfranceschi M, Salvetti M, Maninetti L, Cavalli I, Muiesan ML. Factors associated with survival in older patients affected by COVID-19: A retrospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;94:104349. doi: 10.1016/j.archger.2021.104349.
28. Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wiczorowska-Tobis K. COVID 19 - Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis.* 2020;11(4):988-1008. doi: 10.14336/AD.2020.0620.
29. Nascimento VA, Oliveira JA, Moreira MNG, Oliveira JB, Gonzaga VR, Haddad MF. Características clínicas e efeitos do Covid-19 nos pacientes idosos: uma revisão integrativa. *Arch Health Investig.* 2020; 9(6), 617-22. doi: 10.21270/archi.v9i6.5268
30. Queiroz RC, Lima AMM. Revisão integrativa: perfil de alterações hematológicas associadas a COVID-19 em pacientes idosos. *Brazilian Journal of Development.* 2022; 8(6):45972-45983.

31. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1):e51-e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012.
32. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 27;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
33. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
34. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437-e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
35. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl).* 2020;7(4):365-372. doi: 10.1515/dx-2020-0057. PMID: 32589600.
36. Alnor A, Sandberg MB, Toftanes BE, Vinholt PJ. Platelet parameters and leukocyte morphology is altered in COVID-19 patients compared to non-COVID-19 patients with similar symptomatology. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(3):213-217. doi: 10.1080/00365513.2021.1894601.
37. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
38. Osama T, Pankhania B, Majeed A. Protecting older people from COVID-19: should the United Kingdom start at age 60? *J R Soc Med.* 2020;113(5):169-170. doi: 10.1177/0141076820921107.
39. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1788-1795. doi: 10.1093/gerona/glaa089.
40. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients. *Cureus.* 2021;13(2):e13416. doi: 10.7759/cureus.13416.
41. Qin ZJ, Liu L, Sun Q, Li X, Luo JF, Liu JS, et al. Impaired immune and coagulation systems may be early risk factors for COVID-19 patients: A retrospective study of 118 inpatients from Wuhan, China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(35):e21700. doi: 10.1097/MD.00000000000021700.
42. Urra JM, Cabrera CM, Porras L, Ródenas I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. *Clin Immunol.* 2020;217:108486. doi: 10.1016/j.clim.2020.108486.

43. Olivieri F, Sabbatinelli J, Bonfigli AR, Sarzani R, Giordano P, Cherubini A, et al. Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients. *Mech Ageing Dev.* 2022;204:111674. doi: 10.1016/j.mad.2022.111674.