

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DOS BIOMARCADORES
HEPÁTICOS EM PACIENTES COM COVID-19 EM BELO
HORIZONTE E SUA CONTRIBUIÇÃO COMO
FERRAMENTA DE PREDIÇÃO NO AGRAVAMENTO DA
DOENÇA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

por
Ana Raquel Viana de Godoy

Belo Horizonte
2023

Dissertação

MCS-IRR – A.R.V. GODOY

2023

ANA RAQUEL VIANA DE GODOY

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DOS BIOMARCADORES
HEPÁTICOS EM PACIENTES COM COVID-19 EM BELO
HORIZONTE E SUA CONTRIBUIÇÃO COMO
FERRAMENTA DE PREDIÇÃO NO AGRAVAMENTO DA
DOENÇA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Biologia Celular e Molecular, Genética e Bioinformática.

Orientação: Dra. Soraya Torres Gaze Jangola

Coorientação: Dra Jaqueline Germano Oliveira

BELO HORIZONTE

2023

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB 6 3740/00

G548a Godoy, Ana Raquel Viana de.
2023

Avaliação do papel dos biomarcadores hepáticos em pacientes com covid-19 em Belo Horizonte e sua contribuição como ferramenta de predição no agravamento da doença em pacientes hospitalizados/ Ana Raquel Viana de Godoy. – Belo Horizonte, 2023

XV, 80 f., il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 59-70

Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre Ciências da Saúde pelo Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde Instituto René Rachou. Área de concentração: Biologia Celular e Molecular, Genética e Bioinformática.

1. COVID-19/complicações. 2. Marcadores clínicos/análise. 3. Fígado/patologia. 4. Aspartato Aminotransferase/análise. 5. Ferritina/virologia. 6. Alanina Aminotransferase/análise. 7. Protéina C Reativa/análise. 8. Lactado desidrogenase/análise. I. Título. II. Jangola, Soraya Torres Gaze (Orientação). III. Oliveira, Jaqueline Germano (Coorientação).

CDD – 22. ed. – 616.362

ANA RAQUEL VIANA DE GODOY

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DOS BIOMARCADORES
HEPÁTICOS EM PACIENTES COM COVID-19 EM BELO
HORIZONTE E SUA CONTRIBUIÇÃO COMO
FERRAMENTA DE PREDIÇÃO NO AGRAVAMENTO DA
DOENÇA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Biologia Celular e Molecular, Genética e Bioinformática.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Soraya Torres Gaze Jangola – Fundação Osvaldo Cruz-MG

Prof. Dr. Edward José de Oliveira – Fundação Osvaldo Cruz-MG

Prof. Dr. Jorge Gomes Goulart Ferreira – Instituto de Pesquisa e Inovação Mario Penna

Prof. Dra. Beatriz Senra Álvares da Silva Santos – Universidade Federal de Minas Gerais

Dissertação defendida e aprovada em Belo Horizonte, 11/04/2023

Dedico esse trabalho as mais de 6.873.477 vítimas da COVID-19 em todo o mundo e a todos os profissionais de saúde pelos esforços incansáveis durante a pandemia.

AGRADECIMENTOS

A realização dessa pesquisa e a finalização desta dissertação não teria sido possível sem a ajuda importante de pessoas que compartilharam esses momentos comigo:

À Dra. Soraya Gaze, que confiou a mim esse projeto e me guiou durante esses dois anos e a Dra. Mônica Caetano, pela orientação tão dedicada e importante no campo.

A Dra. Jacqueline de Araújo Fiuza, pela paciência, orientação e apoio imprescindíveis. Aprendi muito durante os dias em que trabalhamos juntas. Serei para sempre grata.

Ao Dr. Carlos Eduardo Calzavara, pelas orientações, suporte, incentivo e apoio, tão importantes durante a minha caminhada no processo seletivo. Muito obrigada.

Ao Dr. Rodrigo Correa e Dr. Helton Santiago, pelo apoio e compreensão durante toda a caminhada. Obrigada de coração!!!

A todo o corpo docente do IRR, pela generosidade em ensinar, colaborando tanto para a construção do pensamento crítico, imprescindíveis para a construção do conhecimento.

Em memória de meus pais Maria Inácia Viana de Godoy e Joaquim Moreira de Godoy, que me ensinaram a importância do estudo e que tanto se sacrificaram para que eu pudesse estudar.

Espero que estejam orgulhosos.

Aos colegas do ICM que me receberam de forma tão acolhedora, me oferecendo momentos de trocas e experiências tão enriquecedoras.

A Bruno Massara, irmão de coração, pelo apoio e incentivo a investir sempre na capacitação e no estudo para a construção do conhecimento.

A Ingrid Gianordolli pelas manhãs de café e prosa, que trouxeram tanta leveza e alegria durante os momentos mais difíceis.

A Regina Massara pelo colo sempre tão acolhedor e Guilherme Massara pelos momentos de música e arte, amo vocês.

A FIOCRUZ por parte do financiamento da minha bolsa de mestrado e pela infraestrutura e demais recursos, imprescindíveis para construção da ciência brasileira.

RESUMO

A pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS CoV-2, desde 2019, afetou países em todo o mundo. Os sintomas dessa doença variaram de leves, variando de gripe comum ou resfriado a graves que aumentaram o risco de mortalidade para esses pacientes afetados. Aproximadamente 50% dos indivíduos foram assintomáticos. Contudo, estudos mostram que indivíduos com comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, doenças hepáticas, neoplasias, doenças renais, doenças imunossupressoras, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares correm maior risco de desenvolver a infecção e evoluir para piores desfechos. Porém, estudos que avaliem a relação entre a COVID-19 e sua associação com lesões hepáticas ainda são pouco conhecidos. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi avaliar o papel dos biomarcadores hepáticos em pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte e sua contribuição como ferramenta de predição no agravamento da doença em pacientes hospitalizados. Para isso, foi realizado um trabalho retrospectivo entre julho/2020 e fevereiro/2021. A seleção de 184 pacientes ocorreu de forma aleatória, em colaboração com dois hospitais na região de Belo Horizonte, e os dados coletados a partir de prontuários eletrônicos provenientes dos hospitais de origem. Os biomarcadores hepáticos (ALT, AST, ferritina, LDH e PCR) foram avaliados na primeira semana de internação por COVID-19, e correlacionados com o local de internação (enfermaria ou CTI) e desfecho da internação (alta ou óbito) e predição da evolução de casos graves da doença. Os parâmetros sexo, idade, tempo total de internação e tempo decorrido a partir do primeiro dia de sintomas também foram avaliados. Podemos observar em pacientes internados em enfermaria que foram a óbito uma correlação positiva entre dias de sintoma e tempo de hospitalização com níveis de LDH, AST, PCR e ALT. Também observamos que pacientes internados em CTI e foram a óbito apresentaram correlação positiva de razão AST/ALT com dias de sintoma e níveis de AST. Sendo assim, é possível correlacionar os dados dos pacientes com biomarcadores hepáticos auxiliando no prognóstico do paciente.

Palavras-chaves: COVID-19, SARS-CoV-2, biomarcadores, fígado, biomarcadores clínicos, biomarcadores hepáticos, Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), ferritina, Lactato Desidrogenase (LDH) e Proteína C Reativa (PCR).

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic caused by the SARS CoV-2 virus, since 2019, has affected countries all over the world. The symptoms of this illness ranged in levels, from the common flu or cold to severe ones that increased the risk of mortality for infected patients. Approximately 50% of subjects were asymptomatic. However, studies show that individuals with comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, obesity, liver diseases, cancer, kidney diseases, immunosuppressive diseases, chronic respiratory and cardiovascular diseases are at greater risk of developing the infection and progressing to death. However, studies that evaluate the relationship between COVID-19 and its association with liver damage are still poorly known. In this sense, the objective of this study was to evaluate the role of liver biomarkers in patients with COVID-19 in Belo Horizonte and their contribution as a predictive tool in the worsening of the disease in hospitalized patients. For this, a retrospective work was carried out between July/2020 and February/2021. A random selection of 184 patients was made, in collaboration with two hospitals in the Belo Horizonte region, and data were collected from electronic medical records from the hospitals. Liver biomarkers (ALT, AST, ferritin, LDH and CRP) were evaluated in the first week of hospitalization due to COVID-19 and correlated with the place of admission (ward or ICU) and result of hospitalization (discharge or death) and prediction of evolution of severe cases of the disease. The parameters gender, age, total length of stay and time elapsed from the first day of symptoms were also evaluated. We have observed in patients hospitalized in the ward who died a positive correlation between days of symptoms and length of hospitalization with levels of LDH, AST, CRP and ALT. We also observed that patients admitted to the ICU and died a positive correlation of AST/ALT ratio with days of symptoms and AST levels. Therefore, it is possible to correlate patient data with liver biomarkers, helping in the patient's prognosis.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, biomarkers, liver, clinical biomarkers, liver biomarkers, Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Ferritin, Lactate Dehydrogenase (LDH) and C-Reactive Protein (CRP)

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Organograma de seleção dos pacientes28
- FIGURA 2.** Avaliação da relação de razão entre os valores das aminotransferases (ALT e AST) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação, dividida por grupos de acordo a admissão hospitalar (alta/óbito) e desfecho clínico (alta/óbito).44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Total de pacientes admitidos durante a primeira semana de internação por COVID-19 em Belo Horizonte, distribuídos por sexo e idade.....	30
GRÁFICO 2. Avaliação por idade em anos dos pacientes internados por COVID-19 em Belo Horizonte, de acordo com o sexo e local de internação	31
GRÁFICO 3. Avaliação da relação entre desfecho clínico, sexo e idade e anos, durante a primeira semana de internação, em pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte.	33
GRÁFICO 4. Avaliação da relação entre o tempo total de hospitalização do paciente com COVID-19 na admissão hospitalar (CTI ou enfermaria) e no desfecho clínico (alta ou óbito) em Belo Horizonte.....	34
GRÁFICO 5. Avaliação do tempo de hospitalização de pacientes com COVID-19 em relação à forma de admissão hospitalar e sexo	35
GRÁFICO 6. Análise dos pacientes com COVID-19 em relação ao intervalo em dias entre o primeiro sintoma e a forma de admissão hospitalar, por desfecho clínico.....	36
GRÁFICO 7. Análise dos pacientes com COVID-19 em relação a saturação ar ambiente no momento da admissão hospitalar e durante o desfecho.....	37
GRÁFICO 8. Avaliação dos valores de referência de Proteína C Reativa (PCR) em pacientes internados por COVID-19, durante a primeira semana de admissão e no desfecho clínico	38
GRÁFICO 9. Avaliação dos valores de Lactado Desidrogenase (LDH) em pacientes internados por COVID-19, durante a internação.	40
GRÁFICO 10. Avaliação dos valores de referência dos níveis de ferritina em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação.....	41
GRÁFICO 11. Avaliação dos valores de referência dos níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação...	42
GRÁFICO 12. Avaliação dos valores de Alanina Aminotransferase (ALT) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação.....	43
GRÁFICO 13. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes na primeira semana de internação na enfermaria e que receberam alta.....	46
GRÁFICO 14. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes da enfermaria que evoluíram para óbito.....	47
GRÁFICO 15. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes do CTI que receberam alta.	48

GRÁFICO 16. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes do CTI que evoluíram para óbito.49

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Resumo da correlação de parâmetros e biomarcadores em pacientes com COVID-19, durante a primeira semana de internação	50
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Valores de correlação de Spearman	29
TABELA 2. Intervalo de idade dos pacientes com COVID-19, durante a primeira semana de internação.....	321
TABELA 3. Intervalo de tempo de internação durante a primeira semana dos pacientes com COVID-19	34
TABELA 4. Dados obtidos através do cálculo da mediana e intervalo entre resultados de exames dos pacientes com COVID-19 durante a primeira semana de internação, de acordo com o local de admissão (enfermaria/CTI) ou desfecho (alta/óbito).	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise de variância

ALP- Fosfatase Alcalina

ALT – Alanina Aminotransferase (do inglês: Alanine Aminotransferase)

AST – Aspartato Aminotransferase (do inglês: aspartate Aminotransferase)

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019 (do inglês: Coronavirus Disease 2019)

CoV – Coronavírus

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DHGNA- Doença hepática gordurosa não alcoólica

DPOC- Doença pulmonar obstrutiva crônica

E- Proteína do Envelope

ECA – Enzima Conversora de Angiotensina (do inglês: Angiotensin-Converting Enzyme)

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2 (do inglês: Angiotensin-Converting Enzyme 2)

HAI- hepatite autoimune

IL-6 – Interleucina 6 (do inglês: Interleukin 6)

IRR – Instituto René Rachou- FIOCRUZ Minas

LDH – Lactado Desidrogenase (do inglês: Lactate Dehydrogenase)

LRA – Lesão Renal Aguda

M- Proteína de Membrana

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde (do inglês: Pan American Health Organization)

PBH – Prefeitura de Belo Horizonte

PCR – Proteína C reativa (do inglês: C-Reactive Protein)

RNA – Ácido Ribonucleico (do inglês: Ribonucleic Acid)

S- Proteína Spike

SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome)

SARS-CoV – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus (do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus)

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavirus 2 (do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

SpO₂- Saturação em ar ambiente

Th1- Linfócitos auxiliares CD4⁺ do tipo 1

Th17- Linfócitos auxiliares CD4⁺ do tipo 17

TGO – Transaminase Glutâmico Oxalética

TGP – Transaminase Pirúvica (TGP)

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês: Tumor Necrosis Factor Alpha)

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

WHO – Organização Mundial de Saúde (do inglês: World Health Organization)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1 SARS-CoV-2 e COVID-19	16
1.2 COVID-19 e Comorbidades	17
1.3 Fígado e COVID-19	20
1.4 Marcadores hepáticos e outras patologias	21
1.4.1 Proteína C Reativa.....	21
1.4.2 Ferritina	22
1.4.3 Lactado desidrogenase.....	23
1.4.4 Aminotransferases	24
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4. METODOLOGIA.....	27
4.1 Aprovações éticas e consentimento dos participantes.....	27
4.2 Critérios de inclusão	27
4.3 Critérios de exclusão	27
4.4 Seleção de pacientes	27
4.5 Coleta e armazenamento de dados dos pacientes	28
4.6 Parâmetros de análise	28
4.7 Valores de referência dos biomarcadores hepáticos.....	28
4.8 Análise estatística	29
5. RESULTADOS	29
5.1 Perfil dos pacientes incluídos no estudo.....	29
5.2 Perfil dos pacientes quanto ao tipo de internação.....	30
5.3 Perfil dos pacientes quanto ao desfecho do caso e tempo de internação.....	33
5.4 Perfil dos biomarcadores hepáticos na COVID-19, e sua relação com o local de internação (enfermaria ou CTI) e desfecho da internação (alta ou óbito).....	37
5.4.1 Avaliação dos níveis de Proteína C Reativa (PCR).....	37
5.4.2 Avaliação dos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH).....	39
5.4.3 Avaliação dos níveis de ferritina	40
5.4.4 Avaliação dos níveis de aminotransferases	41
5.5 Avaliação da correlação dos biomarcadores hepáticos	45
6. DISCUSSÃO.....	50

7. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS	59
ANEXO 1	71
ANEXO 2	78

1. INTRODUÇÃO

1.1 SARS-CoV-2 e COVID-19

O vírus SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, surgiu em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan na província da China e se propagou rapidamente. Estima-se que cerca de 768.187.096 pessoas tenham sido infectadas, e que tenha causado mais de 6.945.714 mortes em todo o mundo (WHO, 2023).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA (ácido ribonucléico) fita simples sentido positivo, e que apresenta um genoma de aproximadamente 29,9 Kb, o maior dentre todos os vírus de RNA, contendo quatro proteínas estruturais: a proteína de membrana (M), proteína spike (S), nucleocapsídeo (N) e proteína do envelope (E) e mais dezesseis proteínas não estruturais. Pertencente à família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae*, ordem *Nidovirales* e gênero *Betacoronavirus*. Os vírus dessa família (CoVs) são vírus zoonóticos com capacidade de infectar animais domésticos ou silvestres, além de humanos. Essas propriedades inespecíficas que os CoVs possuem podem ser devidas a genes acessórios, que já são conhecidos por desempenharem um papel no tropismo do hospedeiro e na adaptação a um novo hospedeiro. A proteína S é responsável pela entrada do vírus na célula no hospedeiro, enquanto a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é conhecida como um receptor humano para essa glicoproteína de superfície da espícula viral, o que facilita sua transmissão entre espécies (Wang *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 foi originariamente identificado em morcegos e pode ter sido transmitido para o homem através de outros animais provenientes do mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, província de Hubei na China (Sharma *et al.*, 2021). O SARS-COV-2 é o terceiro vírus identificado entre os vários vírus da família *Coronaviridae*, após o SARS-COV e o MERS-COV, sendo que as evidências apontam que tanto SARS-COV-2 quanto MERS-COV e SARS-COV tiveram origem em morcegos e outras espécies de roedores, causando doenças respiratórias graves em humanos (Muralidar *et al.*, 2020). A transmissão pelo SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias e aerossóis, expelidas por um indivíduo infectado, decorrente do contato em objetos contaminados e por transmissão orofecal, podendo a disseminação acontecer também através de indivíduos assintomáticos ou pré-sintomáticos (Sharma *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020).

A COVID-19 é uma doença de infecção de trato respiratório, podendo variar de sintomas leves, como febre, fadiga e tosse seca, até insuficiência respiratória grave. Alguns pacientes apresentam sintomas menos comuns como dor cabeça, hemoptise (eliminação de sangue do trato respiratório pela tosse), diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito,

calafrios, náuseas e vômitos. Distúrbios do paladar e olfato também são relatados. O período de incubação é de aproximadamente 1 a 14 dias, onde sinais como dispneia e pneumonia se desenvolvem a partir de 8 dias do início da doença (Hu *et al.*, 2021).

A manifestação clínica se dá principalmente pelo fato do vírus SARS-CoV-2 se ligar às células epiteliais no trato respiratório, iniciando a replicação e migração para as vias aéreas, e entrada nas células epiteliais alveolares nos pulmões. Essa rápida replicação do vírus nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imune. A resposta imune desencadeada leva a síndrome da tempestade de citocinas, que por sua vez induz a síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, sendo a principal causa de morte em pacientes com COVID-19 (Huang *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020). Pacientes idosos (>60 anos) e com comorbidades graves possuem maior risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e maior mortalidade (Wu *et al.* 2020; Liu *et al.* 2020; Tian *et al.* 2020). A falência de múltiplos órgãos também foi relatada em alguns casos da doença (Wu e Mcgoogan, 2020; Chen *et al.*, 2020; Yao *et al.*, 2020).

1.2 COVID-19 e Comorbidades

As comorbidades são comumente relacionadas a piores prognósticos na COVID-19, principalmente em indivíduos idosos. Além disso, são fatores de risco para evolução para os casos mais graves da doença, podendo levar ao óbito. Indivíduos com comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, doenças hepáticas, neoplasias, doenças renais, doenças imunossupressoras, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares correm maior risco de desenvolver a infecção e evoluir para piores desfechos (Ejaz *et al.*, 2020).

A ECA2, enzima da qual o vírus SARS-CoV-2 utiliza o receptor para penetrar na célula do hospedeiro, é expressa em vários tipos de células do corpo humano, incluindo células pulmonares, cardíacas, renais, intestinais e endoteliais. Contudo, foi descrito que a afinidade do vírus pelo receptor ECA2, através da glicoproteína proteína Spike (S), pode ser ampliada de 10 a 20 vezes (Gupta *et al.*, 2023). Muitas comorbidades estão associadas a uma expressão e/ou atividade aumentada ou diminuída de ECA2, assim como mudança de equilíbrio ECA/ECA2 em ambas as direções (Bourgonje *et al.*, 2020).

Algumas complicações por comorbidades são explicadas diante da infecção por COVID-19. O diabetes mellitus é caracterizado pela produção reduzida de insulina, podendo ser classificada entre diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2, sendo esse último o mais comum e o mais relatado como comorbidade mais impactante na COVID-19. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam mortalidade significativamente maior (cerca de três vezes) por COVID-19 do que

indivíduos não diabéticos (Zhu *et al.*, 2020). Estudos em pacientes e modelo murino afetados por diabetes tipo 2 mostraram que há uma mudança no perfil imunológico de células T CD4⁺ reguladoras para pró-inflamatórias Th1 e Th17 (Xia *et al.*, 2018; Kulcsar *et al.*, 2019). Os estudos sugerem que esse mecanismo, assim como suas consequências, faça com que os pacientes diabéticos sejam mais suscetíveis a infecções (Hodgson *et al.*, 2015; Gasmi *et al* 2021).

Assim como o diabetes mellitus, a hipertensão arterial também é relatada como uma das comorbidades subjacentes mais comuns na COVID-19, sendo comumente associada a idade avançada dos principais fatores de risco para a COVID-19 (Gasmi *et al* 2021). Um estudo mostrou que 75% dos pacientes na Itália que morreram por COVID-19 sofriam de hipertensão (Kreutz *et al.*, 2020). A hipertensão arterial é caracterizada por níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias, sendo um dos principais fatores de risco para ocorrência de acidente vascular cerebral, enfarte, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca (Mills e Stefanescu, 2020). A hipertensão é uma doença crônica, inflamatória, que atenua a resposta imune inata, um importante componente para o desenvolvimento da COVID-19, principalmente em pacientes críticos (Azevedo, *et al.* 2021).

Dentro das comorbidades que apresentam maior impacto na COVID-19, podemos citar o câncer, já que pessoas idosas possuem taxas maiores de incidência, independentemente do tipo de câncer, e são mais suscetíveis a COVID-19 grave (Gasmi *et al.*, 2021). O câncer é uma doença maligna que tem em comum o crescimento desordenado de células podendo invadir tecidos subjacentes ou órgãos distantes. Segundo a OPAS (2022) o câncer é uma das principais causas de morte nas Américas (OPAS, 2022). Pacientes com câncer são mais suscetíveis a COVID-19 grave, devido a supressão imunológica em razão da quimioterapia ou que a receberam nos últimos três meses, pacientes em extensa radioterapia e submetidos recentemente a transplantes de medula óssea ou células-tronco ou ainda em uso de imunossupressores (Gasmi *et al* 2021).

A obesidade também é classificada com um fator de risco para o agravamento de casos na COVID-19. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas e estima-se que, até 2025, aproximadamente 167 milhões de pessoas – adultos e crianças – sofreram problemas de saúde por estarem acima do peso ou obesas (OPAS, 2022). Considerada uma doença inflamatória crônica não transmissível, a obesidade compromete a função pulmonar, e está associada à diminuição do volume de reserva expiratória, capacidade funcional e complacência pulmonar, resultando no aumento do trabalho respiratório e da resistência das vias aéreas, gerando sobrecarga cardíaca e desregulação

imunológica, além de um comprometimento a resistência à insulina (Sabino Moreira, *et al* 2020; Silva *et al.*, 2021). Trabalhos mostram que pacientes com obesidade permaneceram hospitalizados por mais tempo e risco cinco vezes maior de óbito (Rossi *et al.*, 2020; Hur *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2-provoca uma infecção respiratória aguda potencialmente grave. Em pacientes com doenças pulmonares, tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar, fibrose cística entre outras o risco de complicações é aumentado (Beltramo *et al.*, 2021). Pacientes com doenças pulmonares podem evoluir para uma DPOC devido a presença de tosse produtiva, baixa imunidade, uso de corticosteroides inalatórios, efeitos da tempestade de citocinas, e destruição dos tecidos pulmonares. Alguns trabalhos demonstram que pacientes com asma aumenta o risco de desenvolver COVID-19 grave, e DPOC aumenta esse risco em quatro vezes (Sanchez-Ramirez *et al.*, 2020; Aveyard *et al.*, 2021).

A infecção por SARS-CoV-2 pode afetar vários órgãos do corpo humano e no rim a lesão renal aguda (LRA) está associada com piores desfechos. O comprometimento renal na COVID-19 ocorre devido a mecanismos patogênicos como hipóxia, inflamação, sepse, alterações hemodinâmicas, síndrome cardiorenal aguda, rabdomiólise, lesão mitocondrial, disfunção endotelial, microembolia, infarto renal e uso de drogas nefrotóxicas, sendo comumente associadas a LRA (Liakopoulos *et al.*, 2022).

Em relação ao impacto das doenças hepáticas crônicas na evolução da patologia da COVID-19, ainda não está totalmente esclarecido. Porém, há um aumento de dados relacionando a severidade da infecção por SARS-CoV-2 com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hepatite viral ou hepatite autoimune (HAI) (Sarin *et al.*, 2020; Bajaj *et al.*, 2021; Iavarone *et al.*, 2020). Pacientes com cirrose são mais susceptíveis às infecções do que outros indivíduos (Albillos *et al.*, 2014). Tal fato se deve em parte pela cirrose estar associada a uma disfunção imune, com produção de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias e que podem explicar a maior mortalidade de infecções nestes pacientes (Arvaniti *et al.*, 2010). Essa associação também é feita na infecção por SARS-CoV-2, onde se observa um aumento da mortalidade em pacientes com doenças hepáticas quando comparados a pacientes sem doenças hepáticas crônicas (Sarin *et al.*, 2020; Bajaj *et al.*, 2021; Iavarone *et al.*, 2020). Contudo, alguns estudos mostram que dano hepático é comumente encontrado em pacientes com COVID-19, e que não possuíam histórico de doença hepática crônica, ocorrendo em aproximadamente 15-53% dos casos (Amin, 2021), se mostrando um interessante objeto de estudo.

1.3 Fígado e COVID-19

O fígado pertence ao sistema digestório e possui funções endócrinas e exócrinas. Secreta uma variedade de hormônios e é responsável pela secreção da maioria das proteínas plasmáticas. É o segundo maior órgão do corpo humano, e é a maior glândula do organismo, representando 2,5 a 4,5% da massa corpórea (Oriá, 2016). Com peso médio de 1500g, recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco total e desempenha funções vitais à saúde do organismo metabolizando bilirrubinas, proteínas, carboidratos e lipídios. Também é responsável pelo armazenamento de substâncias, transformação e excreção de drogas, degradação e excreção de hormônios e hemostasia, além fazer parte do sistema imunológico (Schinoni, 2006).

A avaliação das funções do fígado é realizada através de exames de sangue laboratoriais que avaliam as enzimas séricas comumente usadas como biomarcadores de lesão hepatocelular. Os testes mais comuns realizados para avaliar a função hepática são: testes de medidas de lesão de hepatócitos (aspartato aminotransferase ou ALT, e alanina aminotransferase ou AST), lesões no ducto biliar ou colestase (fosfatase alcalina ou ALP, e gama-glutamilttransferase ou GGT), marcadores de depuração hepática/capacidade de secreção biliar (bilirrubina), medidores de capacidade sintética (tempo de protrombina e albumina), marcadores de fase aguda inflamatória (Ferritina e Proteína C Reativa ou PCR) e marcador de dano celular (Lactado Desidrogenase ou LDH) (Bertolini et al., 2020).

A lesão hepática pode ser uma manifestação comum durante a infecção por SARS-CoV-2, com alterações dos testes hepáticos mais significativa durante as duas primeiras semanas de internação, onde os pacientes apresentam concentrações de ALT e AST, bilirrubina e GGT elevadas em até três vezes os limites superiores do normal (Higuera-De La Tijera *et al.*, 2021). Estudos também mostraram valores anormais de razão ALT/AST e níveis menores de albumina em pacientes com COVID-19 severa (Huang *et al.*, 2020; Fan et al., 2020; Chen *et al.*, 2020).

Algumas causas são discutidas em diversos trabalhos, como por exemplo, inflamação, ativação imune intra-hepática, hipoxemia, trombose microvascular ou toxicidade medicamentosa (Fan *et al.*, 2020; Sonzogni *et al.*, 2020; Morgan et al., 2020; Jothimani *et al.*, 2020). Outra possível associação envolve os receptores ECA2 que são expressos em menor proporção nos hepatócitos, sugerindo que o SARS-CoV-2 pode entrar diretamente nessas células e conseqüentemente causar danos hepáticos (Hamming *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2020).

Em estudo de coorte prospectivo realizado por Weber e colaboradores (2021) com 275 pacientes observou que 58% dos pacientes apresentavam anormalidades na função hepática no momento da internação hospitalar, com elevação predominante de AST (42%), GGT (37%) e

ALT (27%), além de hipoalbuminemia observada em 33% dos pacientes (Weber *et al.*, 2021). Também foi observado que pacientes que necessitaram de tratamento na UTI e ventilação mecânica apresentavam elevação de ALT e GGT, assim como hipoalbuminemia (Weber *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Marin e colaboradores (2021), com 329 pacientes infectados por SARS-CoV-2, pacientes com testes anormais de enzimas hepáticas no momento da admissão tinham uma maior taxa de transferência para UTI (20%), necessidade de ventilação mecânica (21%), lesão renal aguda (22%) e mortalidade (21%), quando comparado a pacientes com resultados normais de enzimas hepáticas (Marin *et al.*, 2021). Em um outro estudo realizado por Cai e colaboradores (2020), onde foram coletados registros clínicos e resultados laboratoriais de 417 pacientes com COVID-19, 76,3% dos pacientes tiveram resultados anormais nos testes hepáticos, sendo que 21,5% dos pacientes apresentaram lesão hepática durante a hospitalização. Pacientes com testes hepáticos anormais na admissão tiveram maiores chances de progredir para a casos graves da doença (Cai *et al.*, 2020).

Avaliando esses e outros trabalhos que descrevem alterações de marcadores hepáticos nos levaram a questionar se os resultados, avaliados no momento da internação, não poderiam auxiliar os profissionais de saúde na conduta do paciente através de biomarcadores. Resumidamente, esses biomarcadores são indicadores que medem características de processos fisiológicos, patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas, que serão descritas a seguir.

1.4 Marcadores hepáticos e outras patologias

Os biomarcadores são indicadores biológicos mensuráveis, que podem ser aplicados para descrever características observáveis de determinada enfermidade e são uma ferramenta importante para prever a progressão da doença para as formas mais graves, sendo relevante na estratificação de risco (Henry *et al.*, 2020a; Henry *et al.*, 2020b). Os biomarcadores podem refletir o envolvimento de múltiplos órgãos, sendo que alguns desses biomarcadores são também utilizados para monitorar disfunções em órgãos distintos ao mesmo tempo (Battaglini *et al.*, 2022).

Existem vários tipos de biomarcadores: marcadores hematológicos, bioquímicos, de coagulação e inflamatórios. No presente estudo avaliamos os biomarcadores bioquímicos AST e ALT, e os biomarcadores inflamatórios, LDH, PCR e ferritina sérica, visando avaliar os possíveis danos hepáticos causados pelo SARS-CoV-2 e sua predição para evolução para casos mais graves da doença. Esses biomarcadores estão descritos a seguir.

1.4.1 Proteína C Reativa

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, secretada pelo fígado e está envolvida na resposta imune inata. Na clínica o seu aumento indica uma resposta do organismo a uma inflamação. A PCR aumenta com a inflamação aguda e desaparece após a resolução do processo inflamatório de forma rápida. Níveis elevados de PCR geralmente estão associados a infecção significativa ou lesão (Taylor *et al.*, 2020). A PCR é um marcador inflamatório muito indicado na clínica para diagnóstico de infecções agudas, infecções crônicas, pós-operatório, neoplasias, doença cardiovascular aguda, tromboembolismo, doença renal aguda e inflamação sistêmica não infecciosa (artrite reumatoide, lúpus serosite ou vasculite, politrauma, pancreatite necrotizante) (Aguiar *et al.*, 2013). A alteração de seus valores começa entre 4 a 6 horas após o estímulo, duplica a cada 8 horas e atinge o pico entre 36 a 50 horas, possuindo meia vida plasmática de 19 horas mesmo após estímulo único, como em traumas ou cirurgias, podendo levar vários dias para retornar aos níveis basais (Aguiar *et al.*, 2013). As elevações nos valores de concentração plasmática da PCR nos casos de inflamações leves e infecções virais chegam a 10-40 mg/L, sendo que em inflamações mais graves e infecções bacterianas, as concentrações plasmáticas podem chegar a valores entre 40-200mg/L (valor de normalidade <10,0 mg/L). A PCR é um biomarcador que vem sendo fortemente correlacionado com a COVID-19, e se encontra significativamente elevado durante o estágio inicial da inflamação, sendo considerada um indicador da gravidade da doença e usado como parâmetro diagnóstico (Taylor *et al.*, 2020). Em um trabalho de meta-análise realizado com 20 estudos observacionais com 4.843 casos confirmados de pacientes com COVID-19 severa ou fatal apresentaram maiores níveis de PCR (>10 mg/L), além de outros parâmetros (Malik *et al.*, 2020). Smilowitz e colaboradores (2021) observaram que pacientes com COVID-19 que possuíam maiores níveis de PCR apresentavam tromboembolismo venoso, lesão renal aguda, doença crítica e mortalidade intra-hospitalar, quando comparado a pacientes com níveis menores de PCR, associando concentrações iniciais de PCR e desfechos clínicos (Smilowitz *et al.*, 2021).

1.4.2 Ferritina

A ferritina é a principal proteína intracelular de armazenamento de ferro e é um mediador chave da disfunção imunológica. A sua dosagem é utilizada como um marcador de fase aguda e seus níveis geralmente se correlacionam com grau de inflamação patológica, sendo de extrema importância em processos celulares vitais desempenhando vários papéis em inúmeras condições, incluindo doenças inflamatórias, neurodegenerativas e malignas (Rosário *et al.*, 2013). A ferritina é liberada pelo fígado e sua secreção é provocada pelo aumento dos níveis plasmáticos de ferro no organismo. Durante condições inflamatórias ocorre o aumento

de citocinas como, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α), que estimulam a liberação de ferritina na corrente sanguínea (Mahroum *et al.*, 2022). Apresentada em altas concentrações tanto no meio intra-celular quanto no extracelular, atua sequestrando e armazenando ferro intracelularmente, sendo de grande importância na homeostase, protegendo o corpo contra infecções, lesões e cânceres (Mahroum *et al.*, 2022). Durante a infecção pelo SARS-CoV-2 a ferritina se encontra em níveis séricos superiores em muitos casos devido a elevação de citocinas e biomarcadores inflamatórios, sendo associados a casos mais graves da doença (Huang *et al.*, 2020; Lino *et al.*, 2021). Em um estudo realizado com 97 pacientes positivos para SARS-CoV-2, avaliados nos primeiros dias de internação, foi possível observar uma forte correlação entre ferritina sérica e mortalidade independentemente da idade, com pacientes evoluindo para cuidados intensivos e respiratórios (Lino *et al.*, 2021). Em um trabalho realizado com 10 estudos de meta-análise, os resultados demonstraram que o nível plasmático de ferritina foi maior em pacientes que não sobreviveram ou evoluíram para COVID-19 grave (Huang *et al.*, 2020).

1.4.3 Lactado desidrogenase

A lactado desidrogenase (LDH) é crucial no metabolismo da glicose e sua concentração no sangue é usada para avaliar a oxigenação tecidual, sendo importante em uma variedade de processos biológicos e clínicos. É uma enzima de terminação de via metabólica da glicólise anaeróbica, tendo como produto da reação a lactato e está expressa em quase todas as células humanas, incluindo pulmões, coração, fígado, rins, células sanguíneas e medula óssea (Lehninger, 2006). A elevação da LDH no sangue está associada a exercícios físicos vigorosos, ou em condições patológicas como: choque, sepse, parada cardíaca, trauma, convulsões, isquemia, câncer, artrite reumatoide entre outras (Gupta, 2022; Rahi *et al.*, 2020). O LDH é considerado um marcador inflamatório de dano tecidual agudo ou crônico, onde níveis mais altos de LDH plasmáticos estão associados a gravidade da pneumonia, insuficiência respiratória e infecções intersticiais, e normalmente associada a desfechos ruins (Henry *et al.*, 2020; Poggiali *et al.*, 2020). Em um estudo onde foi avaliado os níveis plasmáticos de LDH em pacientes com COVID-19, pacientes que foram a óbito ou estavam gravemente doentes apresentaram níveis plasmáticos significativamente mais altos em comparação aos pacientes que apresentavam formas mais leves da doença (Sheth *et al.*, 2021). Diversos autores descrevem níveis significativamente maiores de LDH em pacientes que evoluíram para UTI, correlacionando com dano tecidual a gravidade da doença (Luo *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020;

Xiong *et al.*, 2020). Também foi descrito que pacientes que necessitaram de ventilação mecânica também tiveram os valores plasmáticos de LDH maiores (Mo *et al.*, 2020).

1.4.4 Aminotransferases

As aminotransferases podem estar alteradas em vários tipos de patologias e são consideradas marcadores de lesão hepática, incluindo etiologias de hepatites virais e fígado gorduroso (Sookoian e Pirola., 2015; Telli *et al.*, 2016).

Na COVID-19 as alterações das aminostransferases estão ligadas aos efeitos citopáticos do vírus SARS-CoV-2, que através da proteína Spike (S) se liga ao receptor ECA2 das células hepáticas, principalmente colangiócitos e hepatócitos, causando danos (Hamming *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2020). As lesões hepáticas ocorrem por danos diretos nas células, através de renovação da resposta imune e distúrbio dos mecanismos responsáveis pela auto-tolerância do hospedeiro, vasculite cutânea, formação de trombos, distúrbio do metabolismo e da glicose ou hipóxia tecidual (Faour *et al.*, 2022).

A enzima aspartato aminotransferase (AST) é uma enzima citosólica e encontrada primordialmente no fígado, mas também está distribuída em vários tecidos do corpo humano, como coração, músculo esquelético, rins, cérebro e pulmões (Gomes, 2014). Quando ocorrem lesões por isquemia ou toxicidade seus valores podem estar até dez vezes acima do limite normal, sendo seu pico nas primeiras 24 horas após o estímulo, regressando ao padrão de normalidade em até 7 dias (Gomes, 2014). A enzima alanina aminotransferase (ALT) é utilizada com mais frequência como indicador de hepatotoxicidade e lesão hepática. A razão ALT/AST é utilizada com grande frequência no diagnóstico de lesão hepática, sendo possível avaliar a extensão do dano. Valores de razão AST/ALT ≥ 1 estão associados a lesões severas (Gomes, 2014).

Os valores de aminotransferases vem sendo associados a alterações da função hepática durante a infecção por SARS-CoV-2, assim como o aumento da LDH, além de marcadores de inflamação como PCR e ferritina (Licata, *et al.*, 2021). Em um estudo realizado com 1.099 pacientes com COVID-19, foram avaliados os níveis plasmáticos das aminotransferases em pacientes graves e não graves (Guan *et al.*, 2020). Os níveis plasmáticos de AST estavam alterados em 18% dos pacientes não graves e 56% em pacientes com diagnóstico de doença grave. Em relação aos resultados de ALT, notou-se um aumento de 20% nos níveis em pacientes com doença não grave e 28% em pacientes graves (Guan *et al.*, 2020).

A lesão hepática por SARS-CoV-2 ainda não está totalmente esclarecida. Estudos mostram que é possível perceber anormalidades clínicas na bioquímica hepática, geralmente

caracterizadas por elevações leves (1 a 2 vezes o limite superior de normalidade) dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), de 29 a 39% e 38 a 68% respectivamente (Marjot *et al.*, 2021). Outro estudo relata um agravamento da condição hepática preexistente devido a infecção em sobreposição com a hepatotoxicidade pelo uso de medicamentos usados durante o tratamento da COVID-19 (Licata *et al.*, 2021). A compreensão de quais são os fatores envolvidos na indução de danos hepáticos pelo vírus SARS-CoV-2 é de extrema importância, a fim de se evitar a evolução para casos mais graves da doença.

Diante do exposto, a hipótese desse trabalho é que a variação encontrada nos biomarcadores hepáticos de pacientes internados em Belo Horizonte (2020/2021), durante a primeira semana de admissão hospitalar por COVID-19, pode ser usada como ferramenta no prognóstico da doença.

2. JUSTIFICATIVA

A pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS CoV-2, desde 2019, afetou países em todo o globo (WHO, 2023). Os sintomas dessa doença variaram de leves, como gripe comum ou resfriado a graves que aumentaram o risco de mortalidade para esses pacientes afetados. Aproximadamente 50% dos indivíduos foram assintomáticos. Contudo, estudos mostram que a porção da população mais vulnerável a doenças graves e mortalidade é composta de pacientes idosos e comprometidos imunologicamente (Estenssoro *et al.*, 2021). Além disso, indivíduos com comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade, doenças hepáticas, neoplasias, doenças renais, doenças imunossupressoras, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares correm maior risco de desenvolver a infecção e evoluir para piores desfechos. Rabaan e colaboradores fizeram uma revisão dos dados disponíveis na literatura, mostrando que as causas mais prováveis de falência de múltiplos órgãos e mortalidade são a tempestade de citocinas e a resposta imunoinflamatória (Rabaan *et al.*, 2021). Contudo, há necessidade de encontrar indicadores adequados que possam avaliar adequadamente o prognóstico e a gravidade da COVID-19, a fim de reduzir a taxa de mortalidade nesses pacientes. Diversos estudos observacionais revelaram que pacientes críticos com COVID-19 apresentam níveis plasmáticos elevados de vários marcadores inflamatórios, principalmente proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), LDH, Velocidade de hemossedimentação, incluindo parâmetros hematológicos (Soraya, 2020; Yuan *et al.*, 2020; Rydzynski Moderbacher *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020).

Nesse contexto, estudos que avaliem a relação entre a COVID-19 e sua associação com lesões hepáticas ainda são pouco conhecidos. Os processos fisiopatológicos hepáticos que ocorrem após a infecção por COVID-19 geram uma reação sistêmica exagerada, mediada pela ativação de linfócitos, neutrófilos, aumento da Proteína C Reativa, e inflamação por citocinas, podendo causar lesões ao fígado por hipotensão sistêmica, isquemia, coagulação anormal, microtrombos e disfunção, sendo capaz de exacerbar ainda mais o dano hepático causado por efeitos citopáticos virais diretos (Kariyawasam *et al.*, 2022).

Avaliando diversos trabalhos que descrevem alterações de marcadores hepáticos nos levaram a questionar se os resultados, avaliados no momento da internação, não poderiam auxiliar os profissionais de saúde na conduta do paciente através de biomarcadores. A estratégia de avaliação de biomarcadores laboratoriais vem se mostrando de grande valor diagnóstico e prognóstico para a estratificação de risco na COVID-19, contribuindo assim para o conhecimento sobre os danos ocasionados ao fígado durante a infecção por SARS-CoV-2 e sua predição no agravamento da doença (Kariyawasam *et al.*, 2022).

Nesse estudo, avaliamos os biomarcadores ALT, AST, ferritina, LDH e PCR, classificando os pacientes por sexo, idade e local de internação (enfermaria ou CTI), buscando possíveis biomarcadores hepáticos que poderiam auxiliar os profissionais de saúde na conduta do paciente.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as alterações de biomarcadores hepáticos durante a primeira semana de internação de pacientes com COVID-19 e sua aplicação na predição de agravamento da doença em pacientes hospitalizados.

3.2 Objetivos Específicos

- Selecionar pacientes positivos para COVID-19 de forma aleatória, e caracterizar o perfil dos pacientes incluídos no estudo;
- Caracterizar os pacientes selecionados quanto ao tipo de internação;
- Caracterizar os pacientes quanto ao desfecho do caso e tempo de internação;
- Analisar o perfil de pacientes quanto ao intervalo entre o primeiro sintoma e a busca por atendimento médico, além do perfil de saturação;

- Avaliar o perfil dos biomarcadores hepáticos na COVID-19, e sua relação com o local de internação (enfermaria ou CTI) e desfecho da internação (alta ou óbito);
- Avaliar a importância dos biomarcadores de danos hepáticos na predição da evolução de casos graves da COVID-19.

4. METODOLOGIA

4.1 Aprovações éticas e consentimento dos participantes

Projeto submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) Instituto de Pesquisas René Rachou (IRR) CAAE: 30399620.0.0000.5091, parecer número: 5.024.002 (Anexo 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi aprovado e encontra-se no Anexo 2. O estudo teve seu início somente após a aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que será mantido em sigilo por 5 anos após o término do estudo.

4.2 Critérios de inclusão

Pacientes do sexo masculino e feminino, maiores de 18 anos internados com sintomas de COVID-19, com diagnóstico de COVID-19 confirmado através do ensaio de RT-PCR em tempo real, avaliados durante a primeira semana de internação.

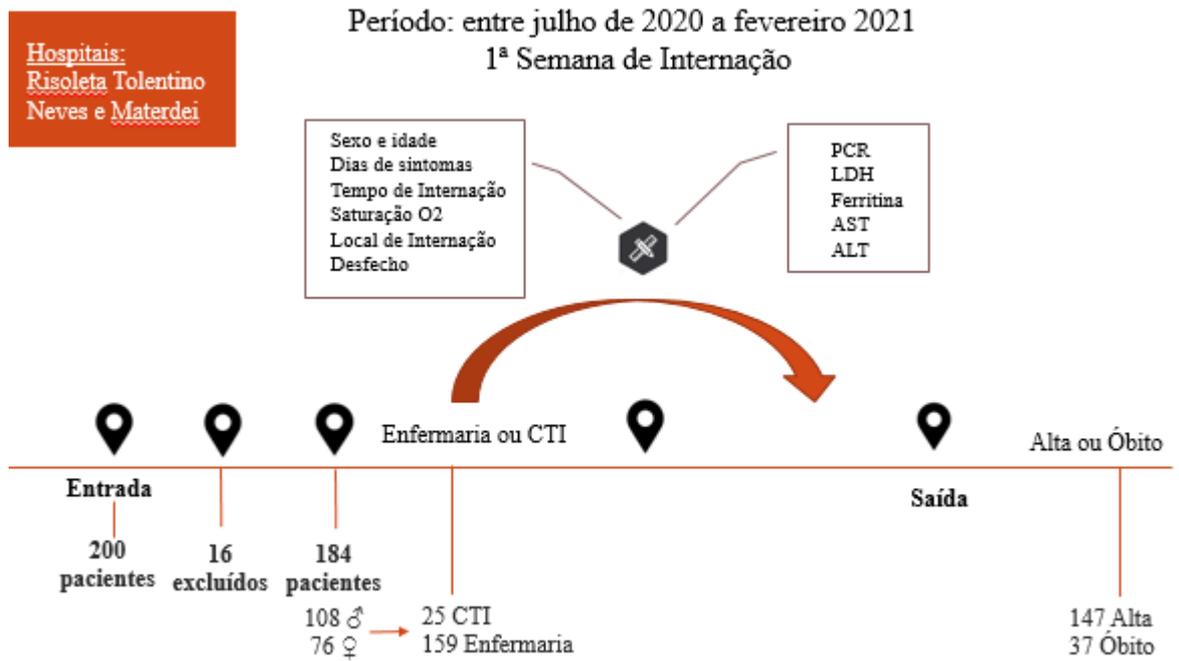
4.3 Critérios de exclusão

Contraindicação de coleta do material por qualquer motivo, internação por outros motivos e COVID-19 positivo, pacientes negativos para COVID-19 e mulheres grávidas.

4.4 Seleção de pacientes

A seleção de pacientes com COVID-19 ocorreu de forma aleatória, em colaboração com dois hospitais na região de Belo Horizonte: Hospital Risoleta Tolentino Neves e Hospital Mater Dei, entre o período de julho de 2020 e fevereiro de 2021, totalizando 200 pacientes. Desta coorte, 16 pacientes foram excluídos devido a internação por outro motivo, gravidez ou transferência hospitalar durante o período de realização do estudo. Todos os pacientes possuíam diagnóstico confirmado para COVID-19 e idade superior a 18 anos. Os pacientes selecionados para o estudo receberam um código para manter suas identidades anônimas e após a codificação, nenhuma informação relativa à identificação do paciente foi mantida (Figura 3).

FIGURA 1. Organograma de seleção dos pacientes



FONTE: Elaborado pelo autor.

4.5 Coleta e armazenamento de dados dos pacientes

Os dados dos pacientes foram coletados a partir de prontuários eletrônicos provenientes dos hospitais de origem. Portanto, este é um trabalho retrospectivo. O programa RedCap (*Research Electronic Data Capture* - <https://redcap.saude.gov.br/>) foi utilizado para criar uma base de dados contendo dados antropométricos, dados relativos ao histórico de saúde e resultados de exames laboratoriais. Todos os exames laboratoriais ocorridos durante a internação por COVID-19 foram armazenados.

4.6 Parâmetros de análise

Para este trabalho foram utilizados os seguintes parâmetros de análises: sexo, idade, tipo de internação no momento da admissão (enfermária ou CTI), desfecho final (alta hospitalar ou óbito), tempo total de internação, tempo decorrido a partir do primeiro dia de sintomas de COVID-19, biomarcadores hepáticos: AST, ALT, PCR, LDH e ferritina.

4.7 Valores de referência dos biomarcadores hepáticos

Os valores de referência relativos à normalidade dos níveis dos marcadores foram considerados seguindo a recomendação dos kits e as técnicas de análises realizadas pelo laboratório do hospital Mater Dei, que abrange os critérios do Hospital Risoleta Tolentino

Neves. Além disso, foram considerados os valores de referência abrangentes tanto para homens quanto para mulheres:

- AST: limite de referência entre 14,0 a 59,0 u/L.
- ALT: limite de referência entre 4,0 a 38,0 u/L.
- PCR: limite de referência inferior a 10 mg/dL.
- LDH: limite de referência entre 120 a 246 u/L.
- Ferritina: limite de referência entre 23,9 a 336,6 ng/mL.

4.8 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada usando o software GraphPadPrism 8.0 (GraphPad Software Inc.). Para a análise comparativa entre os grupos empregou-se o teste de Análise de Variância (ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey para dados paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn para dados não paramétricos. Para a análise comparativa entre dois grupos empregou-se o teste t de Student para dados paramétricos e o teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. As correlações analisadas entre parâmetros avaliados durante o estudo foram realizadas através do teste de correlação de Spearman (r) (Tabela 1). Em todos os casos, as diferenças estatisticamente significativas foram consideradas com o valor de p menor que 0,05 para confiabilidade de 95%.

TABELA 1. Valores de correlação de Spearman

Correlação	Intervalo do valor de r ⁽¹⁾
Negativa forte	-1 - -0,61
Negativa moderada	-0,60 - -0,40
Positiva moderada	0,4 – 0,6
Positiva forte	0,61- 1

⁽¹⁾ Intervalo da correlação de Spearman considerados para este trabalho (valor de r) e sua respectiva nomenclatura. Valor de r > 1, correlação positiva. Valor de r < 1, correlação negativa.

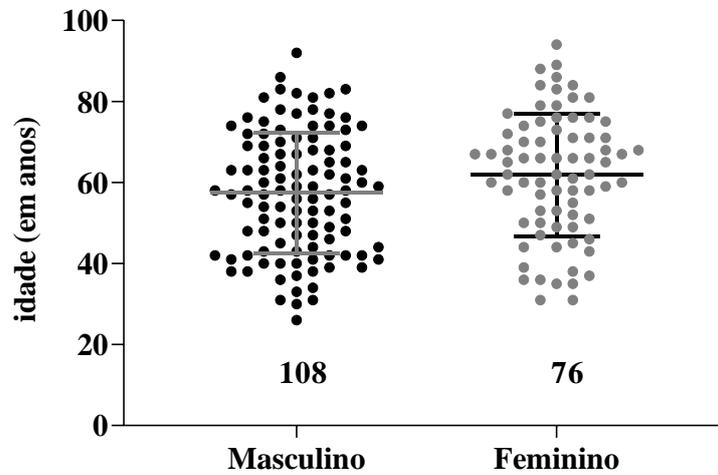
FONTE: Elaborado pelo autor

5. RESULTADOS

5.1 Perfil dos pacientes incluídos no estudo

Durante o período de julho de 2020 a fevereiro de 2021, foram avaliados os dados de 184 pacientes com idade superior a 18 anos, durante a primeira semana de admissão hospitalar. Dentre os pacientes avaliados, 108 eram do sexo masculino (58,7%) e 76 (41,3%) eram do sexo feminino (Gráfico 1).

GRÁFICO 1. Total de pacientes admitidos durante a primeira semana de internação por COVID-19 em Belo Horizonte, distribuídos por sexo e idade.

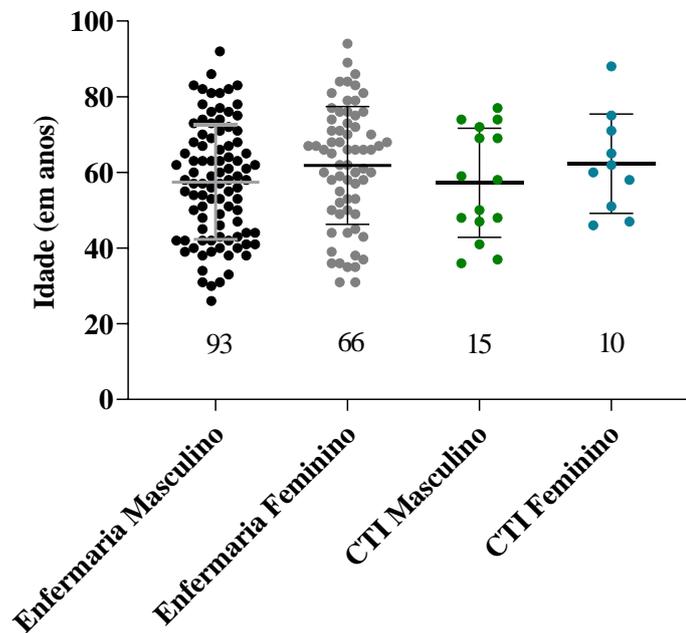


Avaliação do número total de pacientes internados por COVID-19 em Belo Horizonte, por sexo e idade. Os pacientes foram distribuídos em grupos. Cada ponto representa um paciente. O eixo vertical (y) representa a idade em anos e o eixo horizontal (x) o sexo. Os círculos de cor preta representam os pacientes do sexo masculino (n=108) e os de cor cinza representam os pacientes do sexo feminino (n=76). A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.2 Perfil dos pacientes quanto ao tipo de internação

Entre os pacientes internados em enfermaria (159 pacientes), 93 eram do sexo masculino e 66 eram do sexo feminino. No CTI foram admitidos 15 pacientes do sexo masculino e 10 pacientes do sexo feminino (Gráfico 2). Ou seja, é possível observar que não há diferença na porcentagem relativa ao sexo independentemente do local de internação: a incidência de pacientes do sexo feminino foi de 41% na enfermaria e 40% no CTI (Gráfico 2).

GRÁFICO 2. Avaliação por idade em anos dos pacientes internados por COVID-19 em Belo Horizonte, de acordo com o sexo e local de internação



Análise do número de pacientes internados por COVID-19 em Belo Horizonte de acordo com a admissão hospitalar (enfermaria ou CTI), desfecho (alta ou óbito), sexo (masculino e feminino) e idade (acima de 18). Cada ponto representa um paciente. O eixo vertical (y) representa a idade em anos e o eixo horizontal (x) sexo, admissão hospitalar e desfecho. Os círculos de cor preta representam os pacientes do sexo masculino (n=93) e os círculos de cor cinza representam os pacientes do sexo feminino (n=66) admitidos na enfermaria. Os círculos de cor verde representam os pacientes do sexo masculino (n=15) e os círculos de cor azul representam os pacientes do sexo feminino (n=10), admitidos no CTI. Foram utilizados os testes estatísticos de Kruskal-Wallis ($p < 0,2829$) e Tukey ANOVA ($p < 0,2705$), com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

A idade dos pacientes internados foi avaliada como fator que poderia estar associado à comorbidades. O intervalo de idade entre os pacientes variou de 26 a 94 anos, no geral, e entre 26-94 anos para os pacientes internados em enfermaria e entre 36-88 anos para pacientes internados no CTI (Tabela 2). Desta forma, observa-se que não houve diferença nas idades dos pacientes relacionada ao local de internação.

TABELA 2. Intervalo de idade dos pacientes com COVID-19, durante a primeira semana de internação

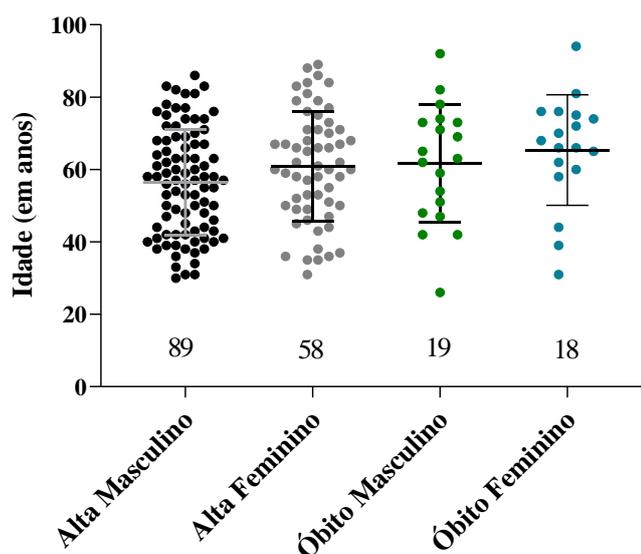
Local da admissão ⁽¹⁾	N amostral ⁽²⁾	Mediana ⁽³⁾	Intervalo (anos) ⁽⁴⁾
Enfermaria Geral	159	60,0	26-94
Enfermaria Masculino	93	58,0	26-92
Enfermaria Feminino	66	65,5	31-94
CTI Geral	25	59,0	36-88
CTI Masculino	15	58,0	36-77
CTI Feminino	10	61,0	46-88

Os dados acima mostram o intervalo entre as idades de cada sexo, a mediana, assim como o N amostral de cada grupo de pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte.⁽¹⁾ Foram considerados os pacientes admitidos na Enfermaria ou CTI, durante a primeira semana de internação.⁽²⁾ Total da amostra de 184 pacientes.⁽³⁾ A mediana foi calculada usando o software de planilhas eletrônicas Excel da empresa Microsoft®, através da função “median”.⁽⁴⁾ O cálculo de intervalo em anos foi calculado usando o software de planilhas eletrônicas Excel da empresa Microsoft®, através da função “media”. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.3 Perfil dos pacientes quanto ao desfecho do caso e tempo de internação

Quanto ao desfecho dos casos estudados, alta hospitalar ou óbito, foi possível observar que 82,4% (89/108) dos pacientes do sexo masculino e 76,3% (58/76) dos pacientes do sexo feminino receberam alta (Gráfico 3). Em relação ao óbito, foram observados 19 pacientes do sexo masculino e 18 do sexo feminino durante o período de internação (Gráfico 3).

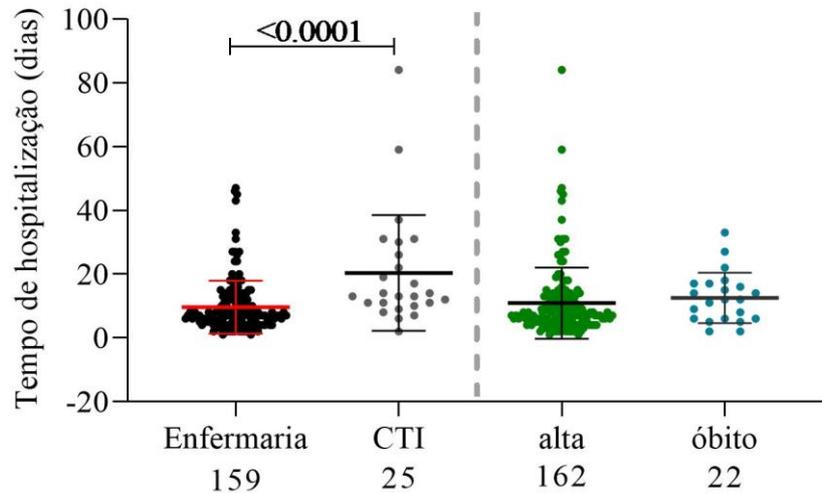
GRÁFICO 3. Avaliação da relação entre desfecho clínico, sexo e idade e anos, durante a primeira semana de internação, em pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte.



Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos de acordo com sexo (masculino e feminino), idade (acima de 18 anos) e desfecho clínico (alta e óbito). O eixo vertical (y) representa a idade em anos e o eixo horizontal (x) o sexo e o desfecho clínico. Os círculos de cor preta representam os pacientes do sexo masculino (n=89) e os círculos de cor cinza representam os pacientes do sexo feminino que receberam alta (n=58). Os círculos de cor verde representam os pacientes do sexo masculino (n=19) e os círculos de cor azul representam os pacientes do sexo feminino (n=18) que evoluíram para óbito. Foram utilizados os testes estatísticos de Kruskal-Wallis ($p < 0,0649$) e Tukey ANOVA ($p < 0,0717$), com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

O tempo total de permanência no hospital também foi avaliado já que se relaciona com a gravidade do quadro do paciente, secundariamente. Pacientes internados no CTI permaneceram mais tempo hospitalizados que os pacientes internados na enfermaria, refletindo um quadro mais grave (Gráfico 4; Tabela 3). Por outro lado, não houve diferença entre o tempo de hospitalização dos pacientes que receberam alta ou foram a óbito (Gráfico 4). Quando o tempo de hospitalização foi avaliado em relação ao sexo dos pacientes e à forma inicial de internação, não foi observada diferença estatística (Gráfico 5).

GRÁFICO 4. Avaliação da relação entre o tempo total de hospitalização do paciente com COVID-19 na admissão hospitalar (CTI ou enfermaria) e no desfecho clínico (alta ou óbito) em Belo Horizonte.



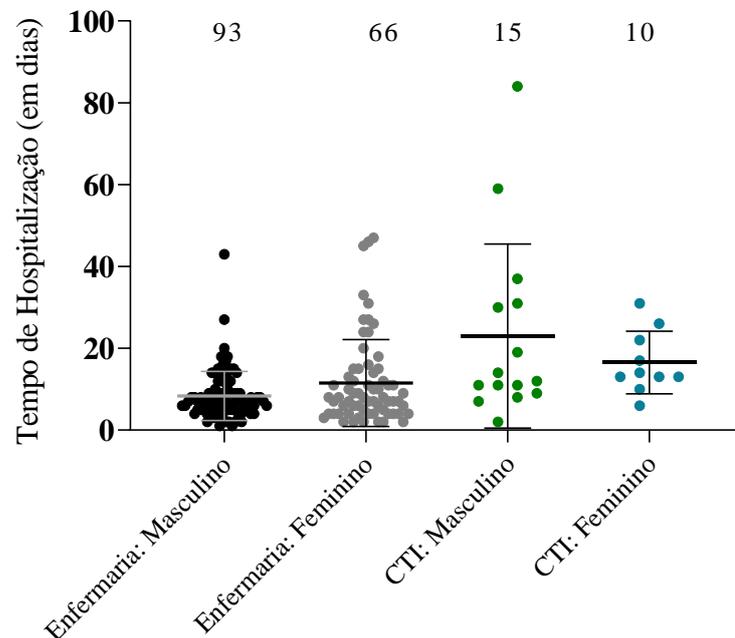
Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos de acordo com dias de admissão (dias), admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os dias de internação e o eixo horizontal (x) representa a forma de admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). Os círculos de cor preta representam pacientes admitidos na enfermaria (n=159), os círculos de cor cinza representam os pacientes admitidos no CTI (n=25), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=162) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=22). Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney ($p < 0,0688$), com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

TABELA 3. Intervalo de tempo de internação durante a primeira semana dos pacientes com COVID-19

Local de admissão ⁽¹⁾	N amostral ⁽²⁾	Tempo ⁽³⁾ internação - dias	Mediana ⁽⁴⁾ (Tempo internação - dias)
<i>Enfermaria Geral</i>	159	1-47	7,0
<i>Enfermaria Masculino</i>	93	1-43	7,0
<i>Enfermaria Feminino</i>	66	2-47	8,0
<i>CTI Geral</i>	25	2-84	13,0
<i>CTI Masculino</i>	15	2-84	12,0
<i>CTI Feminino</i>	10	6-31	13,5

Os dados acima mostram o intervalo entre o tempo de internação de cada sexo, a mediana, assim como o n amostral de pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte.⁽¹⁾ Foram considerados os pacientes admitidos na Enfermaria ou CTI, do sexo masculino e feminino, durante a primeira semana de internação.⁽²⁾ Total da amostra de 184 pacientes.⁽³⁾ O cálculo de intervalo do tempo de internação em dias, foi calculado usando o software de planilhas eletrônicas Excel da empresa Microsoft®, através da função “media”.⁽⁴⁾ A mediana foi calculada usando o software de planilhas eletrônicas Excel da empresa Microsoft®, através da função “median”. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

GRÁFICO 5. Avaliação do tempo de hospitalização de pacientes com COVID-19 em relação à forma de admissão hospitalar e sexo

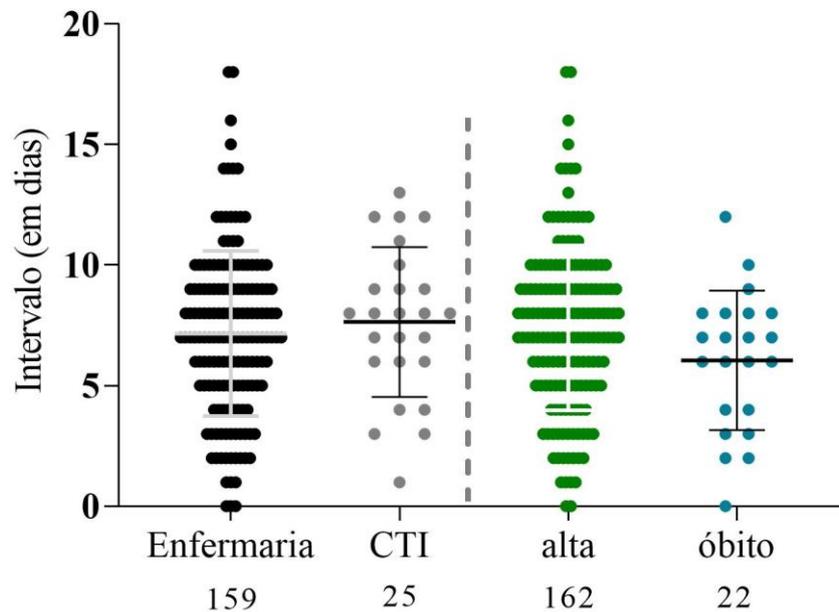


Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos por dias de internação e admissão hospitalar (enfermaria ou CTI). O eixo vertical (y) representa os dias de internação e o eixo horizontal (x) representa a admissão em enfermaria ou CTI por sexo. Os círculos de cor preta representam os pacientes do sexo masculino (n=93) e os círculos de cor cinza representam os pacientes do sexo feminino (n=66) admitidos na enfermaria. Os círculos de cor verde representam os pacientes masculinos (n=15) e os círculos de cor azul representam os pacientes femininos (n=10) admitidos no CTI. Foram utilizados os testes estatísticos de Kruskal-Wallis ($p < 0,0649$) e Tukey ANOVA ($p < 0,0717$), com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.4 Perfil de pacientes quanto ao intervalo entre o primeiro sintoma e a busca por atendimento médico e perfil de saturação

Durante a anamnese dos pacientes foi perguntado sobre o primeiro dia de sintoma. Desta forma, foi avaliado o período decorrido entre o primeiro dia de sintoma percebido pelo paciente e a sua admissão ao hospital, devido ao agravamento dos sintomas de COVID-19. Nota-se que não houve uma uniformidade entre o dia do primeiro sintoma e o dia de admissão (Gráfico 6). Foram observados pacientes que foram internados rapidamente, com menos de 2 dias de sintomas, e pacientes com muitos dias de sintomas (mais de 14 dias) (Gráfico 6). Desta forma, não houve diferença estatisticamente significativa entre o intervalo do primeiro dia de sintoma e a forma de admissão (enfermaria ou CTI) ou desfecho final (alta ou óbito).

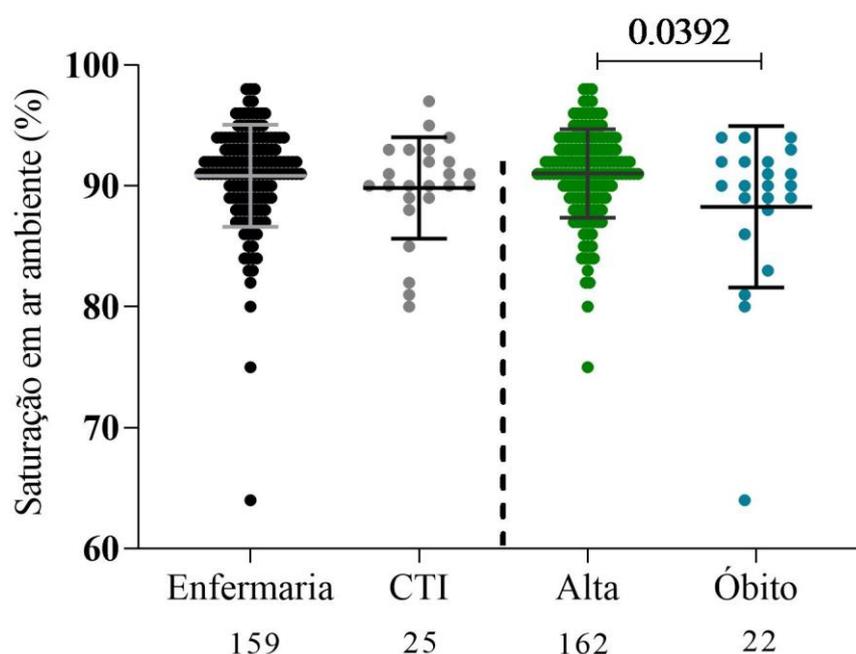
GRÁFICO 6. Análise dos pacientes com COVID-19 em relação ao intervalo em dias entre o primeiro sintoma e a forma de admissão hospitalar, por desfecho clínico.



Cada círculo o representa um paciente, que foi classificado em grupos por intervalo entre o primeiro dia de sintoma, forma de admissão hospitalar (CTI ou enfermaria) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os dias internação e o eixo horizontal (x) representa os pacientes admitidos na enfermaria ou CTI e os pacientes que tiveram desfecho clínico de alta ou óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes admitidos na enfermaria (n=159), os pontos de cor cinza representam os pacientes admitidos no CTI (n=25). Os círculos de cor verde representam os pacientes que evoluíram para alta (n=162) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=22). Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,4116$) e Óbito e Alta ($p < 0,0816$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

Nos primeiros momentos da pandemia os pacientes eram aconselhados a ficarem isolados. Qualquer sinal de infecção ou sintomas como falta de ar ou dificuldade de respirar, a orientação era procurar imediatamente o sistema de saúde, pois esses sinais estariam relacionados à baixa saturação de O_2 no sangue circulante. Assim, ao dar entrada no hospital a saturação foi mensurada e a informação agregada ao prontuário. A saturação em ar ambiente dos pacientes com COVID-19 foi então avaliada como fator relacionado ao agravamento da doença, sendo usado o intervalo de referência de normalidade valores acima de $>90\%$ (OPAS, 2021). Comparando a saturação na entrada hospitalar dos pacientes que foram internados na enfermaria com os internados no CTI, não houve diferença estatística. Entretanto, pacientes que foram a óbito mostraram uma menor saturação de O_2 no momento da hospitalização comparada com pacientes que receberam alta hospitalar (Gráfico 7).

GRÁFICO 7. Análise dos pacientes com COVID-19 em relação a saturação ar ambiente no momento da admissão hospitalar e durante o desfecho



Cada círculo representa um paciente, que foi classificado por grupos de saturação em ar ambiente (%), admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa a porcentagem de saturação em ar ambiente e o eixo horizontal (x) representa os grupos de admissão em enfermaria ou CTI e desfecho final alta ou óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes admitidos na enfermaria (n=159), os círculos em cinza representam os pacientes internados no CTI (n=25), os círculos em verde representam os pacientes que receberam alta (n=162) e os círculos em azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=22). O intervalo de referência de normalidade considerada para o marcador de saturação >90%. Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,1997$) e Óbito e Alta ($p < 0,0392$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.4 Perfil dos biomarcadores hepáticos na COVID-19, e sua relação com o local de internação (enfermaria ou CTI) e desfecho da internação (alta ou óbito)

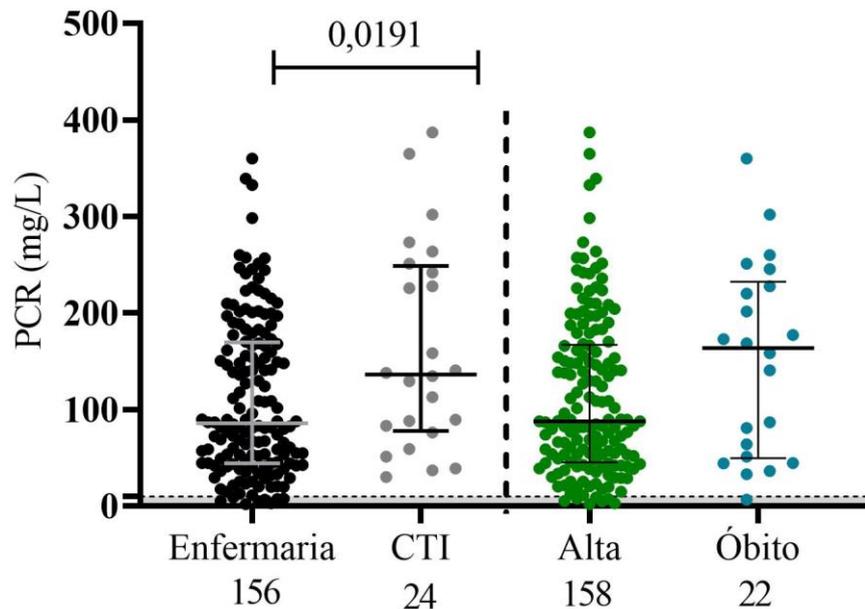
5.4.1 Avaliação dos níveis de Proteína C Reativa (PCR)

O presente estudo avaliou os níveis de proteína C reativa no momento da primeira semana de internação hospitalar dos pacientes em decorrência da COVID-19. Os resultados evidenciaram que 95,5% (149/156) dos pacientes admitidos na enfermaria apresentaram valores de PCR acima dos limites de referência (>10 mg/dL), e no CTI todos os pacientes apresentaram valores acima do limite de referência (Tabela 4). Além disso, os valores de PCR observados na primeira semana de internação dos pacientes admitidos inicialmente no CTI se mostraram elevados comparados com os valores dos pacientes internados na enfermaria ($p = 0,0191$). (Gráfico 8).

Entre os pacientes que receberam alta 95,6% (151/158) apresentavam alterações acima dos limites de referência em seus exames de PCR já na primeira semana de internação, e 95,5%

(21/22) dos pacientes que evoluíram para óbito durante a internação por COVID-19 apresentaram altos níveis de PCR (Gráfico 8). Em relação ao desfecho, não houve diferença significativa nos níveis de PCR sérica mensurados na primeira semana de internação.

GRÁFICO 8. Avaliação dos valores de referência de Proteína C Reativa (PCR) em pacientes internados por COVID-19, durante a primeira semana de admissão e no desfecho clínico



Cada círculo representa um paciente, que foi classificado por grupos de admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho (alta ou óbito). No eixo vertical (y) estão representados os resultados obtidos em mg/dL e no eixo horizontal (x) admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). Os círculos de cor preta representam os pacientes admitidos na enfermaria (n=159), os círculos de cor cinza representam os pacientes admitidos no CTI (n=25), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=162) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=22). As linhas nos grupos representam a mediana dos valores e os intervalos interquartis. O intervalo de referência de normalidade considerada para o marcador é de 0 a 10mg/dL (área em cinza). Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,0191$) e Óbito e Alta ($p < 0,0905$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo.

FONTE: Elaborado pelo autor.

TABELA 4. Dados obtidos através do cálculo da mediana e intervalo entre resultados de exames dos pacientes com COVID-19 durante a primeira semana de internação, de acordo com o local de admissão (enfermaria/CTI) ou desfecho (alta/óbito).

Local de admissão	PCR mg/dL Mediana ⁽¹⁾ (intervalo) ⁽²⁾	LDH u/L Mediana (intervalo)	AST u/L Mediana (intervalo)	ALT u/L Mediana (intervalo)	Ferritina ng/mL Mediana (intervalo)
<i>Enfermaria</i>	85,90 (2,29 - 360,1)	373,00 (167,42-1123,0)	49,20 (16,5-223,0)	39,00 (16,0 – 232,0)	836,60 (56,0-5736,7)
<i>CTI</i>	136,43 (30,3 - 386,9)	443,60 (267,16-1035,0)	56,00 (20,43-333,01)	49,00 (20,0-270,02)	1283,20 (328,6-8250,0)
<i>Alta</i>	87,85 (2,29 - 386,9)	386,08 (167,42-1035,0)	48,88 (16,5-333,01)	41,00 (16,0-270,02)	1001,30 (53,9-8250,0)
<i>Óbito</i>	163,65 (6,6 - 360,1)	377,00 (262-1123,0)	60,00 (27,0-173,0)	53,00 (19,0-121,0)	805,90 (328,6-1283,2)

Os dados acima mostram a mediana e os intervalos dos resultados dos biomarcadores PCR, LDH, AST, ALT e ferritina, durante a primeira semana de internação dos pacientes com COVID-19 em Belo Horizonte, admitidos na enfermaria ou CTI e de acordo com o desfecho clínico de alta ou óbito⁽¹⁾. A mediana foi calculada usando o software de planilhas eletrônicas Excel da empresa Microsoft®, através da função “median”. Os valores de referência de cada exame são: PCR <10 mg/dL, LDH adultos 120 a 246 u/L, AST (para homens até 38,0 u/L e para mulheres até 32,0 u/L), ALT (para homens até 41,0 u/L e para mulheres até 31,0 u/L) e ferritina 23,9 a 336,6 ng/mL. Os valores de referência relativos à normalidade dos níveis dos biomarcadores foram considerados seguindo a recomendação dos kits e as técnicas de análises realizadas pelo laboratório do hospital Mater Dei, que abrange os critérios do Hospital Risoleta Tolentino Neves. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.4.2 Avaliação dos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH)

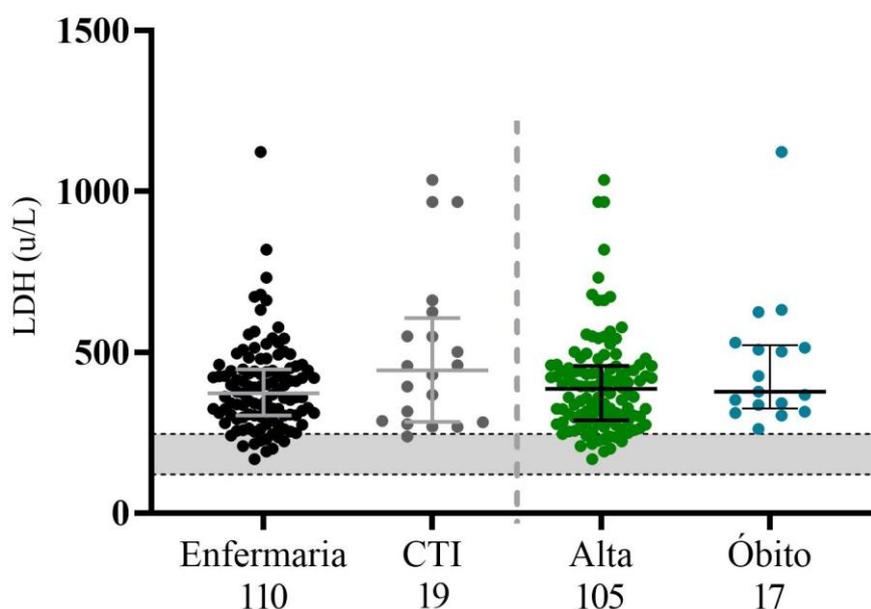
O presente estudo avaliou os níveis séricos de Lactato Desidrogenase (LDH) dos pacientes quando foram hospitalizados em decorrência da COVID-19. Foi realizada a comparação entre os grupos de pacientes admitidos inicialmente em enfermaria ou CTI, e em relação ao desfecho, como alta ou óbito.

Os resultados alcançados evidenciam que 91,81% (101/110) dos pacientes internados na enfermaria apresentaram valores séricos de LDH acima dos limites de referência para adultos (> 246 U/L). Entre os pacientes internados no CTI, 100% (19/19) apresentavam níveis acima do limite de referência na primeira semana de internação (Tabela 4).

Em relação ao desfecho de alta, 88,57% (93/105) dos pacientes apresentaram alterações acima dos limites de referência em seus resultados de dosagens de LDH na primeira semana de internação. De forma interessante, todos os pacientes que evoluíram para óbito tinham os valores de LDH aumentados na primeira semana. Na comparação entre pacientes internados na

enfermaria e no CTI, ou ainda quanto ao desfecho alta ou óbito, os resultados não mostram diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (Gráfico 9).

GRÁFICO 9. Avaliação dos valores de Lactado Desidrogenase (LDH) em pacientes internados por COVID-19, durante a internação.

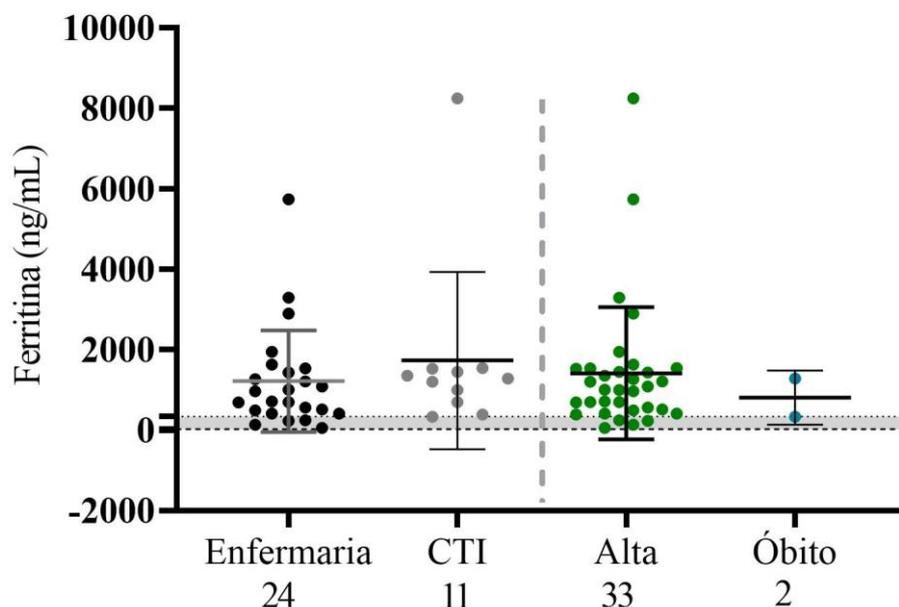


Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos de admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os resultados obtidos em u/L e o eixo horizontal (x) representa os pacientes admitidos em enfermaria e CTI, alta e óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes internados na enfermaria (n=111), os círculos de cor cinza representam os pacientes internados no CTI (n=20), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=114) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=17). As linhas horizontais nos grupos indicam medianas e intervalos interquartis. Intervalo cinza destacado refere-se ao intervalo de referência de normalidade considerada para o marcador (120 a 246 u/L). Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,1330$) e Óbito e Alta ($p < 0,1816$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.4.3 Avaliação dos níveis de ferritina

Quanto a avaliação dos níveis séricos de ferritina nos participantes deste estudo, os resultados obtidos demonstram que 83,3% (20/24) dos pacientes internados na enfermaria, apresentaram valores de ferritina acima dos limites de referência ($> 336,6$ ng/mL). Entre os pacientes internados no CTI, 90,9% (10/11) tinham os valores de ferritina sérica maior que os limites de referência na primeira semana de internação (Gráfico 10). Em relação ao desfecho de alta, 87,9% (29/33) dos pacientes apresentaram alterações acima dos limites de referência em seus resultados (Gráfico 10). Ressalta-se que somente dois pacientes que evoluíram para óbito tiveram esse biomarcador avaliado na primeira semana de internação, um apresentando valor superior (1/2). Sendo assim, não foi possível comparar os dois grupos estatisticamente.

GRÁFICO 10. Avaliação dos valores de referência dos níveis de ferritina em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação.



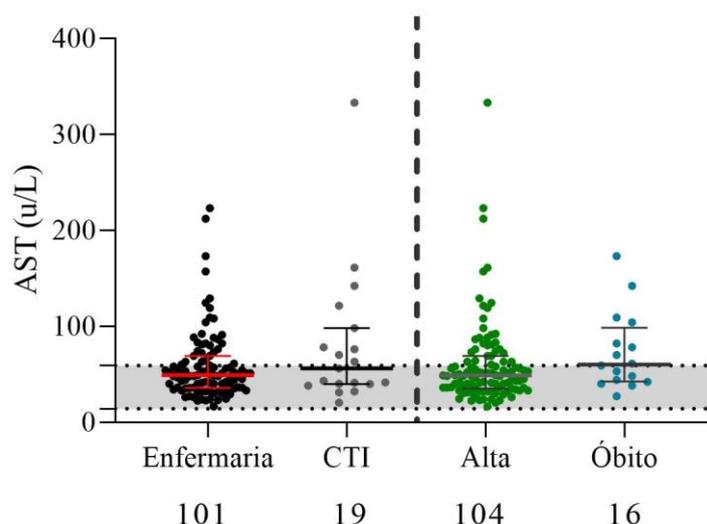
Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos por admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os resultados obtidos em ng/mL e o eixo horizontal (x) representa os pacientes admitidos em enfermaria ou CTI e com desfecho de alta ou óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes internados na enfermaria (n=24), os círculos de cor cinza representam os pacientes internados no CTI (n=11), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=33) e os círculos de cor azul representa os pacientes que evoluíram para óbito (n=2). As linhas horizontais nos grupos indicam medianas e intervalos interquartis. O intervalo cinza destacado (23,9 a 336,6 ng/mL) refere-se ao intervalo de referência de normalidade considerada para o biomarcador. Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,3338$) e Óbito e Alta ($p < 0,6118$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.4.4 Avaliação dos níveis de aminotransferases

Quanto a avaliação dos níveis das aminotransferases séricas foi possível observar que 33,7% (34/101) dos pacientes internados na enfermaria, apresentaram valores de AST acima dos limites de referência (> 59 u/L). Entre os pacientes internados no CTI, 47,4% (9/19) deles apresentaram níveis séricos aumentados de AST na primeira semana de internação (Tabela 4) (Gráfico 11).

Em relação ao desfecho de alta, 31,7% (33/104) dos pacientes apresentaram aumento do nível de AST acima dos limites de referência em seus resultados na primeira semana de internação. Enquanto os pacientes que foram a óbito, 50% (8/16) apresentaram alterações nos valores AST acima dos níveis de referência no primeiro período (Tabela 4). A comparação entre os grupos de pacientes não mostrou diferença significativa entre os grupos analisados (Gráfico 11).

GRÁFICO 11. Avaliação dos valores de referência dos níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação.

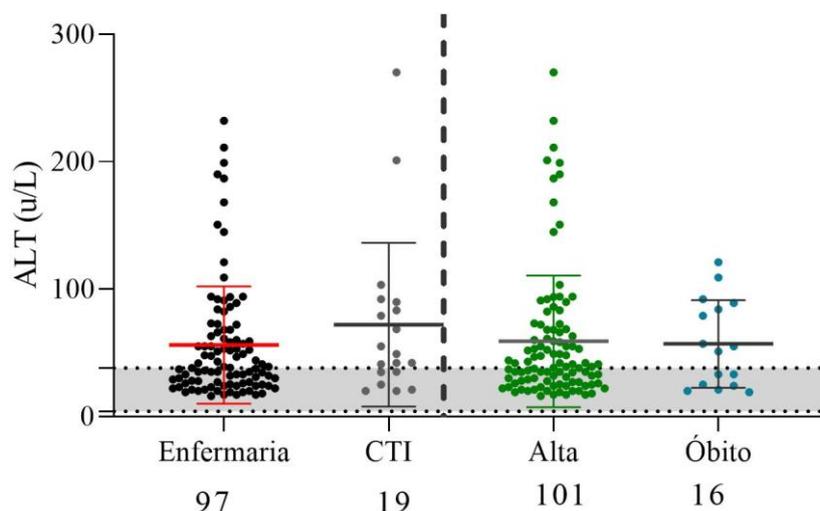


Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos por admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os resultados obtidos em u/L e o eixo horizontal (x) representa os pacientes admitidos em enfermaria e CTI, alta e óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes admitidos na enfermaria (n=100), os círculos de cor cinza representam os pacientes admitidos no CTI (n=19), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=104) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=16). As linhas horizontais nos grupos indicam medianas e intervalos interquartis. O intervalo destacado em cinza (14 a 59 u/L) refere-se ao intervalo de referência de normalidade considerada para o biomarcador. Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,3537$) e Óbito e Alta ($p < 0,0827$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

Em relação à dosagem da enzima ALT, os resultados demonstraram que 50,5% (49/97) dos pacientes internados na enfermaria apresentaram valores séricos de ALT acima dos limites de referência (> 38 u/L) durante a primeira semana de internação. Entre os pacientes internados no CTI, 68,4% (13/19) demonstraram o mesmo aumento (Tabela 4).

Em relação ao desfecho de alta hospitalar, 54,5% (55/101) dos pacientes apresentaram valores de ALT no soro acima dos limites de referência em seus resultados, 56,3% (9/16) dos pacientes que foram a óbito também apresentaram alterações. Não foi observada diferença significativa entre os grupos de pacientes (Gráfico 12).

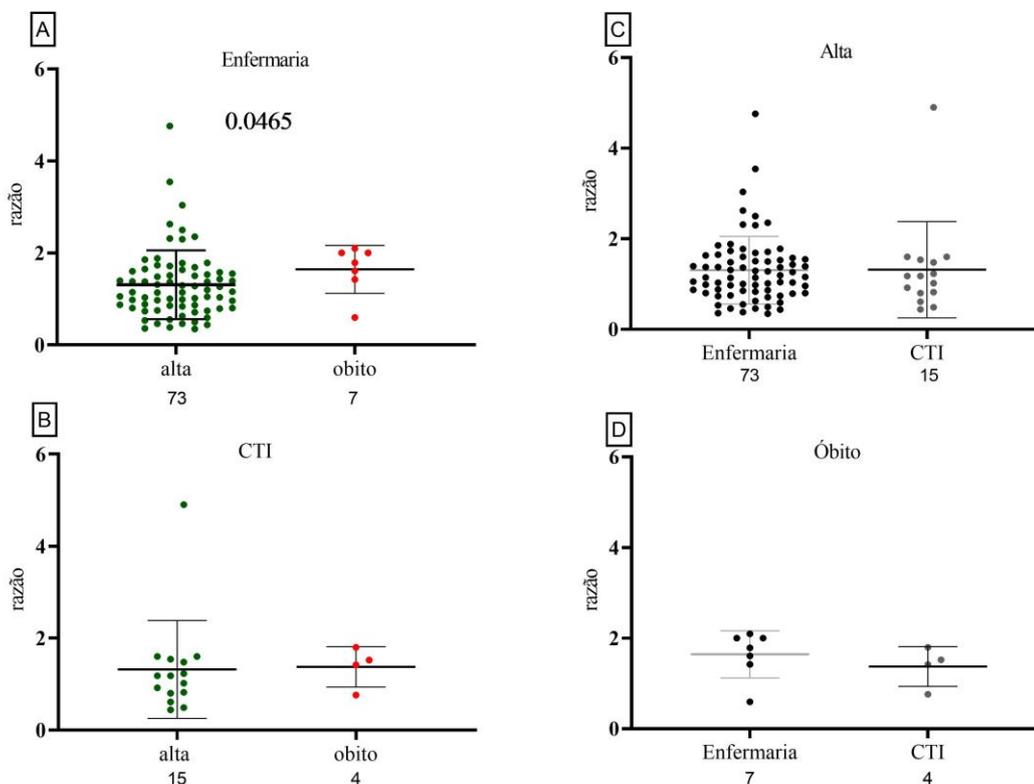
GRÁFICO 12. Avaliação dos valores de Alanina Aminotransferase (ALT) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação.



Cada círculo representa um paciente, que foi classificado em grupos por admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa os resultados obtidos em u/L e o eixo horizontal (x) representa os pacientes admitidos em enfermaria e CTI, alta e óbito. Os círculos de cor preta representam os pacientes internados na enfermaria (n=97), os círculos de cor cinza representam os pacientes internados no CTI (n=19), os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta (n=100) e os círculos de cor azul representam os pacientes que evoluíram para óbito (n=16). As linhas horizontais nos grupos indicam medianas e intervalos interquartis. O intervalo cinza destacado (17 a 41 u/L) refere-se ao intervalo de referência de normalidade considerada para o biomarcador entre homens e mulheres. Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para CTI x Enfermaria ($p < 0,2252$) e Óbito e Alta ($p < 0,7555$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

Os valores das aminotransferases foram avaliados através da razão AST/ALT devido às particularidades dessas enzimas como já mencionado. A população foi dividida em grupos de acordo com os parâmetros de admissão hospitalar (alta/óbito) e desfecho clínico (alta/óbito). O grupo A e B, representam as razões pacientes internados na enfermaria e CTI e o grupo C e D representam as razões entre AST e ALT em pacientes com desfecho de alta ou óbito. Entre os pacientes internados na enfermaria foi possível observar que um total de 73 pacientes que receberam alta, 8 estavam com os valores proporcionais de razão AST/ALT acima 2.0, escore fortemente sugestivo de dano hepático grave (Hall *et al.*, 2012). Quanto aos pacientes internados na enfermaria e que evoluíram para óbito, de um total de 7 pacientes 3 estavam com valores proporcionais de razão de AST/ALT acima de 2.0 (Figura 4). Não foi observada diferença significativa entre os grupos de pacientes internados na enfermaria ou no CTI quanto ao desfecho de alta ou óbito.

FIGURA 2. Avaliação da relação de razão entre os valores das aminotransferases (AST/ALT) em pacientes internados com COVID-19, durante a primeira semana de internação, dividida por grupos de acordo a admissão hospitalar (alta/óbito) e desfecho clínico (alta/óbito).



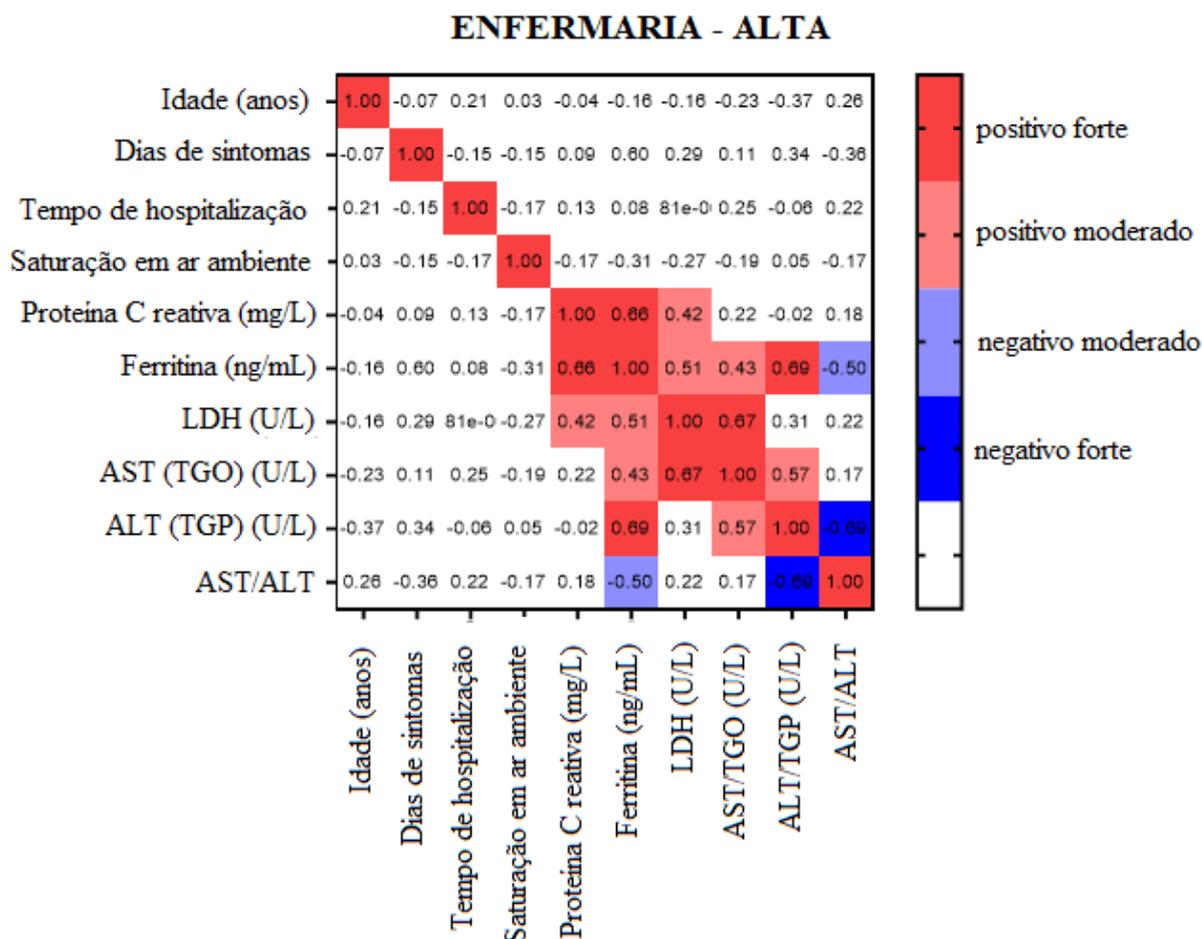
As figuras acima representam a análise dos valores da relação de razão entre as aminotransferases AST e ALT, dos pacientes separadas por admissão hospitalar (enfermaria ou CTI) e desfecho clínico (alta ou óbito). O eixo vertical (y) representa a razão e o eixo horizontal (x) representa tipo de admissão hospitalar ou desfecho clínico. O gráfico A representa os pacientes internados em enfermaria, onde os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta e os círculos de cor vermelha representam os pacientes que evoluíram para óbito. O gráfico B representa os pacientes internados em CTI, onde os círculos de cor verde representam os pacientes que receberam alta e os círculos de cor vermelha representam os pacientes que evoluíram para óbito. O gráfico C representa a avaliação dos pacientes que receberam alta, onde os círculos de cor preta representam os pacientes internados em enfermaria e os círculos de cor cinza representam os pacientes internados no CTI. O gráfico D representa a avaliação dos pacientes que evoluíram para óbito, onde os círculos de cor preta representam os pacientes internados na enfermaria e os círculos de cor cinza representam os pacientes internados no CTI. Considerando o intervalo de referência de normalidade de razão os valores de AST/ALT acima de 2,0 (Relação De Ritis). Foi utilizado o teste estatístico de Mann Whitney para alta ($p < 0,6354$) e Óbito ($p < 0,2909$); Enfermaria ($p < 0,0465$) e CTI ($p < 0,4536$) com valor de probabilidade de significância a ser considerado de $p < 0,05$. A linha horizontal representa a média e a barra de erro representa o desvio padrão de cada grupo. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

5.5 Avaliação da correlação dos biomarcadores hepáticos

O presente estudo correlacionou os resultados da dosagem de PCR, ferritina, LDH, AST e ALT, coletados no momento da primeira semana, em pacientes que foram hospitalizados em decorrência da COVID-19, e os valores de exames obtidos durante a internação em enfermaria e CTI (Tabela 4), assim como sua evolução para alta ou óbito. Devido à grande variabilidade na idade, dias de sintomas e tempo de hospitalização, os pacientes da enfermaria foram estratificados também em relação ao desfecho final, alta ou óbito, assim como os internados no CTI, como uma tentativa de agrupar pacientes nas mesmas condições.

Pacientes na enfermaria que receberam alta (Gráfico 13) demonstraram uma correlação positiva moderada entre ferritina: versus LDH e AST. Uma correlação positiva forte foi observada entre ferritina e PCR e ferritina e ALT. Entretanto, uma correlação negativa entre ferritina e a razão AST/ALT. Analisando LDH, correlações positivas foram observadas com PCR (moderada) e AST (forte). A aminotransferase ALT correlacionou-se positivamente com AST (moderada) mas negativamente com a razão dos valores das aminotransferases (forte) (Gráfico 13), demonstrando a complexidade da interpretação dos resultados obtidos.

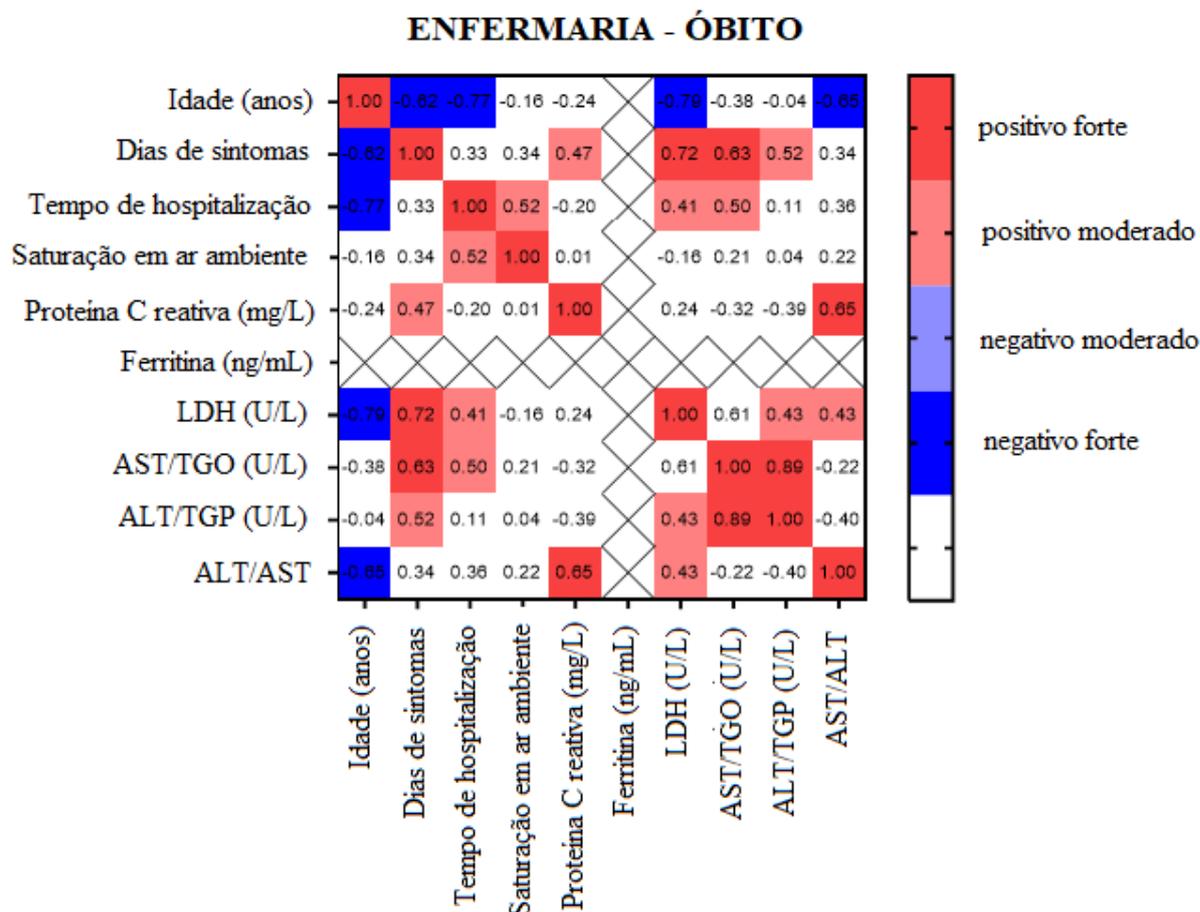
GRÁFICO 13. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes na primeira semana de internação na enfermaria e que receberam alta.



Para a representação dos dados foi utilizado a correlação em mapas de calor (Heatmap) usando o coeficiente r de correlação de Spearman. A correlação foi avaliada pela positividade ou negatividade, forte ou fraca conforme Tabela 1 e paleta de cores indicativa. A cor branca refere-se a uma correlação fraca ($<0,40$) ou ausente. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

Quanto às correlações referentes aos parâmetros de pacientes internados na enfermaria que foram a óbito, podemos observar que a idade se correlacionou negativamente com o número de dias de sintomas, tempo de hospitalização, a LDH e a razão a AST/ALT de forma forte. Ou seja, quanto maior a idade dos pacientes menor estes parâmetros (Gráfico 14). O número de dias reportados com sintomas correlacionou-se positivamente com a PCR e a ALT, de forma moderada, e com a LDH e a AST, de forma forte. De forma interessante, o número de dias em internação correlacionou-se positivamente com a saturação de O_2 em meio ambiente. Além disso, esse parâmetro demonstrou a mesma correlação com a LDH e a AST. A aminotransferase ALT se correlacionou positivamente com a AST (forte) e a LDH (moderada). E, finalmente, a razão de AST/ALT correlacionou-se positivamente com a PCR (forte) e a LDH (moderada) (Gráfico 14).

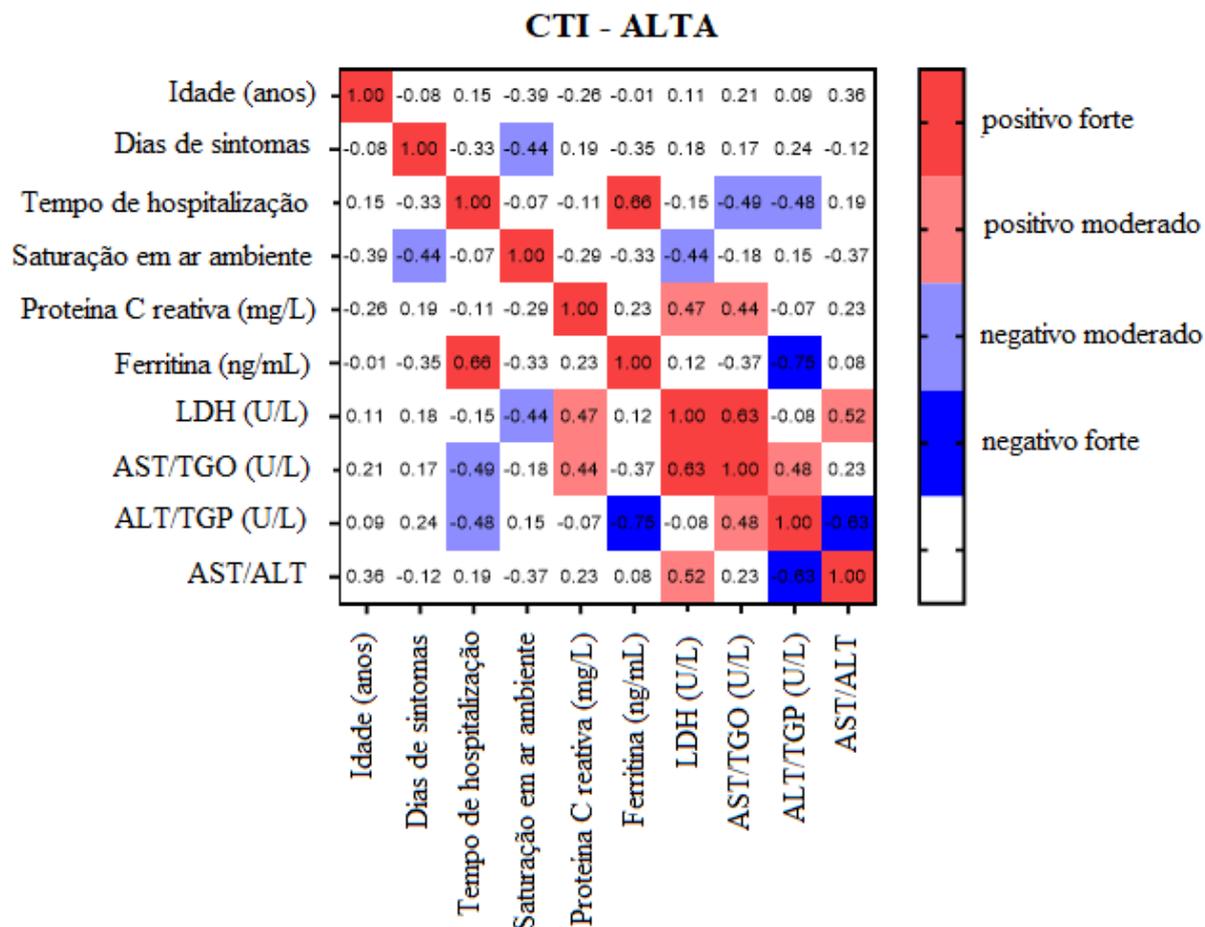
GRÁFICO 14. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes da enfermaria que evoluíram para óbito.



Nota: Para a representação dos dados foi utilizado a correlação em mapas de calor (Heatmap) usando o coeficiente r de correlação de Spearman. A correlação foi avaliada pela positividade ou negatividade, forte ou fraca conforme Tabela 1 e paleta de cores indicativa. A cor branca refere-se a uma correlação fraca (<0,40) ou ausente. A representação X indica correlação não realizada por ausência de número suficiente de pacientes.
FONTE: Elaborado pelo autor.

Quanto aos pacientes que foram internados no CTI e receberam alta, a saturação de O₂ dos pacientes em ar ambiente obteve uma correlação negativa em relação ao número de dias de sintomas e os níveis de LDH. Os resultados das correlações dos níveis de LDH foram positivos moderados quando comparados com níveis de PCR e a razão AST/ALT. Os níveis de LDH correlacionaram-se positivamente forte com a razão AST/TGO (Gráfico 15). Ao analisarmos o tempo de hospitalização, observamos correlações positivas fortes em relação a ferritina e negativa em relação as razões AST/TGO e ALT/TGP (moderada). A AST correlacionou-se de forma positivamente moderada com a PCR e com a ALT (moderada). Por outro lado, a ALT apresentou correlações negativas com a ferritina e correlações fortes com a razão AST/ALT (Gráfico 15).

GRÁFICO 15. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes do CTI que receberam alta.



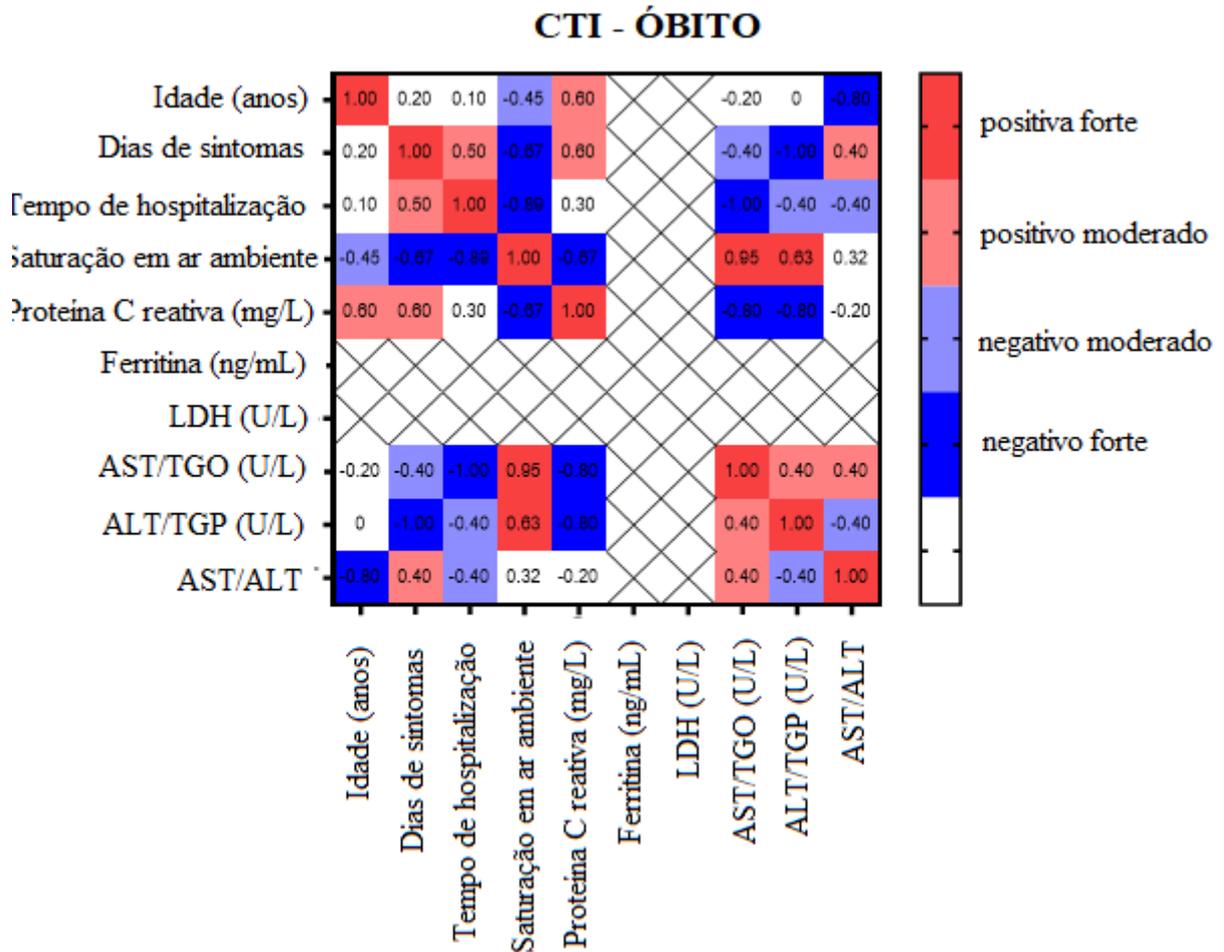
Para a representação dos dados foi utilizado a correlação em mapas de calor Heatmap, usando o coeficiente de correlação de Spearman r . A correlação foi avaliada pela positividade ou negatividade, forte ou fraca conforme Tabela 1 e paleta de cores indicativa. A cor branca refere-se a uma correlação fraca ($<0,40$) ou ausente. **FONTE:** Elaborado pelo autor.

Quanto às correlações dos pacientes que foram internados no CTI e foram a óbito é necessário ressaltar que não houve resultados suficientes de dosagens de ferritina e LDH. Dessa forma, correlações com esses dois biomarcadores não puderam ser avaliadas.

Com relação a idade, os pacientes internados no CTI, que foram a óbito, demonstraram correlações negativas com a saturação de O_2 em ar ambiente (moderada) e a razão AST/ALT (forte). A idade mostrou correlação positiva nesses pacientes quando avaliada em conjunto com PCR (moderada) (Gráfico 16). O número de dias com sintomas correlacionou-se de forma positiva com o tempo de hospitalização, PCR e razão AST/ALT, todas de forma moderada. Por outro lado, número de dias de sintomas correlacionou negativamente com saturação de O_2 em ar ambiente (forte), AST (moderada) e ALT (forte). A proteína PCR correlacionou-se de forma negativa com o tempo de hospitalização, AST e ALT, todas de forma forte (Gráfico 16). Quanto as aminotransferases, AST correlacionou de forma positiva com o tempo de hospitalização

(forte), ALT e razão AST/ALT, ambas moderadas. Já ALT demonstrou uma forte correlação positiva com o tempo de hospitalização, mas negativa com a razão AST/ALT (moderada) (Gráfico 16) (Quadro 2).

GRÁFICO 16. Correlação entre os níveis de biomarcadores hepáticos e dados dos prontuários dos pacientes do CTI que evoluíram para óbito.



. **Nota:** Para a representação dos dados foi utilizado a correlação em mapas de calor Heatmap, usando o coeficiente de correlação de Spearman r. A correlação foi avaliada pela positividade ou negatividade, forte ou fraca conforme Tabela 1 e paleta de cores indicativa. A cor branca refere-se a uma correlação fraca (<0,40) ou ausente. A representação X indica correlação não realizada por ausência de número suficiente de pacientes.
FONTE: Elaborado pelo autor

QUADRO 1. Resumo da correlação de parâmetros e biomarcadores em pacientes com COVID-19, durante a primeira semana de internação

Admissão / desfecho	Enfermaria alta	Enfermaria óbito	CTI alta	CTI óbito
<i>Positiva</i>	Ferritina x ALT Ferritina x PCR Ferritina x LDH Ferritina x AST LDH x AST LDH x PCR AST x ALT	D. Sintoma x PCR D. Sintoma x AST PCR x AST/ALT (Razão) D. Sintoma x LDH D. Sintoma x ALT Tempo Hosp. x Saturação Tempo Hosp. x LDH Tempo Hosp. x AST/ALT (Razão) LDH x AST/ALT (Razão) PCR x AST/ALT (Razão) ASTxALT LDH x ALT	LDH x AST Tempo Hosp. x Ferritina LDH x PCR AST x PCR LDH x AST/ALT (Razão) AST x ALT	Saturação x ALT Saturação x AST Idade x PCR D. Sintoma x Tempo Hosp. D. Sintoma x PCR D. Sintoma x ALT/AST (Razão) AST x ALT AST x AST/ALT (Razão)
<i>Negativa</i>	Ferritina x AST/ALT (Razão) ALT x AST/ALT	Idade x AST/ALT (Razão) Idade x LDH Idade x Tempo Hosp. Idade x Dias de sintoma	Saturação x D. Sintoma Saturação x LDH Tempo Hosp. x ALT Tempo Hosp. x AST Ferritina x ALT ALT x AST/ALT (Razão)	Idade x Saturação Idade x AST/ALT D. Sintoma x AST D. Sintoma x ALT D. Sintoma x Saturação Tempo Hosp. x Saturação Tempo Hosp. x AST Tempo Hosp. x ALT Tempo de hosp. x AST/ALT (Razão) PCR x Saturação PCR x AST PCR x ALT

FONTE: Elaborado pelo autor.

6. DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma doença multissistêmica que no primeiro momento atinge o trato respiratório, mas produz seus efeitos em outros órgãos. Esse fato se deve à forte afinidade da proteína Spike (S) aos receptores de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), também presente em outras células do corpo humano, como colangiócitos e hepatócitos (Bourgonje *et al.*, 2020). Assim o vírus SARS-CoV-2 lesiona células hepáticas, justificando algumas afirmações de casos de pacientes positivos para COVID-19 com sintomas de distúrbios gastrointestinais (Bourgonje *et al.*, 2020).

Desde a descoberta do vírus SARS-CoV-2, diversos grupos buscam compreender a COVID-19, além de buscar biomarcadores que contribuem para a evolução do quadro da doença, com o objetivo de se desenvolver melhores estratégias de prognóstico e condução do paciente. Nesse contexto, o presente trabalho propôs avaliar o papel dos biomarcadores hepáticos em pacientes com COVID-19 e sua contribuição como ferramenta de predição no agravamento da doença em pacientes hospitalizados. Para tanto, foram analisados os biomarcadores hepáticos Alanina Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT) e os marcadores de inflamação Proteína C Reativa (PCR), Lactado Desidrogenase (LDH) e Ferritina, além da correlação desses parâmetros com a evolução (enfermaria e CTI) e desfecho clínico (alta e óbito) do paciente durante a internação.

Dos 184 indivíduos com resultado positivo para a doença incluídos no estudo no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021, o perfil de pacientes do sexo masculino (108) e feminino (76) foi bem semelhante. Diferente dos dados encontrados no presente estudo, Pijls e colaboradores (2021), em uma avaliação por meta-análise 59 estudos compreendendo 36.740 pacientes, observaram que pacientes do sexo masculino possuíam um risco estatisticamente maior de infecção por SARS-CoV-2, de evolução para casos mais graves da doença, além de um maior risco de morte quando comparado a pacientes do sexo feminino (Pijls *et al.*, 2021). Entretanto, corroborando com nossos achados, uma iniciativa realizada pela Global Health 50/50, entre mais de 700.000 casos confirmados de COVID-19 relatados pela OMS, foram observadas médias de homens e mulheres semelhantes, ambos os sexos apresentando probabilidade semelhante de serem infectados (Global Health 50/50, 2020).

Estudos sugerem que pacientes idosos possuem maior probabilidade de desenvolver COVID-19 grave e ir a óbito, devido a vulnerabilidade imunológica e comorbidades pré-existent (De Miranda e Teixeira, 2020; Wu *et al.*, 2020; Liu *et al.* 2020; Tian *et al.*, 2020). Diferente dos resultados apresentados nesses trabalhos, não observamos diferença estatística entre a média de idade dos pacientes quando relacionada ao local de internação (enfermaria ou CTI) como indicativo de gravidade. Nossos dados também não mostraram diferença entre idade do paciente e o desfecho (alta ou óbito). Em um trabalho realizado por Richardson e colaboradores (2020) compreendendo 5.700 pacientes, foi observada idade mediana semelhante ao encontrado no presente estudo (63 anos). Contudo, foi observado um percentual maior de óbitos nos pacientes com idade acima de 60 anos (32%) enquanto 10,15% dos pacientes com 59 anos ou menos vieram a óbito (Richardson *et al.*, 2020). Em um outro estudo realizado por Dowling e colaboradores (2020), onde foram analisados um total de 508 dos pacientes hospitalizados, 44% tinham idade ≥ 65 anos, sendo que 53% dos pacientes internados na UTI

são dessa faixa etária (Dowling *et al.*, 2020). No princípio da pandemia, a relação da idade com a progressão da doença foi mostrada em alguns estudos. Contudo, à medida que a pandemia foi avançando, a idade foi contestada como fator primário para estimar o prognóstico e decidir sobre os cuidados ao paciente. Tal fato se deve principalmente pela heterogeneidade da população idosa e a idade, aplicada isoladamente, não é um critério confiável, ou mesmo ético, para tomar decisões médicas (Rosenbaum, 2020; Emanuel *et al.*, 2020; Vergano *et al.*, 2020; Joebges *et al.*, 2020; Aliberti *et al.*, 2020). Portanto, uma abordagem mais abrangente para o prognóstico é necessária e deve incluir outros fatores como comorbidades e biomarcadores.

Avaliando a permanência no hospital como uma forma de relacionar com a gravidade do quadro do paciente, observamos que pacientes internados no CTI permaneceram mais tempo hospitalizados (mediana de 13 dias) que os pacientes internados na enfermaria (mediana 7 dias), refletindo um quadro mais grave. Contudo, o tempo de internação não está correlacionado com o desfecho do paciente. Tanto pacientes que tiveram alta, quanto os que foram a óbito, apresentaram média semelhante de tempo de internação. Outro estudo realizado em hospitais de São Paulo observou que pacientes em internação hospitalar permaneceram internados por mais tempo do que aqueles internados em UTI (unidade de terapia intensiva) (Corrêa *et al.*, 2021). Essa diferença pode ser devido a diversos fatores, como diferentes limiares adotados para internação em hospital e/ou UTI; estratégias de ventilação utilizadas, disponibilidade de recursos (leitos UTI e oferta limitada de suporte respiratório avançado fora da UTI), dentre outros. Todavia, esse mesmo estudo mostra de forma semelhante ao encontrado nesse estudo, que pacientes internados em UTI que foram a óbito permaneceram em média 15 dias internados, enquanto pacientes em internação hospitalar permaneceram em média 12 dias internados (Corrêa *et al.*, 2021). O percentual de pacientes que foram a óbito (13,6%) também foi semelhante ao observado em nosso estudo (11,95%) (Corrêa *et al.*, 2021). Além disso, outro estudo mostra que a mediana do tempo de permanência na UTI foi de 17 dias (9-38) (Heim *et al.*, 2021).

Apesar de observarmos que pacientes permaneceram internados em CTI (mediana de treze dias), quando comparado aos pacientes internados em enfermaria (mediana de sete dias), essa diferença não foi relacionada ao sexo desses pacientes. De forma semelhante, Rees e colaboradores (2020) observaram que homens e mulheres apresentaram tempo de internação semelhantes (Rees *et al.*, 2020).

Estudos têm observado a relação temporal entre os dias transcorridos desde o início dos sintomas até o surgimento de episódios clínicos relevantes, buscando encontrar uma relação entre a admissão hospitalar e mortalidade por COVID-19 (Maestro de La Calle *et al.*, 2023).

Em um estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico, realizado por Maestro de La Calle e colaboradores (2023), foi observado que a mediana do tempo que transcorreu entre o começo dos sintomas e internação foi de 7 dias, sendo que 9,3% dos pacientes internaram UTI (Maestro de La Calle *et al.*, 2023). Esses achados corroboram os resultados encontrados em nosso estudo, que apresentou mediana de 6,5 dias desde o primeiro sintoma até a internação, sendo que 13,58% dos pacientes foram internados em CTI. Também foi observado que menos dias transcorridos na admissão hospitalar resulta em um fator maior de risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19 (Maestro de La Calle *et al.*, 2023). De forma semelhante, Heim e colaboradores (2021), observaram que o intervalo desde o início dos primeiros sintomas até a admissão hospitalar em UTI foi menor nos pacientes que foram a óbito, sugerindo que a rápida piora após o início dos sintomas pode ser vista como um sinal de alerta precoce para um pior prognóstico da COVID-19 (Heim *et al.*, 2021). Apesar de observarmos uma maior média de dias de sintomas no momento da internação de pacientes que foram a óbito, não houve diferença significativa entre o intervalo do primeiro dia de sintoma e desfecho do paciente (alta ou óbito). Contudo, dias de sintomas é uma variável subjetiva, pois depende da percepção do paciente, que pode ser variável de um indivíduo para outro, o que fica demonstrado em nosso estudo, onde os pacientes declararam procurar atendimento hospitalar em intervalo de 1 a 18 dias de sintomas.

Em nosso estudo também avaliamos se a saturação em ar ambiente está relacionada ao agravamento da doença. Não observamos diferença estatística na saturação durante a admissão hospitalar tanto nos pacientes internados na enfermaria quanto no CTI. Entretanto, os pacientes que evoluíram para óbito mostraram uma menor saturação de O₂ (SpO₂) no momento da hospitalização quando comparado com pacientes que receberam alta hospitalar. De forma semelhante, em estudo de coorte retrospectivo realizado por Midez e colaboradores (2021) também observaram baixa de SpO₂ associada a mortalidade (Midez *et al.*, 2021). Outro estudo mostrou que 197 pacientes morreram no hospital com fatores de risco de mortalidade associados de hipoxemia e taquipneia (Chartterjee *et al.*, 2021). Os pacientes hipoxêmicos apresentaram um risco de mortalidade 1,8 a 4,0 vezes maior, dependendo da saturação de oxigênio inicial. Quase todos os pacientes hipoxêmicos (99%) e taquipneicos (98%) necessitaram de administração de oxigênio suplementar durante a hospitalização. A hipoxemia tem implicações terapêuticas significativas e a avaliação de saturação de oxigênio podem ajudar a diminuir a mortalidade (Chartterjee *et al.*, 2021).

Alguns estudos mostraram que a inflamação excessiva induzida pelo SARS-CoV-2 está associada à ocorrência das formas graves de Covid-19 (Tay *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2021).

Dentro desse contexto, avaliamos alguns marcadores hepáticos de inflamação. A Proteína C Reativa (PCR) é uma proteína inespecífica de fase aguda, produzida pelo fígado, sendo um biomarcador sensível de inflamação, infecção e dano tecidual (Liu *et al.*, 2020). Em estudo com 140 pacientes com COVID-19, os níveis de PCR aumentaram em 91 (65,0%) dos pacientes na admissão, refletindo um biomarcador importante para distinguir casos graves e leves (Liu *et al.*, 2020). Nesse mesmo estudo foi possível perceber que pacientes com valores de PCR maiores do que 41,8 mg/L tinham maior probabilidade de desenvolver quadros graves da doença (Liu *et al.*, 2020). Gebrecherkos e colaboradores (2023) também observaram que casos graves mostraram níveis médios mais altos em comparação com os casos não graves (Gebrecherkos *et al.*, 2023). Nossos dados reforçam esses achados, já que mostram que a média dos valores de PCR de pacientes admitidos no CTI é maior do que a média de valores dos pacientes internados na enfermaria. Apesar do grupo de pacientes que foi a óbito apresentar média maior de valores de PCR plasmática, não houve diferença significativa nos níveis mensurados na primeira semana de internação.

No presente estudo também foi avaliada a relação dos níveis de lactado desidrogenase (LDH) e o tipo de internação e desfecho. A LDH é uma enzima inicialmente usada como marcador de dano cardíaco, mas alterações em seus valores podem resultar em lesão múltipla de órgãos (Henry *et al.*, 2020). Alguns trabalhos mostram que pacientes com COVID-19 grave, internados em CTI ou que vieram a óbito (Henry *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; Martos Pérez *et al.*, 2021). Dos pacientes admitidos nesse estudo, 93% apresentaram níveis elevados de LDH. Perfil semelhante foi observado por Poggiali e colaboradores (2020) (Poggiali *et al.*, 2020). Apesar de não observarmos diferença estatística entre os grupos de pacientes que foram a óbito ou que receberam alta, observamos que todos os pacientes que faleceram apresentaram valores superiores de LDH.

Importante salientar que em todos os pacientes avaliados nesse estudo, considerando os parâmetros de evolução para alta ou óbito e os parâmetros de admissão em enfermaria ou CTI, durante a primeira semana de entrada no hospital, apresentaram correlações positiva entre AST e LDH mostrando a complexidade da doença e o envolvimento do fígado. Somente em pacientes internados na enfermaria a enzima LDH teve uma correlação positiva com ferritina, o que poderia, hipoteticamente, ser um fator observador de não gravidade da doença. O envolvimento do LDH na gravidade da doença, no nosso estudo, pode ser demonstrado pela correlação positiva desta proteína com a PCR em pacientes internados no CTI. As alterações de desses biomarcadores geralmente estão relacionadas a lesões hepáticas virais como parte da doença sistêmica disseminada, assim como inflamação imunomediada e hepatotoxicidade por

drogas usadas no tratamento da COVID-19 (Aloisio *et al.*, 2021). Além disso, Marin e colaboradores (2021) citam que anormalidades nos marcadores de lesão celular, particularmente elevação da lactato desidrogenase (LDH), têm sido associada a gravidade da doença, sugerindo que o LDH possa estar relacionado a função respiratória e ser um importante preditor de insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 (Marin *et al.*, 2021). Outros estudos também observaram uma correlação entre LDH e AST em pacientes internados, que pode ser explicada pela soma de efeitos da lesão hepatocelular com dano muscular, podendo ser considerado um marcador de dano tecidual (Fan *et al.*, 2020; Aloisio *et al.*, 2021). As análises desse estudo mostram uma correlação positiva entre LDH e os marcadores PCR, AST, ferritina e razão AST/ALT em pacientes internados em enfermaria ou CTI e que receberam alta, sugerindo que há efeitos da inflamação e lesão muscular causados pela inflamação sistêmica.

De forma interessante, pacientes que vieram a óbito, tanto internados em enfermaria quanto em CTI, não apresentaram correlação de ferritina e outros marcadores, sugerindo que ferritina não esteja associada a um pior prognóstico. Além disso, assim como as aminotransferases, LDH também mostrou uma correlação negativa com a idade do paciente que foi a óbito, e somente nesse grupo.

A ferritina é uma proteína responsável pelo metabolismo e homeostase do ferro. É metabolizada pelo fígado e é considerada uma proteína reagente de fase aguda e crônica de lesões, traumas, infecção, doenças autoimunes e neoplasias (Kushner, 1982). Em um estudo de revisão realizado por Gómez-Pastora e colaboradores (2020), que relatou que pacientes com doença grave apresentaram níveis elevados de ferritina $>400 \mu\text{g/L}$ no momento da admissão, e os níveis de ferritina estavam entre 1,5 e 5,3 vezes maiores em pacientes classificados com doença grave em comparação aos pacientes com a forma não grave da doença (Gómez-Pastora *et al.*, 2020). Além disso, foi observado nesse estudo que pacientes que evoluíram óbito, apresentaram níveis de ferritina em torno de $1400 \mu\text{g/L}$, cerca de 3 e 4 vezes maior que o observado nos pacientes que tiveram alta (Gómez-Pastora *et al.*, 2020). Outro estudo demonstrou que a concentração de ferritina em grupos graves ou críticos foi de 2,3 a 4,6 vezes maior em comparação ao grupo moderado e grave (Deng *et al.*, 2021). A mediana da concentração de ferritina foi cerca de três vezes maior no grupo que evoluiu para óbito quando comparado ao grupo teve alta (Deng *et al.*, 2021), sugerindo que a ferritina medida na admissão pode servir para prever a mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19 na UTI, além dos pacientes que apresentam maior concentração sérica de ferritina serem mais propensos a evoluir para óbito (Deng *et al.*, 2021).

No entanto, nós observamos que 83,3% dos pacientes internados na enfermaria e 90,9% dos pacientes internados no CTI apresentaram valores alterados dos níveis séricos de ferritina. Além disso, quando avaliamos o desfecho dos pacientes durante a primeira semana de internação, observamos que 87,9% dos pacientes apresentaram níveis séricos de ferritina $>336,6 \mu\text{g/L}$. Ressalta-se que somente dois pacientes que evoluíram para óbito tiveram esse biomarcador avaliado na primeira semana de internação, sendo assim, não foi possível comparar os dois grupos estatisticamente. Diferente do que foi observado nesses estudos, pacientes que tiveram COVID-19 apresentaram altos níveis de ferritina. Possivelmente a diferença entre esse estudo e os descritos anteriormente se deve ao fato de que não foi possível obter esse dado de todos os pacientes incluídos no estudo.

No nosso estudo, os níveis de ferritina se correlacionaram positivamente com o intervalo entre o primeiro dia de sintoma relatado e a admissão no hospital. Desta forma, quanto maior os níveis de ferritina mais tempo de sintoma tinha o paciente, tanto em pacientes admitidos na enfermaria quanto no CTI. No entanto, não foi observada essa correlação com relação ao desfecho de alta. É importante ressaltar que no grupo de pacientes que vieram a óbito houve uma falha no pedido de dosagem dessa proteína o que pode ter corroborado para a discrepância com relação aos estudos publicados na literatura (Gráfico 10).

Nesse estudo também avaliamos a relação dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e tipo de internação e desfecho. A AST é uma enzima usada em conjunto com a ALT para diagnóstico de lesão hepática (Gomes, 2014). Avaliando os níveis plasmáticos de AST em pacientes com COVID-19, Lei e colaboradores (2020) mostraram que pacientes graves apresentaram níveis elevados de AST na admissão hospitalar e foram mantidos em níveis séricos mais altos durante a internação (Lei *et al.*, 2020). A AST foi maior em pacientes que necessitaram de intubação, mas não apresentou relação com a admissão em UTI (Bloom *et al.*, 2021). Apesar de observamos um maior percentual de pacientes internados em CTI (47,4%) comparado àqueles internados em enfermaria (33,7%), não observamos diferença significativa. Também observamos maior número de pacientes que foram a óbito (50%) com níveis elevados de AST quando comparado ao percentual de pacientes que receberam alta (31,7%), porém também não observamos diferença estatística entre esses grupos.

Alguns trabalhos mostram que a severidade da COVID-19 está relacionada a níveis elevados de ALT (Wang *et al.*, 2020; Gholizadeh *et al.*, 2020). Marjot e colaboradores (2021), descrevem que apesar da influência da COVID-19 no fígado ainda permanecer incerta, anormalidades na bioquímica hepática são encontradas em pacientes com COVID-19,

ocorrendo aproximadamente entre 15-65% dos indivíduos infectados (Marjot *et al.*, 2021). A prevalência da ALT foi relatada em até 32%, 38% e 39% em pacientes com COVID-19 da China, Reino Unido e EUA, respectivamente, mas por outro lado estudos não encontraram diferença significativa nos níveis de ALT de pacientes com COVID-19 com base na gravidade da doença (Bzeizi *et al.*, 2021). Corroborando com esses achados, no presente estudo foi possível observar que 50,5% dos pacientes internados na enfermaria e 68,4% dos pacientes internados no CTI apresentaram níveis plasmáticos de ALT elevados. Além disso, 54,5% dos pacientes que receberam alta e 56,3% dos pacientes que evoluíram para óbito apresentaram níveis plasmáticos elevados de ALT. Nossos dados sugerem que pacientes com COVID-19 apresentam alterações hepáticas, independentemente do tipo de internação (enfermaria e CTI) ou desfecho clínico (alta e óbito). De forma interessante, correlações negativas foram observadas entre as enzimas hepáticas e a idade dos pacientes que vieram a óbito, ou seja, quanto menor a idade, maiores os níveis séricos destas enzimas.

Alguns estudos citam que durante a COVID-19, frequentemente ocorre um aumento da AST em relação a ALT, avaliado pela razão AST/ALT, o que seria atípico para valores séricos de marcadores de lesão hepática (Marjot *et al.*, 2021). Em um estudo realizado por Bloom e colaboradores (2020), a mediana de AST foi maior que ALT na admissão, e a AST permaneceu maior que a ALT durante a maior parte da internação hospitalar (Bloom *et al.*, 2021). Segundo Marjot e colaboradores (2021) as anormalidades da bioquímica hepática na COVID-19 são caracterizadas geralmente por elevações leves (1 a 2 vezes o limite superior do normal) dos níveis séricos de ALT e AST (Marjot *et al.*, 2021). Vários mecanismos são propostos para explicar a lesão hepática durante a infecção por SARS-CoV-2 como disfunção mitocondrial, esteatose hepática alteração da perfusão hepática secundária à doença microtrombótica (Gordon *et al.*, 2020; Sonzogni *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Contudo, Metawea e colaboradores (2021) descrevem que esses mecanismos sozinhos não podem explicar a afecção hepática em pacientes estáveis (Metawea *et al.*, 2021).

Em nosso estudo avaliamos os valores das aminotransferases através da razão AST/ALT, relacionando com os dados de tipo de internação e desfecho clínico durante a primeira semana de internação. A avaliação dos dados mostrou que 8 pacientes que receberam alta em enfermaria na primeira semana apresentaram alteração dos valores proporcionais de razão AST/ALT acima de 2.0, com um score altamente sugestivo de dano hepático. Além disso, observamos que pacientes internados em enfermaria e que foram a óbito apresentaram maior razão de AST/ALT do que o grupo que recebeu alta. Não foi observada diferença significativa entre os grupos de pacientes internados em CTI quanto ao desfecho clínico. Também não foi

observada diferença sobre o desfecho quando comparado ao tipo de internação. Em um estudo realizado por Aloisio e colaboradores (2021), a razão AST/ALT estava >1 em 52% dos pacientes (Aloisio *et al.*, 2021). Um estudo que avaliou as transaminases hepáticas no momento da internação hospitalar, concluiu que alterações podem prever a necessidade de cuidados intensivos e mortalidade hospitalar em 30 dias por todas as causas em pacientes com infecção por COVID-19 (Deane *et al.*, 2021). Pacientes com ALT e AST elevada e razão AST/ALT elevadas foram preditores significativos para cuidados em CTI e unidades de cuidados progressivos (Deane *et al.*, 2021). O presente estudo também demonstrou uma correlação positiva em pacientes, internados em enfermaria e CTI, que foram a óbito. A correlação positiva também foi observada entre pacientes internados que tiveram alta. Esses dados sugerem que pacientes com COVID-19 apresentam lesão hepática aguda. Alguns trabalhos relacionaram as alterações desses biomarcadores a um pior prognóstico, porém essa correlação não foi confirmada no presente estudo (Santana *et al.*, 2021; Deane *et al.*, 2021).

7. CONCLUSÃO

Nesse estudo analisamos os biomarcadores hepáticos, assim como parâmetros importantes como idade, sexo, tempo de hospitalização e o intervalo entre o primeiro dia de sintoma. Avaliando os resultados obtidos, observamos que pacientes que foram internados em enfermaria e foram a óbito procuraram atendimento médico com maior tempo de sintomas, ficaram hospitalizados por mais tempo, e apresentaram valores aumentados de LDH, AST, PCR e ALT. Além disso, pacientes com idade mais avançada ficaram internados por menos tempo e foram a óbito.

Também observamos que o perfil de pacientes que foram internados no CTI com mais dias de sintoma, maior razão AST/ALT e foram a óbito, apresentaram níveis elevados de AST e ficaram hospitalizados por mais tempo.

Assim, concluímos que o fígado é um órgão importante na COVID-19 e que seus parâmetros, quando analisados de forma conjunta, podem demonstrar uma piora no quadro clínico.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, F. J. B. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 85-92, January–February 2013. ISSN 0104-4230. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423013705670?via%3Dihub>>. Acesso em: 11 Julho 2023.
- ALBILLOS, A.; LARIO, M.; ÁLVARES-MON, M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. **J Hepatol**, New Engl, v. 61, n. 6, p. 1385-1396, 15 August 2014. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104423013705670?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 Agosto 2023.
- ALIBERTI, M. J. R.; AVELINO-SILVA, T. J. Beyond Age—Improvement of Prognostication Through Physical and Cognitive Functioning for Nursing Home Residents With COVID-19. **JAMA Intern Med.**, v. 181, n. 4, p. 448-449, April 2021. ISSN 2168-6114. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2774724>>. Acesso em: 01 Julho 2023.
- ALOISIO, E. *et al.* Sources and clinical significance of aspartate aminotransferase increases in COVID-19. **Clinica Chimica Acta**, v. 522, p. 88-95, 16 August 2021. ISSN 1873-3492. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898121002904?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 julho 2023.
- AMIN, M. COVID-19 and the liver: overview. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 33, n. 3, p. 309-311, 1 March 2021. ISSN 1473-5687. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558697/>>. Acesso em: 15 Julho 2023.
- ARVANITI, V. *et al.* Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. **Gastroenterology**, v. 139, n. 4, p. 1246–1256, 16 June 2010. ISSN 0016-5085. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00878-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00878-4/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)>. Acesso em: 25 junho 2023.
- AVEYARD, P. *et al.* Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. **Lancet Respir Med**, v. 8, p. 909-923, 9 August 2021. ISSN 2213-2600. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812494/>>. Acesso em: 02 junho 2023.
- AZEVEDO, R. B. *et al.* Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **J Hum Hypertens**, v. 35, n. 1, p. 4-11, 27 July 2020. ISSN 0950-9240. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/>>. Acesso em: 01 Julho 2023.
- BAJAJ, J. S. *et al.* Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. **Gut**, v. 70, n. 3, p. 531-536, March 2021. ISSN 1468-3288. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660964/>>. Acesso em: 25 Julho 2023.

BATTAGINI, D. *et al.* Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 27 April 2022. ISSN 1664-3224. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.857573/full>>. Acesso em: 10 Julho 2023.

BELTRAMO, G. *et al.* Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. **Eur Respir J**, v. 58: 2004474, n. 6, 9 December 2021. ISSN 0903-1936. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016619/>>. Acesso em: 16 junho 2023.

BERTOLINI, *et al.* Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. **Hepatology**, v. 72, n. 5, p. 1527-3350, 23 July 2020. ISSN 0270-9139. Disponível em: <<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31480>>. Acesso em: 04 Julho 2023.

BLOOM, P. P. *et al.* Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. **Hepatology**, v. 73, n. 3, p. 890-900, March 2023. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415860/>>. Acesso em: 28 Julho 2023.

BOURGONJE, A. R. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **J Pathol**, v. 251, p. 228–248, 10 June 2020. ISSN 1096-9896. Disponível em: <<https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/path.5471>>. Acesso em: 18 Junho 2023.

BZEIZI, K. *et al.* Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**, v. 11:10599, n. 1, 19 May 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-89513-9>>. Acesso em: 18 julho 2023.

CAI, Q. *et al.* COVID-19: Abnormal liver function tests. **J Hepatol**, v. 73, n. 3, Setembro 2020. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298767/>>. Acesso em: 06 Julho 2023.

CHATTERJEE, N. A. *et al.* Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. **Influenza Other Respi Viruses.**, v. 15, n. 5, p. 569–572, 24 May 2021. ISSN 1750-2659. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12869>>. Acesso em: 27 Julho 2023.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, p. 507-513, 15 February 2020. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>>. Acesso em: 13 julho 2023.

CORRÊA, T. D. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. **Einstein**, São Paulo, v. 19:eAO6739, p. 1-10, 31 December 2021. ISSN 2317-6385. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878071/>>. Acesso em: 18 Agosto 2023.

DE MIRANDA, A. S.; TEIXEIRA, A. L. Coronavirus Disease-2019 Conundrum: RAS Blockade and Geriatric-Associated Neuropsychiatric Disorders. **Front Med (Lausanne)**, v. 7:515, 11 August 2020. ISSN 2296-858X. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850927/>>. Acesso em: 11 Julho 2023.

DEANE, K. *et al.* Correlation of Severity of COVID-19 Disease With Gastrointestinal Manifestations and Liver Injury - A North Brooklyn Community Hospital Experience: A Retrospective Cohort Study. **Cureus**, v. 13:e14543, n. 4, 18 April 2021. ISSN 2168-8184. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017658/>>. Acesso em: 30 Julho 2023.

DENG, F. *et al.* Increased levels of ferritin on predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. **Med Clin (Barc)**, v. 157, n. 7, p. 324–331, 9 April 2021. ISSN 2387-0206. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824908/>>. Acesso em: 2023 Julho 2023.

DOWLING, N. *et al.* Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, CDC COVID-19 Response Team, v. 69, n. 12, p. 343–346, 27 March 2020. ISSN 1545-861X. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214079/>>. Acesso em: 2023 Julho 2023.

EJAZ, H. *et al.* COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **J Infect Public Health**, v. 13, n. 12, p. 1833-1839, December 2020. ISSN 1876-035X. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788073/>>. Acesso em: 29 Junho 2023.

EMANUEL, E. J. *et al.* Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. **N Engl J Med**, v. 382, n. 21, p. 2049-2055, 21 May 2020. ISSN 1533-4406. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202722/>>. Acesso em: 01 Junho 2023.

ESTENSSORO, E. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. **Lancet Respir Med**, v. 9, n. 9, p. 989-998, Setembro 2021. ISSN 2213-2619. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224674/>>. Acesso em: 11 Junho 2023.

FAN, Z. *et al.* Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n. 7, p. 1561-1566, 18 Junho 2020. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283325/>>. Acesso em: 02 Julho 2023.

FAOUR, W. H. *et al.* Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. **Inflamm Res**, v. 71, n. 1, p. 39-56, January 2022. ISSN 1023-3830. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34802072/>>. Acesso em: 03 Julho 2023.

GALLO MARIN, B. *et al.* Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Rev Med Virol**, v. 31, n. 1, p. 1-10, January 2021. ISSN 1099-1654. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845042/>>. Acesso em: 27 Julho 2023.

GASMI, A. *et al.* Interrelations between COVID-19 and other disorders. **Clin Immunol**, v. 224:108651, March 2021. ISSN 1521-7035. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33333255/>>. Acesso em: 29 Junho 2023.

GEBRECHERKOS, T. *et al.* Prognostic Value of C-Reactive Protein in SARS-CoV-2 Infection: A Simplified Biomarker of COVID-19 Severity in Northern Ethiopia. **Infect Drug Resist**, v. 16:3019-3028, 16 May 2023. ISSN 1178-6973. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215303/>>. Acesso em: 27 Julho 2023.

GHOLIZADEH, P. *et al.* Alteration of Liver Biomarkers in Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). **J Inflamm Res**, v. 13, p. 285-292, 1 July 2020. ISSN 1178-7031. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669866/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

GLOBAL HEALTH. 50/50. Men, Sex, Gender and COVID-19. **Sex, Gender and COVID-19**, v. 20202020. Disponível em: <<https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/men-sex-gender-and-covid-19>>. Acesso em: 20 Julho 2023.

GOMES, D. L. F. **Biomarcadores para Avaliação da Lesão Hepática Induzida por Fármacos**, Dissertação de Mestrado - Universidade de Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia - Departamento de Química, Bioquímica e Farmácia. Faro. p. 1-60. 2014. Disponível em:

<<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/8027/1/2Biomarcadores%20para%20avalia%c3%a7%c3%a3o%20da%20Les%c3%a3o%20Hep%c3%a1tica%20Induzida%20por%20F%c3%a1rmacos.pdf>>. Acesso em: 01 Dezembro 2022.

GÓMEZ-PASTORA, J. *et al.* Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?, v. 509, p. 249-251, October 2020. ISSN 1873-3492. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579952/>>. Acesso em: 18 Junho 2023.

GORDON, D. E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, v. 583(7816), p. 459-468, July 2020. ISSN 1476-4687. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353859/>>. Acesso em: 04 Junho 2023.

GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 April 2020. ISSN 1533-4406. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>>. Acesso em: 12 junho 2023.

GUPTA, A.; MARZOOK, H.; AHMAD, F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. **Clin Exp Med**, v. 23, n. 2, p. 313-331, June 2023. ISSN 1591-9528. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35362771/>>. Acesso em: 07 Julho 2023.

GUPTA, G. S. The Lactate and the Lactate Dehydrogenase in Inflammatory Diseases and Major Risk Factors in COVID-19 Patients. **Inflammation**, v. 45, n. 6, p. 2091-2123, December 2022. ISSN 1573-2576. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588340/>>. Acesso em: 18 Junho 2023.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, p. 631-637, June 2004. ISSN 1096-9896. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>>. Acesso em: 11 Junho 2023.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends Immunol**, v. 41, n. 12, p. 1100-1115, December 2020. ISSN 1471-4981. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132005/>>. Acesso em: 26 Junho 2023.

HASEL, K. *et al.* Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Hepatic Dysfunction, and Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection: An Early Experience. **Cureus**, v. 14, n. 2, p. 12, February 2020. ISSN 2168-8184. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35308711/>>. Acesso em: 17 Julho 2023.

HEIM, M. *et al.* Rapid clinical evolution for COVID-19 translates into early hospital admission and unfavourable outcome: a preliminary report. **Multidiscip Respir Med**, v. 16, n. 1, p. 744, April 2021. ISSN 2049-6958. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907624/>>. Acesso em: 24 Julho 2023.

HENRY, B. M. *et al.* Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. **Clin Biochem**, v. 81, p. 1-8, July 2020. ISSN 1873-2933. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473151/>>. Acesso em: 23 Julho 2023.

HIGUERA-DE LA TIJERA, F. *et al.* Impact of liver enzymes on SARS-CoV-2 infection and the severity of clinical course of COVID-19. **Liver Research**, v. 2542-5684, n. 5, p. 21-27, March 2021. ISSN 1. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542568421000015>>. Acesso em: 19 Julho 2023.

HODGSON, K. *et al.* Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. **Immunology**, v. 144, n. 2, p. 171-185, February 2015. ISSN 1365-2567. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262977/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

HU, *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nat Rev Microbiol**, v. 19, n. 3, p. 141-154, March 2021. ISSN 1740-1534. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537588/pdf/41579_2020_Article_459.pdf>. Acesso em: 26 Junho 2023.

HUANG, H. *et al.* Prevalence and Characteristics of Hypoxic Hepatitis in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit: A First Retrospective Study. **Front Med (Lausanne)**, v. 7: 607206, p. 11, February 2021. ISSN 2296-858X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7928422/>>. Acesso em: 19 Junho 2023.

HUR, K. *et al.* Factors Associated With Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients With COVID-19. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 163, n. 1, p. 170-178, July 2020. ISSN 1097-6817. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423368/>>. Acesso em: 02 Julho 2023.

IAVARONE, M. *et al.* High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. **Hepatology**, v. 73, n. 5, p. 1063-1071, November 2020. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526252/>>. Acesso em: 10 Junho 2023.

JOEBGES, S.; BILLER-ANDORNO, N. Ethics guidelines on COVID-19 triage-an emerging international consensus. **Crit Care**, v. 24, n. 1, p. 6, May 2020. ISSN 1466-609X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375855/>>. Acesso em: 20 Julho 2023.

JOTHIMANI, D. *et al.* COVID-19 and the liver. **J Hepatol**, v. 73, n. 5, p. 1231-1240, November 2020. ISSN 1600-0641. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32553666/>>. Acesso em: 13 Agosto 2023.

KARIYAWASAM, J. C. *et al.* Involvement of the Liver in COVID-19: A Systematic Review. **Am J Trop Med Hyg**, v. 106, n. 4, p. 24, February 2022. ISSN 1476-1645. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203056/>>. Acesso em: 30 Dezembro 2022.

KREUTZ, R. *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. **Cardiovasc Res**, v. 6, n. 10, p. 1688-1699, August 2020. ISSN 1755-3245. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293003/>>. Acesso em: 07 Julho 2023.

KULCSAR, K. A. *et al.* Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. **JCI Insight**, v. 4:e131774, n. 20, p. 17, October 2019. ISSN 2379-3708. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31550243/>>. Acesso em: 21 Julho 2023.

KUMAR, P. *et al.* Pathogenesis of Liver Injury in Coronavirus Disease 2019. **J Clin Exp Hepatol**, v. 10, n. 6, p. 41–642, November-December 2020. ISSN 2213-3453. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237376/>>. Acesso em: 17 Julho 2023.

KUSHNER, I. The phenomenon of the acute phase response. **Ann N Y Acad Sci**, v. 389, n. 1, p. 39-48, June 1982. ISSN 1749-6632. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7046585/>>. Acesso em: 28 Julho 2023.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger princípios de bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.

LEI, F. *et al.* Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. **Hepatology**, v. 72, n. 2, p. 389-398, August 2020. ISSN 1527-3350. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359177/>>. Acesso em: 28 Julho 2023.

LI, *et al.* Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. **Saudi J Gastroenterol**, v. 26, n. 5, p. 272-278, September-October 2020. ISSN 1998-4049. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32769260/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

LIAKOPOULOS, V. *et al.* COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. **Int Urol Nephrol**, v. 54, n. 5, p. 1053-1057, May 2022. ISSN 1573-2584. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383205/>>. Acesso em: 02 Junho 2023.

LINO, K. *et al.* Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. **Braz J Infect Dis**, v. 25:101569, n. 2, March-April 2021. ISSN 1678-4391. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736948/>>. Acesso em: 12 Julho 2023.

LIU, Y. *et al.* Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. **Eur Respir J**, v. 55:2001112, n. 5, 27 May 2020. ISSN 1399-3003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312864/>>. Acesso em: 27 Julho 2023.

LUO, W. *et al.* Clinical findings of 35 cases with novel coronavirus pneumonia outside of Wuhan. **Research square**, v. 1, p. 1+17, 17 April 2020. ISSN 2693-5015. Disponível em: <<https://www.researchsquare.com/article/rs-22554/v1>>. Acesso em: 10 Julho 2023.

MAESTRO DE LA CALLE, G. *et al.* Impacto de los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización en la mortalidad hospitalaria por COVID-19: el tiempo importa. **Rev Clin Esp.**, v. 223, n. 5, p. 281–297, May 2023. ISSN 1578-1860. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10073578/>>. Acesso em: 26 Julho 2023.

MALIK, P. *et al.* Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evid Based Med**, v. 26, n. 3, p. 107-108, June 2021. ISSN 515-4478. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934000/>>. Acesso em: 11 Julho 2023.

MARJOT, T. *et al.* COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 18, n. 5, p. 348-364, May 2021. ISSN 1759-5053. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692570/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

MARTOS PÉREZ, F. *et al.* Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. **Revista Clínica Española**, v. 221, n. 9, p. 529-535, 19 August 2020. ISSN 2254-8874. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2254887420300928?v=s5>>. Acesso em: 01 Julho 2023.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395:10229, p. 1033–1034, 28 March–April 2020. ISSN 1474-547X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>>. Acesso em: 16 Julho 2023.

METAWEA, M. I.; YOUSIF, W. I.; MOHEB, I. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. **Dig Liver Dis**, v. 53, n. 2, p. 146-152, February 2021. ISSN 1878-3562. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988758/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

MIDEZ, R. *et al.* Association between Prehospital Hypoxemia and Admission to Intensive Care Unit during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. **Medicina (Kaunas)**, v. 57:1362, n. 12, 14 December 2021. ISSN 1648-9144. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34946307/>>. Acesso em: 19 Junho 2023.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. The global epidemiology of hypertension. **Nat Rev Nephrol**, v. 16, n. 4, p. 223-237, April 2020. ISSN 1759-507X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024986/>>. Acesso em: 14 Julho 2023.

MO, P. *et al.* Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Clin Infect Dis**, v. 73:e4208-e4213, n. 11, 6 December 2021. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173725/>>. Acesso em: 01 Junho 2023.

MORGAN, K. et al. SARS-CoV-2 Infection and the Liver. **Pathogens**, v. 9:430, n. 6, 30 May 2020. ISSN 2076-0817. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486188/>>. Acesso em: 17 Julho 2023.

MURALIDAR, S. et al. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. **Biochimie**, v. 179, p. 85-100, December 2020. ISSN 1638-6183. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971147/>>. Acesso em: 26 Junho 2023.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. Dia Mundial da obesidade 2022: acelerar a ação para acabar com a obesidade, 2022, 2022. Disponível em: <<http://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>>. Acesso em: 01 Março 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Câncer, 2022. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 18 março 2023.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. N. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Edhard Blucher Ltda, 2016.

PIJLS, B. G. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. **BMJ Open**, v. 11:e044640, n. 1, 11 January 2021. ISSN 2044-6055.

POGGIALI, E. et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 509, p. 135-138, October 2020. ISSN 1873-3492. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000989812030276X>>. Acesso em: 12 Julho 2023.

RABAAN, A. A. et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. **Vaccines (Basel)**, v. 9:436, n. 5, 29 April 2021. ISSN 2076-393X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946736/>>. Acesso em: 28 Junho 2023.

RAHI, M. S. et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. **Ann Hematol**, v. 100:309-320, n. 2, February 2021. ISSN 1432-0584. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415422/>>. Acesso em: 01 Dezembro 2023.

REES, E. M. et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. **BMC Med**, v. 18:270, n. 1, 3 September 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878619/>>. Acesso em: 24 Julho 2023.

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 26 May 2020. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177629/>>. Acesso em: 26 Julho 2023.

RODRIGUES, T. S. *et al.* Inflammasomes are activated in response to SARS-CoV-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **J Exp Med**, v. 218:e20201707, n. 3, p. 1, Marh 2021. ISSN 1540-9538. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231615/>>. Acesso em: 18 Junho 2023.

ROSÁRIO, C. *et al.* The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. **MC Med**, v. 11:185, August 2013. ISSN 1741-7015. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23968282/>>. Acesso em: 25 Dezembro 2022.

ROSENBAUM, L. Facing Covid-19 in Italy — Ethics, Logistics, and Therapeutics on the Epidemic's Front Line. **N Engl J Med**, v. 382, p. 1873-1875, 14 May 2020. ISSN 1533-4406. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187459/>>. Acesso em: 20 Dezembro 2022.

ROSSI, A. P. *et al.* Obesity as a risk factor for unfavourable outcomes in critically ill patients affected by Covid 19, v. 31, n. 3, p. 762-768, 10 March 2021. ISSN 1590-3729. Disponivel em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475320304890>>. Acesso em: 21 Julho 2023.

RYDYZNSKI MODERBACHER, C. *et al.* Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. **Cell**, v. 183:996-1012.e19, n. 4, 12 November 2020. ISSN 1097-4172. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010815/>>. Acesso em: 15 Junho 2023.

SABINO MOREIRA, G.; BARROS, S. M. R. L.; BARBOSA, F. P. Obesidade e agravamento da COVID-19. **HRJ**, v. 1, n. 6, p. 63-70, 7 August 2020. ISSN 2675-2913. Disponivel em: <<https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/27>>. Acesso em: 29 Julho 23.

SANCHEZ-RAMIREZ, D. C.; MACKKEY, D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Respir Med**, v. 171:106096, September 2020. ISSN 1532-3064. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763754/>>. Acesso em: 25 Julho 2023.

SANTANA, M. F. *et al.* Correlation Between Clinical and Pathological Findings of Liver Injury in 27 Patients With Lethal COVID-19 Infections in Brazil. **Hepatol Commun**, v. 6, n. 2, p. 270-280, February 2022. ISSN 2471-254X. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34520633/>>. Acesso em: 26 Julho 2023.

SARIN, S. K. *et al.* Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). **Hepatol Int**, v. 14, n. 5, p. 690-700, September 2020. ISSN 1936-0541. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623632/>>. Acesso em: 10 Junho 2023.

SCHINONI, M. I. **Fisiologia Hepática**. 2. ed. Bahia: Gazeta Médica da Bahia, v. 76, 2006.

SHARMA, A.; FAROUK, I. A.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13:202, 29 January 2021. ISSN 1999-4915. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572857/>>. Acesso em: 26 Junho 2023.

SHETH, A. *et al.* Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. **Sci Rep**, v. 11:4930, n. 1, March 2021. ISSN 2045-2322. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654230/>>. Acesso em: 12 Julho 2023.

SILVA, G. M. D. *et al.* Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paul Enferm**, v. 36:eAPE02321, n. s01, 2021. ISSN 1982-0194. Disponível em: <<https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR02321>>. Acesso em: 30 Junho 2023.

SMILOWITZ, N. R. *et al.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **Eur Heart J**, v. 42, n. 23, p. 2270-2279, 14 June 2021. ISSN 1522-9645. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448289/>>. Acesso em: 11 Julho 2023.

SONZOGNI, A. *et al.* Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. **Liver International**, v. 40, n. 9, p. 2110-2116, September 2020. ISSN 1478-3231. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14601>>. Acesso em: 15 Julho 2023.

SOOKOIAN, S.; PIROLA, C. J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 3, p. 711-725, January 2015. ISSN 2219-2840. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624707/>>. Acesso em: 23 Julho 2023.

SORAYA, G. V.; ULHAQ, Z. S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. **Med Clin (Barc)**, v. 155, n. 4, p. 143-151, August 2020. ISSN 1578-8989. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586670/>>. Acesso em: 29 Julho 2023.

TAY, M. Z. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 6, p. 363-374, June 2020. ISSN 1474-1741. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346093/>>. Acesso em: 02 Julho 2023.

TAYLOR, M. D. *et al.* Use of C-Reactive Protein and Ferritin Biomarkers in Daily Pediatric Practice. **Pediatr Rev**, v. 41, n. 4, p. 172-183, April 2020. ISSN 1526-3347. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238546/>>. Acesso em: 10 Julho 2023.

TELLI, E. M. R. P.; FRIGERI, ; MELLO, S. R. D. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. **RBAC**, v. 48, n. 3, p. 245-252, 2016. ISSN 2448-3877. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/11/ARTIGO-10_RBAC-48-3-2016-ref.-188.pdf>. Acesso em: 21 Julho 2023.

TIAN, J. *et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. **Lancet Oncol**, v. 21, n. 7, p. 893-903, July 2020. ISSN 1474-5488. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479790/>>. Acesso em: 23 Julho 2023.

VERGANO, M. *et al.* Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments in exceptional, resource-limited circumstances: the Italian perspective during the

COVID-19 epidemic. **Crit Care**, v. 24:165, n. 1, April 2020. ISSN 1466-609X. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321562/>>. Acesso em: 21 Julho 2023.

WANG, M.-Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 10:587269, November 2020. ISSN 2235-2988. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324574/>>. Acesso em: 23 Julho 2023.

WANG, Q. *et al.* Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. **Mil Med Res**, v. 7:28, n. 1, 7 June 2020. ISSN 2054-9369. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507110/>>. Acesso em: 28 Julho 2023.

WEBER, S. *et al.* Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. **Gut**, v. 70, n. 10, p. 1925–1932, October 2021. ISSN 1468-3288. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852072/>>. Acesso em: 06 Julho 2023.

WHO - World Health Organization. WHO Coronavírus (COVID-19) Dashboard, 2023. Disponível em: <[https:// covid19.who.int](https://covid19.who.int)>. Acesso em: 23 Junho 2023.

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.**, v. 180, n. 7, p. 1–11, Julho 2020. ISSN 2168-6114. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>>. Acesso em: 01 Junho 2023.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 7 April 2020. ISSN 1538-3598. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>>. Acesso em: 03 Junho 2023.

XIA, J. Y. *et al.* Acute loss of adipose tissue-derived adiponectin triggers immediate metabolic deterioration in mice. **Diabetologia**, v. 61, n. 4, p. 932-941, April 2018. ISSN 1432-0428. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224189/>>. Acesso em: 22 Julho 2023.

XIONG, Y. *et al.* Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. **Invest Radiol**, v. 55, n. 6, p. 332-339, June 2020. ISSN 1536-0210. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134800/>>. Acesso em: 23 Julho 2023.

XU, J. B. *et al.* Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. **Sci Rep**, v. 10:15058, n. 1, 14 September 2020. ISSN 2045-2322. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929124/>>. Acesso em: 18 Julho 2023.

YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 5, p. 475-481, May 2020. ISSN 2213-2619. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>>. Acesso em: 03 Julho 2023.

YAO, X. H. *et al.*. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. **Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi**, v. 49, n. 5, p. 411-417, May 2020. ISSN 0529-5807. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172546/>>. Acesso em: 25 Junho 2023.

YUAN, X. *et al.* Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. **Int J Hematol**, v. 112, n. 4, p. 553-559, October 2020. ISSN 1865-3774. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656638/>>. Acesso em: 06 Junho 2023.

ZHANG, L *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 382:e38, n. 17, 23 April 2020. ISSN 1533-4406. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268022/>>. Acesso em: 05 Maio 2023.

ZHU, L. *et al.* Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. **Cell Metab**, p. 1068-1077.e3, 2 June 2020. ISSN 1932-7420. Disponivel em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/>>. Acesso em: 01 Julho 2023.

ANEXO 1

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Biomarcadores para agravos de pacientes com COVID-19

Pesquisador: Soraya Torres Gaze Jangola

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 6

CAAE: 30399620.0.0000.5091

Instituição Proponente: Instituição Instituto René Rachou/FIOCRUZ Minas

Patrocinador Principal: Instituição Instituto René Rachou/FIOCRUZ Minas

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.024.002

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1825143_E3.pdf, de 13/09/2021).

INTRODUÇÃO

No fim do ano passado o mundo foi surpreendido por uma infecção viral de um novo corona vírus (SARS-CoV-2) denominada COVID-19. Infecções por Corona vírus são comuns a humanos, e pelo menos sete deles são de conhecimento da comunidade médica. Em 2003 houve a infecção por SARS-CoV-1, em 2012 MERS e agora SARS-CoV-2. Apesar de algumas respostas estarem aparecendo especialmente quanto ao diagnóstico e tratamento do novo SARS-CoV-2, pouco ainda se sabe a respeito dos critérios para melhora ou evolução da doença. A COVID-19 é uma doença de grande impacto respiratório, ocasionando entre os principais sintomas febre, dificuldade respiratória e pneumonia. Entretanto, os pacientes afetados severamente são aqueles com algum componente cardíaco pré-existente. É sabido que a porta de entrada do vírus na célula é a molécula ACE2, importante componente da função cardíaca e altamente expressa no coração, rins e outros órgãos, mas baixa expressão nos pulmões. Estudos de genômica populacional já demonstraram que, apesar de existir uma variabilidade genética em ACE2, não existe uma forma que impeça ou diminua a infectividade do corona vírus. Por outro lado, há uma correlação positiva

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

entre a frequência de expressão de ACE2 e a quantidade de vírus presente no hospedeiro. Apesar disso, ainda é questionável se bloqueadores de ACE2 deveriam ser usados como durante o tratamento de COVID-19. O SARS-CoV-2 tem uma resposta imune diferente do SARS-CoV-1. É controverso se essa pré-exposição é ou não benéfica para o paciente, afinal entre 30 e 60% dos Chineses apresentam anticorpos por prévia infecção com corona vírus. A resposta imune observada durante a doença parece não gerar uma resposta imune de longa duração, o que pode ser uma das causas de gravidade associada a COVID-19. Desta forma, a hipótese deste estudo é que parâmetros clínicos associados a parâmetros moleculares podem auxiliar o médico no posicionamento do prognóstico da COVID -19.

HIPÓTESE

Parâmetros clínicos associados a parâmetros moleculares podem auxiliar o médico no posicionamento do prognóstico da COVID-19.

METODOLOGIA

1. Coleta de sangue Coleta - será realizada de acordo com os parâmetros já em uso no hospital colaborador. Preferencialmente, a coleta se dará no mesmo momento que o médico pedir exames laboratoriais para diminuir o manuseio e sofrimento do participante da pesquisa, em tubos de heparina (verde). Em participantes entre 1-18 anos, 5 ml de sangue será coletado. Em maiores de 18 anos, 10 ml de sangue serão coletados. AS coletas serão feitas no primeiro dia de hospitalização, semanalmente e a coleta final no dia da liberação hospitalar. Os participantes serão contatados para uma coleta tardia após 90 e 180 dias da liberação hospitalar. Essa coleta tardia se dará em local escolhido pelo participante, preferencialmente sua residência, por profissional especializado. Caso o médico responsável indique a não coleta por qualquer motivo, esse ponto do estudo para esse participante será eliminado. A nenhum participante será recusado nenhuma forma de tratamento em caso de recusa em participar do estudo. Todos os participantes terão suas identidades preservadas por meio de codificação da amostra. Aos participantes menores de idade, uma autorização de seu tutor para inclusão no estudo será solicitada.

2. Questionário - A todo participante do estudo que for incluído será ofertado um questionário para coletar dados da rotina do mesmo. Entre as perguntas a serem respondidas estarão: idade, gênero, número de pessoas na moradia, número de quartos na moradia, número de banheiros disponíveis na moradia, houve compartilhamento de quarto com outra pessoa, houve compartilhamento de banheiro com outra pessoa, uso de elevador, desinfetante para as mãos, há

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

pessoas com sintomas em casa, quanto tempo de sintoma do paciente e co-habitante, etc.

3. Separação de leucócitos e plasma Tubo de sangue colhido será acondicionado em caixa de transporte de amostra biológica conforme POP já estabelecido pelo setor de qualidade da Fiocruz MG. Ao chegar ao laboratório, este sangue será centrifugado por 10 min a 350g para separação do plasma. Uma amostra de aproximadamente 0,5 ml será destinada para titulação do vírus SARS-CoV-2 que será descrita posteriormente. Todo o restante plasma será congelado em alíquotas de 1ml e serão estocados a -80oC até o momento posterior de uso. As células sedimentadas serão incubadas com solução de lise de hemácias, conforme protocolo já estabelecido no laboratório. As células brancas serão contadas e ressuspendidas em solução de congelamento (10% soro fetal bovino inativado em 90% DMSO). Células serão congeladas na concentração de 10^7 células por ml em nitrogênio líquido .

4. Titulação da carga viral - O soro destinado a este fim será submetido ao kit de extração de RNA viral, conforme protocolo do fabricante. Após a extração será realizado a reação em cadeia da polimerase em tempo real para titulação da quantidade de vírus circulante no participante. Será utilizado o intercalante de DNA SyBr green e para amplificação do coronavírus serão utilizados iniciadores específicos para este vírus.

5. Análise de componentes no soro - Será utilizado o ensaio de Cytokine Human Magnetic 30-Plex Panel de acordo com as indicações do fabricante. 6. Avaliação de leucócitos circulantes Leucócitos dos participantes serão descongelados conforme protocolo já estabelecido no laboratório. As células serão submetidas a marcação fenotípica para subpopulações celulares de linfócitos B e T, efetor e memória longa duração e memória efetora, células dendríticas, monócitos. As marcações serão avaliadas por citometria de fluxo através de protocolo já estabelecido na Fiocruz MG utilizando o aparelho Fortessa.

6. Avaliações estatísticas - Serão utilizados testes pareados ou não de acordo com a avaliação. Serão avaliados pontos fora da curva e distribuição dos dados. Além disso, avaliações multidimensionais serão feitas de forma a consolidar os dados obtidos.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Internação hospitalar por COVID-19.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Teste para COVID-19 negativo.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar parâmetros clínicos e moleculares de pessoas com COVID-19 hospitalizados.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1- Avaliar parâmetros clínicos e moleculares de pacientes com COVID-19 em internação hospitalar, no início da hospitalização e a cada 3 dias.
- 2- Avaliar parâmetros sociais, pre-existentes e familiares através de questionário aos pacientes em internação hospitalar.
- 3- Associar os parâmetros estudados com a evolução da doença nos pacientes internados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O participante que concordar em participar do projeto terá seu sangue coletado por profissional capacitado do hospital colaborador. Durante a coleta pode haver perfuração da veia periférica, ocasionando dor, desconforto e ainda hematomas. Estes sintomas são brandos, e podem ser facilmente tratados durante a hospitalização. Caso o participante desista do estudo, é garantido que seu tratamento não será interrompido e este não sofrerá qualquer repreensão.

BENEFÍCIOS

O benefício deste projeto pode não atingir o participante da pesquisa. Entretanto, projetos anteriores já demonstraram que pessoas se sentem úteis e importantes por poder contribuir de alguma forma para o entendimento de uma enfermidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 03

Trata-se de Emenda em que o objetivo é apresentar ao Sistema CEP/CONEP a solicitação para liberação para coleta adicional de dados referentes ao prontuário.

Justificativa para a emenda: Foi aprovado anteriormente o uso de informações contidas no prontuário dos pacientes. Nesta ementa específica, solicito liberação para coleta de dados

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

referentes a prescrições medicamentosas e/ou medicamentos administrados, procedimentos invasivos (por exemplo: uso de intubação, hemodiálise, entre outros) e possíveis complicações relacionadas à COVID-19. Estas informações fazem parte do levantamento de predição de gravidade ou melhora do paciente, visto que esses fatores podem interferir no tempo de internação, piora sintomática, mudança de fatores sanguíneos avaliados, por exemplo. Todas essas informações estão contidas no prontuário médico hospitalar e somente serão acessados os dados referentes à internação por COVID-19, mesmo que o paciente tenha retornado ao hospital por outro motivo. Conforme documento intitulado "ementa_prescricoes.pdf", postado na Plataforma Brasil em 13/09/2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foi encontrados óbices éticos nos documentos desta emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

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

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1825143 E3.pdf	13/09/2021 14:03:07		Aceito
Outros	ementa_prescricoes.pdf	13/09/2021 14:02:15	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	lattes.pdf	21/08/2020 15:59:23	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	Projeto_COVID_HRN_HMD_HFR_sujo.	21/08/2020	Soraya Torres Gaze	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

Outros	pdf	15:42:52	Jangola	Aceito
Outros	Emenda2.pdf	21/08/2020 15:39:37	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	TCLE_COVID19_HRN_HFR_sujo.pdf	21/08/2020 15:38:55	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_COVID_HRN_HMD_HFR.pdf	21/08/2020 15:38:26	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	TCLE_COVID19_HFR.pdf	21/08/2020 15:36:10	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	TCLE_COVID19_HRN.pdf	21/08/2020 15:34:35	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	Emenda.pdf	02/08/2020 11:04:06	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_COVID19_coleta_tar dia_limpo.pdf	02/08/2020 11:02:06	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_emenda_limpo.pdf	02/08/2020 11:01:44	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_emenda.pdf	02/08/2020 11:01:18	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_COVID19_coleta_tar dia.pdf	02/08/2020 11:00:58	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	TALE_1a18_COVID_SG.pdf	19/04/2020 10:17:49	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	carta_resposta_pl_brasil_covid_SG_4.p df	19/04/2020 10:17:25	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	carta_resposta_pl_brasil_covid_SG_3.d ocx	17/04/2020 07:45:57	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_3_Limpo.pdf	17/04/2020 07:45:43	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_3.pdf	17/04/2020 07:45:29	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	carta_resposta_pl_brasil_covid_SG_2.p df	15/04/2020 10:52:51	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_2_LIMPO.pdf	15/04/2020 10:50:52	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.024.002

Outros	carta_resposta_pl_brasil_covid_SG.pdf	13/04/2020 17:03:50	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG_2.pdf	13/04/2020 17:02:30	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	31/03/2020 14:59:49	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Outros	Matriz_de_Responsabilidades_COVID19.pdf	31/03/2020 14:53:06	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID19_SG.pdf	31/03/2020 14:50:25	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado.pdf	31/03/2020 09:54:25	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	31/03/2020 09:53:14	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_COVID19.pdf	31/03/2020 09:53:02	Soraya Torres Gaze Jangola	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 06 de Outubro de 2021

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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO 2



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: **Biomarcadores para agravamento de pacientes com COVID-19**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa desenvolvida por pesquisadores desta e do Hospital MaterDei. Este documento visa esclarecê-lo sobre a pesquisa que será realizada, detalhando todos os procedimentos e os benefícios e riscos envolvidos. Por favor, leia as informações com atenção e fique a vontade para esclarecer todas as suas dúvidas.

Informações sobre a Pesquisa

Esta é uma pesquisa desenvolvida pela Fiocruz MG (Instituto Rene Rachou) e o Hospital MaterDei, ambos localizados em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Desde o fim do ano de 2019 o mundo enfrenta uma pandemia causada por um vírus chamado coronavírus. Muitos cientistas e médicos de todo mundo estão juntando esforços para entender esta doença e os motivos de alguns pacientes ficarem muito gravemente afetados. Infelizmente essa resposta ainda não foi esclarecida. Neste trabalho visa estudar e analisar padrões clínicos e laboratoriais em uma tentativa de descobrir padrões que podem auxiliar o médico durante a internação do paciente por coronavírus.

Todos os participantes serão parte de um mesmo grupo, já que este é um estudo longitudinal. O tratamento ou qualquer conduta médica não terá nenhuma interferência da parte técnica-científica.

Ao aceitar esse convite, seu prontuário médico poderá ser consultado a qualquer momento para coleta de dados lá presente. Além disso, haverá coleta de material biológico, 10ml de sangue se o participante for maior de 18 anos e 5ml de sangue se for menor de 18 anos, na entrada da hospitalização e uma vez por semana até a saída hospitalar. Preferencialmente, a coleta de sangue será feita no mesmo momento que outra coleta de rotina do hospitalar seja feita.

Você poderá ser contatado para nova coleta de sangue após 90 e 180 dias de alta hospitalar. É seu direito concordar ou não com as novas coletas. Preferencialmente, as coletas poderão ser feitas em sua residência ou na Fiocruz MG, conforme acordado em novo contato. As coletas serão realizadas por profissional capacitado, independente do local.

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____ página 1 de 3



O sangue coletado será separado em duas partes: celular e plasma. Parte desse material será analisado imediatamente, a outra parte será armazenada em freezer -80oC e/ou nitrogênio líquido para que possa ser utilizada no futuro em outros estudos relacionados ou não com esta pesquisa.

Este material biológico colhido será usado somente para pesquisa. No futuro, antes de seu material ser usado em outra pesquisa você será contatado para novo consentimento. Além disso, é seu direito a retirada de consentimento para utilização deste material e guarda a qualquer momento formalizando por um pedido escrito e assinado.

Riscos e Benefícios

A coleta de sangue será feita por profissionais treinados para tanto. Contudo, pode haver dor e desconforto devido a punção da veia ou rompimento da mesma durante a coleta. Estes fatores poderão gerar hematomas e dores localizadas. Não há risco graves relacionados a coleta de sangue.

Este estudo visa beneficiar os pacientes infectados com coronavírus SARS-CoV-2 durante sua internação hospitalar. Entretanto, o doador da amostra de sangue pode não ser o beneficiado diretamente devido ao tempo necessário para terminar o estudo.

Direitos dos Participantes

É direito do participante da pesquisa ter um tempo adequado para entendimento, reflexão e consulta, se necessário, à seus familiares ou outras pessoas que possam auxiliar na tomada de decisão.

O participante pode recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem que isto acarrete qualquer prejuízo ou penalização para o mesmo.

É garantido ao participante o sigilo e a privacidade durante todas as fases da pesquisa.

É garantido ao participante o acesso aos resultados dos exames que porventura forem realizados no âmbito da pesquisa.

É garantido ao participante o ressarcimento de despesas relacionadas a pesquisa e dela decorrentes, e também aos eventuais danos diretamente relacionados com a participação na pesquisa.

Informações para Contato

Você receberá uma via assinada deste Termo, onde consta o telefone do pesquisador principal. Você poderá esclarecer todas as suas dúvidas agora ou a qualquer momento durante a pesquisa. Na sua via você também encontrará o telefone do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto René Rachou. Este Comitê é o órgão responsável por garantir os interesses dos participantes da pesquisa

Endereço e telefone institucional do Pesquisador Principal: Dr(a). Soraya Gaze Av. Augusto de Lima 1715, Barro Preto, Belo Horizonte- MG, CEP: 30190-002 Tel.: (31) 3349 7779, Email: soraya.gaze@fiocruz.br

Rubrica Pesquisador: _____ Rubirca Participante: _____ página 2 de 3



Endereço e telefone do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fiocruz Minas

Secretaria: Bernadete Patrícia Santos

Av. Augusto de Lima 1715, Barro Preto, Belo Horizonte-MG, CEP: 30.190-002 Tel: (31) 3349 7825, E-mail: cepcoord.minas@fiocruz.br

Horário de Atendimento: 09:00h às 17:00h, de segunda a sexta-feira

Endereço e telefone da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

SRTVN 701 Via W5 Norte lote D – Edifício PO 700 3º andar. Asa Norte - Brasília, CEP: 70719-040,

Brasília-DF Tel: (61) 3315 5877, E-mail: conep@saude.gov.br

Horário de Atendimento: 08:00h às 18:00h, de segunda a sexta-feira.

Assinatura do Participante _____

Assinatura da Testemunha ou Responsável (para participante não alfabetizado ou menor de idade)

Nome _____

Assinatura _____

Eu, Soraya Torres Gaze Jangola, comprometo-me a cumprir todas as exigências e responsabilidades a mim conferidas neste Termo.

Assinatura do Pesquisador

Local: _____ Data: _____ Ru

Rubrica Pesquisador: _____ Rubrica Participante: _____ página 3 de 3