

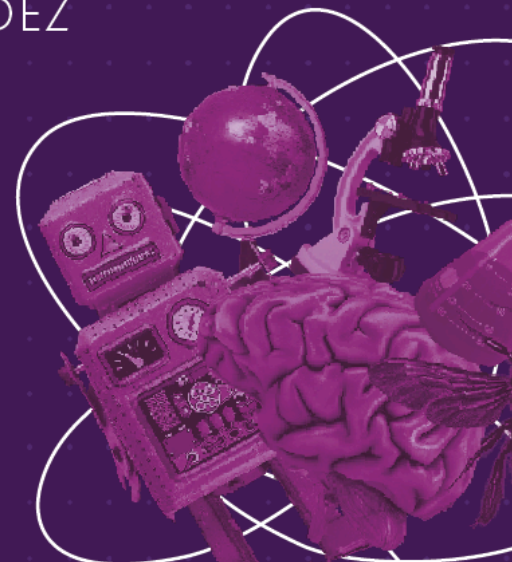
PERFIL DOS MARCADORES LABORATORIAIS DE PACIENTES ADMITIDOS COM INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM HOSPITAIS DO DISTRITO FEDERAL E SUA IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA (SEGUIMENTO)

Professora orientadora: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

Alunas: Aline Oliveira Aguiar e Carolina Cotrim Guedes

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**ALINE OLIVEIRA AGUIAR
CAROLINA COTRIM GUEDES**

**PERFIL DOS MARCADORES LABORATORIAIS DE PACIENTES ADMITIDOS
COM INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM HOSPITAIS DO DISTRITO FEDERAL E
SUA IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA (SEGUIMENTO)**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.

Orientação: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

**BRASÍLIA
2025**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à memória dos pacientes e entes queridos que nos deixaram em decorrência da COVID-19, cujo legado nos inspira a buscar conhecimento e cuidado contínuo; à minha família, pelo apoio incondicional; e a todos que contribuíram para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pelo dom da vida e por nos dar força, persistência e sabedoria, para todas as situações difíceis que enfrentamos no dia a dia.

Aos nossos familiares, pelo apoio incondicional, presença constante e amor que se fizeram essenciais em todos os momentos, sejam de conquistas ou de adversidades.

À Professora Mestra Fabíola dos Santos Castro, pela disponibilidade, empatia e valiosa orientação, cuja dedicação e interesse foram fundamentais não apenas para a condução deste trabalho, mas também para nosso desenvolvimento acadêmico e pessoal.

À instituição UniCEUB e a todos os profissionais vinculados à iniciação científica, pela orientação prestada e pela oportunidade de desenvolvermos um trabalho acadêmico que contribuiu significativamente para nosso aprimoramento estudantil, pessoal e profissional.

Aos profissionais da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Luzia, Rede D'Or, em Brasília, pela colaboração, paciência e compreensão, especialmente durante o processo de coleta de dados e acompanhamento do desenvolvimento desta pesquisa.

À equipe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Santa Helena, pelo comprometimento, disponibilidade e contribuição indispensável para o enriquecimento e qualidade deste estudo.

Epígrafe

A ciência pode dar-nos a realidade de uma doença, mas só o espírito humano pode dar o seu significado.

(Oliver Sacks)

RESUMO

Resumo

A pandemia de COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, representou um desafio sem precedentes para a saúde pública mundial, sobrecarregando unidades hospitalares, especialmente as UTIs. A mortalidade elevada entre pacientes críticos evidenciou a necessidade de identificar fatores associados ao desfecho clínico, incluindo variáveis demográficas, comorbidades, suporte ventilatório, infecções secundárias e biomarcadores laboratoriais. Estudos prévios indicam que idosos e indivíduos com doenças crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade e doença renal crônica, apresentam maior risco de mortalidade, enquanto o uso de ventilação mecânica invasiva está associado a prognóstico desfavorável, com taxas de óbito superiores a 80% em algumas coortes. Biomarcadores laboratoriais, como linfopenia, plaquetopenia, elevação de ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero-D e alterações na coagulação, têm se mostrado preditores de inflamação exacerbada, disfunção endotelial e eventos trombóticos. Este estudo retrospectivo e observacional analisou prontuários de 210 pacientes internados por COVID-19 em UTI, com idade média de 60 anos e predominância masculina. Os pacientes foram acompanhados até alta hospitalar ou óbito, sendo classificados em dois grupos: Alta (n=146) e Óbito (n=64). Foram coletadas variáveis demográficas, clínicas, assistenciais e laboratoriais, incluindo idade, sexo, tempo de internação, comorbidades, necessidade de ventilação mecânica, realização de culturas microbiológicas, infecção secundária e marcadores inflamatórios e de coagulação. A análise estatística incluiu comparação entre grupos e cálculo de odds ratio (OR) com intervalo de confiança de 95%. A taxa de mortalidade observada foi de 30,4%, inferior a algumas séries multicêntricas, mas ainda elevada em comparação a populações não críticas. O uso de ventilação mecânica apresentou forte associação com óbito, estando presente em 60% dos pacientes que não sobreviveram. Comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (OR=1,51) e doença renal crônica (OR=1,75) mostraram tendência a maior risco de óbito, embora sem significância estatística, possivelmente devido ao tamanho da amostra. Hipertensão e obesidade não apresentaram associação direta com desfecho adverso. Pacientes que evoluíram a óbito exibiram níveis mais elevados de ferritina, fibrinogênio e dímero-D, além de linfopenia e plaquetopenia, corroborando sua relação com inflamação exacerbada e hipercoagulabilidade. Eventos tromboembólicos foram frequentes, destacando tromboembolismo pulmonar (53,8%), trombose venosa profunda (25,6%) e acidente vascular cerebral (23,1%). Infecções secundárias foram observadas em 60,2% dos pacientes, com predomínio de *Candida albicans* (11,7%) e *Klebsiella pneumoniae* (11,3%). Os achados reforçam que a combinação de variáveis clínicas, laboratoriais e assistenciais deve ser considerada para estratificação de risco em pacientes críticos com COVID-19. A identificação precoce de fatores de risco permite direcionar intervenções, otimizar recursos e melhorar a qualidade do cuidado em saúde. Estudos multicêntricos com maior número de pacientes são necessários para consolidar as evidências e orientar protocolos futuros, contribuindo para a gestão eficiente de pacientes graves em epidemias respiratórias.

Palavras-chave: covid-19; sars-cov-2; sepse

SUMÁRIO

(Este é o sumário real do presente documento)

1	Introdução	7
2	Fundamentação teórica	10
3	Método	13
4	Resultados e discussão	15
5	Considerações finais (ou Conclusões)	27
	REFERÊNCIAS	28
	APÊNDICES	34
	ANEXOS	
A	TABELA 1- CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA (n=210)	34
B	FIGURA 1 - COMPARAÇÃO DA IDADE DE ACORDO COM O DESFECHO CLÍNICO (n=210)	35
C	TABELA 2- ASSOCIAÇÃO DA MÉDIA SÉRICA DOS BIOMARCADORES COM O DESFECHO CLÍNICO	36
D	TABELA 3 - RELAÇÃO ENTRE PACIENTES INTERNADOS E COMORBIDADES	37
E	TABELA 4 - PERCENTUAL DE COINFECÇÃO POR MICROORGANISMOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID 19	38
F	Tabela 5: PERCENTUAL DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NOS PACIENTES DO CAMPO AMOSTRAL	39

1 Introdução

A doença do coronavírus-19 (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2, que surgiu pela primeira vez em Wuhan, China, no final de dezembro de 2019, se espalhou com tanta rapidez e eficiência que, em menos de 10 meses, causou mais de 36 milhões de casos e milhões de mortes. As estimativas da OMS, agosto de 2022, relataram 590.659.276 casos confirmados, incluindo 6.440.163 mortes em todo o mundo. (LAURADÓ,2022; MALEKNIA, 2022; DORJEE, 2020)

A COVID-19 é uma infecção respiratória altamente contagiosa, as células epiteliais pulmonares infectadas secretam um grupo de quimiocinas e citocinas, que desencadeia tempestades de citocinas. Em pacientes graves com COVID-19, o sistema imunológico se manifesta por meio de linfopenia e anormalidades de monócitos e granulócitos. Simultaneamente, os casos graves têm uma resposta inflamatória excessivamente marcada por aumentos acentuados na produção de citocinas e anticorpos. O aumento acentuado das citocinas pode causar a tempestade de citocinas, o que leva a mais inflamação, danos teciduais e, finalmente, falência de órgãos. (MEHTA, 2020; QUIN, 2023)

Por sua vez, a resposta trombótica é uma reação simultânea ao SARS-CoV-2. Pacientes graves com COVID-19 demonstram aumento de trombose e atividades de coagulação. Em testes sanguíneos, casos graves de COVID-19 mostram aumento do dímero D, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e fator VIII. Esses fatores contribuem para a formação de embolia pulmonar e trombose venosa profunda, dois dos eventos trombóticos mais frequentemente observados em pacientes graves com COVID-19. (NGUYEN, 2022) Ao infectar as vias aéreas superiores pode induzir síndromes respiratórias que vão desde infecção leve das vias aéreas superiores até pneumonia grave. Após a infecção, o paciente sofre várias respostas biológicas. (NGUYEN, 2022)

Com o aparecimento do novo coronavírus e sua disseminação em níveis alarmantes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a covid-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional no final de janeiro de 2020 e, dois meses depois, como uma pandemia. A pandemia atingiu limites assustadores com maior concentração na região das Américas e Europa (BRASIL, 2020; BRASIL 2024).

Apesar da OMS ter anunciado oficialmente o fim da pandemia em maio de 2023, esse problema não perdeu sua relevância, já que mesmo em dezembro de 2023, picos na incidência de covid-19 de mais de 300 mil casos por dia foram observados em todo o mundo. Em 2024, de acordo com a *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, os casos de novas variantes aumentaram drasticamente no Reino Unido, Coreia do Sul e Nova Zelândia, levantando preocupações sobre uma nova onda de COVID-19. Isso demonstra a natureza dinâmica da pandemia de COVID-19 e enfatiza a importância do monitoramento e da pesquisa contínuos. (GHASEMIYEH *et al.*, 2024; PIVINA *et al.*, 2025)

A mortalidade por COVID-19, possui aspectos multifatoriais, e tem sido associada a certas características do hospedeiro, como aumento da idade, sexo masculino, etnia, características socioeconômicas e comorbidades. Atenção especial tem sido dada à determinação de fatores de risco que predisõem a resultados adversos relacionados à COVID-19, incluindo hospitalização, admissão na UTI e necessidade de suporte ventilatório. ; LLAURADÓ, 2022)

A doença do coronavírus 2019 tem uma ampla gama de manifestações clínicas, que envolve desde pacientes assintomáticos a reações inflamatórias graves, resultando em falência de órgãos e morte. Ainda não está completamente esclarecido se os desfechos graves da doença estão relacionados à infecção viral, à resposta imunológica do hospedeiro, às doenças subjacentes do hospedeiro ou a uma combinação dessas variáveis. Portanto, nosso objetivo foi obter evidências a respeito dos fatores prognósticos de mortalidade em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva devido ao SARS-CoV-2. (MALEKNIA, 2022)

Objetivos Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo geral investigar os fatores prognósticos associados à mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico confirmado de COVID-19. Especificamente, buscou-se avaliar a associação entre idade, tempo de internação e mortalidade hospitalar; analisar a relação entre comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal crônica e obesidade, com os desfechos clínicos de alta ou óbito; verificar o impacto da ventilação mecânica invasiva na evolução clínica; identificar a frequência de infecções secundárias e coinfeções e sua associação

com maior gravidade; explorar o comportamento de biomarcadores inflamatórios e de coagulação, como leucócitos, linfócitos, plaquetas, proteína C reativa, ferritina, fibrinogênio, dímero-D, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada; além de determinar a ocorrência de eventos tromboembólicos, como tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda e acidente vascular cerebral, e sua influência sobre a mortalidade observada

2 Fundamentação teórica

O tema referente às infecções por SARS-CoV-2 e aos marcadores bioquímicos foi revisado a partir de artigos científicos localizados nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), PubMed e SciELO, além de portarias e boletins epidemiológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

O quadro clínico das infecções pelo SARS-CoV-2 apresenta grande variabilidade. Na maioria dos casos (cerca de 80%), manifesta-se de forma assintomática ou como uma doença aguda autolimitada, sem deixar sequelas (HUANG et al., 2020; BRASIL, 2020). Febre, tosse, dispneia e mialgia configuram sintomas típicos da síndrome gripal (HUANG et al., 2020). Entretanto, uma parcela dos indivíduos pode evoluir para complicações: aproximadamente 14% desenvolvem formas graves e 5% chegam ao estágio crítico. A evolução desfavorável está mais relacionada à idade avançada e à presença de comorbidades (BRASIL, 2020; WEI et al., 2020).

Em situações mais severas, os pacientes frequentemente evoluem para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alterações cardiovasculares e maior susceptibilidade a infecções secundárias (XU et al., 2020; HUANG et al., 2020; WEI et al., 2020). Nesse grupo, observam-se elevadas taxas de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) e maior mortalidade.

Com o avanço do conhecimento, constatou-se que a COVID-19 não se restringe ao sistema respiratório, podendo também predispor a eventos tromboembólicos, como trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (CHEN et al., 2020; WANG et al., 2020; ONDER et al., 2020; AI et al., 2020; MAGRO et al., 2020; ZHOU et al., 2020; LIM et al., 2015; KOLLIAS et al., 2020; TANG et al., 2020; DANZI et al., 2020; OUDKERK et al., 2020).

Segundo Zhang et al. (2020), a lesão pulmonar desencadeia uma resposta imunológica celular marcada por infiltrado mononuclear contendo linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+, células NK e macrófagos. Essa resposta promove aumento de

citocinas pró-inflamatórias, gerando dano tecidual adicional e perpetuando um ciclo inflamatório. O efeito combinado da resposta imune e da ação viral causa dano alveolar difuso, descamação das células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar (WONG et al., 2003; HWANG et al., 2005; LEE et al., 2003; CHONG et al., 2004), resultando em insuficiência respiratória e hipoxemia (TAY et al., 2020).

Esse processo envolve recrutamento de monócitos e macrófagos, ativação de linfócitos T e B e liberação intensa de citocinas inflamatórias (TAY et al., 2020). Nos pacientes de UTI, observou-se a chamada “tempestade de citocinas”, caracterizada pela elevação expressiva de interleucinas (IL-1, IL-2, IL-7, IL-10), G-CSF, IP-10, CCL2, CCL3, MCP1, MIP1A e TNF- α (CHEN et al., 2020; WAN et al., 2020; HUANG et al., 2020; LIU et al., 2020; MEHTA, 2020;). Em alguns casos, essa intensa resposta culminou em síndrome hemofagocítica.

O diagnóstico da COVID-19 é realizado por métodos laboratoriais, que incluem técnicas imunológicas e moleculares. A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) é considerada o padrão-ouro por sua alta sensibilidade e especificidade, permitindo detecção qualitativa de ácidos nucleicos virais em amostras de swab nasal, faríngeo, lavado broncoalveolar e plasma sanguíneo (XIAO, 2020; LIU, 2020; SHAOLI et al., 2020; WHO, 2016; PATEL et al., 2020; CORMAN et al., 2020; MEYER, 2014). Diferente dos testes sorológicos, que dependem da resposta imunológica, a RT-PCR identifica precocemente a infecção, embora a interpretação deva ser associada ao contexto clínico do paciente.

Desde os primeiros casos, buscou-se identificar padrões de marcadores laboratoriais que auxiliassem no prognóstico e na estratificação de risco (YAO et al., 2020; WANG et al., 2020; KERMAI et al., 2020; OUSSALAH et al., 2020). Entre as alterações mais frequentes estão leucocitose, neutrofilia, linfopenia, trombocitose, aumento de ureia, creatinina, ferritina, LDH e homocisteína, além de hipoalbuminemia e alterações hepáticas (FLEURY, 2020; XIANG et al., 2020; WANG et al., 2020; CHEN et al., 2020; ZHOU et al., 2020; TANG et al., 2020; SORAYA, 2020). Nos casos graves, observa-se leucocitose associada a neutrofilia, linfopenia acentuada e trombocitopenia (FLEURY, 2020).

A utilização de biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), procalcitonina (PCT) e D-dímero, tornou-se ferramenta essencial no manejo clínico. A PCR, induzida por IL-6, destaca-se pela sensibilidade no acompanhamento do processo inflamatório, enquanto o VHS reflete indiretamente os níveis de fibrinogênio e a hipercoagulabilidade (GULHAR, 2019; TANG et al., 2020). A PCT, por sua vez, auxilia na diferenciação entre infecções virais e bacterianas, sendo um marcador de coinfeção associado a pior prognóstico (CLELAND, 2019; LIPPI, 2020).

Já o D-dímero é considerado fundamental na estratificação de risco, pois sua elevação está relacionada à ocorrência de eventos tromboembólicos e maior mortalidade (ZHANG et al., 2020; KOLLIAS et al., 2020; GUAN et al., 2020). Estudos indicam que valores superiores a 1,5 µg/mL estão fortemente associados a risco aumentado de tromboembolismo venoso, justificando inclusive internação hospitalar preventiva (THACHIL et al., 2020). Além disso, alterações na coagulação, como aumento de FDP, TP e TTPa, também se correlacionam com maior gravidade da doença (FLEURY, 2020; KLOK et al., 2020; GONZÁLEZ, 2020).

3 Método

Este é um estudo observacional e longitudinal, abordando uma coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de covid-19, em complementação ao projeto em andamento. No qual se baseia em pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo entre março de 2020 e julho de 2021, em hospitais particulares Santa Luzia e Santa Helena (Rede D'Or). Os dados foram coletados através de sistema eletrônico de prontuário da unidade de saúde. Os pacientes foram identificados por seu registro institucional, porém, com o propósito de garantir o sigilo e confidencialidade quanto a identidade dos envolvidos, cada paciente será apresentado por um número correspondente.

O levantamento de dados foi feito em conjunto com as equipes dos laboratórios de microbiologia, laboratório de análises clínicas, das unidades de terapia Intensivas e do serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH). Foram levantados dados complementares de informação clínicos, laboratoriais e epidemiológicos por meio de um formulário semiestruturado, de pacientes com sintomas respiratórios confirmados de infecção por SARS-CoV-2, que realizaram testes diagnósticos relacionados à covid-19.

Portanto, foram incluídos pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, com diagnóstico de covid-19 com base no exame molecular (Rt-PCR), aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos, admitidos em UTI, com cid B34.2 ou B97.2. Foram excluídos pacientes cuja causa de admissão na UTI tenha sido motivada por outras doenças que não o covid-19, paciente com diagnóstico indeterminado, e prontuário com informações incompletas. Os seguintes dados foram coletados as seguintes variáveis: sexo, idade, etnia, antecedentes patológicos, manifestações clínicas associadas à infecção por SARS-CoV-2, data do diagnóstico da doença, data de admissão em UTI, período entre a suspeita do contágio até início dos sintomas; duração de internação hospitalar; necessidade de procedimentos invasivos (acesso vascular profundo, pressão arterial invasiva etc.); necessidade de ventilação mecânica; terapia empregada (antibioticoterapia, terapia de anticoagulação etc.). Exames laboratoriais e microbiológicos: pesquisa de SARS-CoV-2 por rt PCR; painel viral; hemograma; TAP/INR; TTPa; marcadores de atividade inflamatória/fase aguda: PCR, procalcitonina, VHS, ferritina, albumina; Troponinas; D-dímero; Uréia sérica, creatinina sérica, urina tipo I; pesquisa de antígenos urinários; além de culturas bacterianas de amostras provenientes de trato respiratório inferior.

O painel viral que compreende diversos patógenos, os quais são considerados para o diagnóstico diferencial da infecção por SARS-CoV-2, como adenovírus, coronavírus 229E, coronavírus HKU1, coronavirus NL63, coronavírus OC43, metapneumovírus humano, influenza A subtipo H1, H3 e H1-2009, influenza B, parainfluenza 1, 2, 3 e 4, rinovírus, enterovírus, vírus respiratório sincicial, *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*, poderão ser incluídos se disponíveis. Em relação ao teste de urina, foram pesquisados antígenos compatíveis com *Legionella* spp. e *Streptococcus pneumoniae* nas amostras. Ademais, as culturas bacterianas mais especificamente, de secreções traqueais e lavado broncoalveolar, ou sanguínea.

Atualmente a amostra de pacientes admitidos em 2020/2021 ultrapassam 80 mil casos, nos quais foram estratificados aqueles admitidos em UTI, e com diagnóstico

de covid-19 na admissão. Além do mais, dados incompletos de prontuários foram excluídos da amostra. Foi avaliado a necessidade de inclusão e avaliação da variável vacinação no período de 2021, e comparar os perfis de gravidade e repercussão no número de casos internados.

Ao finalizar a coleta será obtido um banco de dados tratado e compatível com a análise a ser desenvolvida, armazenado em programa Microsoft Excel®, fazendo com que haja celeridade de tempo nas etapas posteriores da pesquisa. O perfil clínico-demográfico consistirá em uma análise estatística descritiva das variáveis existentes, com o objetivo de caracterizar os pacientes presentes na base de dados. Em um primeiro momento, foram gerados tabelas e gráficos do total de pacientes correlacionando a variável independente com as variáveis dependentes. Também foram calculadas medidas descritivas de posição (moda, mediana, média) e de dispersão (amplitude, desvio padrão) para as variáveis quantitativas presentes. Esses resultados auxiliarão no entendimento das características dos pacientes que estão sendo estudados. Para que a informação seja mais confiável, foram realizados testes estatísticos para verificar se os dados seguiram um comportamento esperado.

Deve-se destacar que a pesquisa ocorrerá com a supervisão dos médicos coordenadores das UTI's dos respectivos hospitais, assim como os médicos assistentes. Em nenhum momento os pesquisadores terão acesso a informações individualizadas. Os médicos assistentes apenas coletaram os dados laboratoriais e epidemiológicos, por meio do sistema eletrônico hospitalar, disponibilizando aos acadêmicos, em forma de documento, os dados pertinentes à pesquisa proposta, sem a identificação dos pacientes. Foram identificados pela associação de letras e números (ex: A1; B1... A2; B2). Os dados do prontuário são de propriedade única e exclusiva do próprio sujeito, que forneceu tais informações em uma relação de confidencialidade entre o profissional de saúde e o paciente. Assim, a guarda dos prontuários se dá pela instituição responsável (hospital) de forma a assegurar a privacidade e a confidencialidade das informações pessoais dos pacientes, garantida no ordenamento jurídico brasileiro. Ademais, não foram realizados experimentos laboratoriais com materiais e DNA humano.

O projeto inclui dispensa de TCLE devidamente justificada, e aprovado pelo comitê de ética número 5.245.203. E aprovação pelo instituto de pesquisa da rede D'or (IDOR).

4 Resultados e discussão

4.1 Resultados

A partir dos resultados obtidos, observou-se uma mortalidade de 30,4% (64 pacientes) entre os admitidos em UTI por SARS-CoV-2, enquanto 69,6% (146 pacientes) evoluíram com alta ou transferência. A idade média geral foi de 60,68 anos ($\pm 17,21$), e o tempo de internação foi maior no grupo de óbito (14,8 dias) comparado ao grupo de alta (12 dias). A mortalidade esteve associada principalmente a idade avançada, tempo prolongado de internação, necessidade de ventilação mecânica, comorbidades e alterações laboratoriais, consistentes com achados de estudos prévios (RANZANI et al., 2021; SUBRAMANIAM et al., 2022; KOWSAR et al., 2023; CHANG et al., 2021).

Essas informações foram agrupadas através de medidas de dispersão. Os dados gerais da amostra foram resumidos na Tabela 1 (APÊNDICE 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=210)

Variável	Situação	Média	P25	P75
Tempo Internação (dias)	Alta	12,02	7,0	15,0
	Óbito	14,86	9,0	18,0
Leucócitos (mm ³)	Alta	9962,72	6290	12560
	Óbito	9808,41	5920	10850
Linfócitos (mm ³)	Alta	1012,63	600	1290
	Óbito	866,97	490	1050
PCR (mg/L)	Alta	13,05	4,12	20,00
	Óbito	12,03	4,60	16,44
Lactato (mmol/L)	Alta	2,42	1,20	2,78
	Óbito	1,61	1,11	1,78
Ferritina (ng/ml)	Alta	1442,90	592	2029
	Óbito	1909,31	791	2631
Fibrinogênio (mg/dl)	Alta	613,72	462	745
	Óbito	678,40	495	856
D-dímero (ng/ml)	Alta	2276,81	708	1839
	Óbito	3970,65	931	3061
Plaquetas (mm ³)	Alta	217241,16	150000	285000
	Óbito	193652,59	134000	206000
TP (seg)	Alta	12,82	11,70	13,80
	Óbito	13,14	11,50	13,70
TTPa (seg)	Alta	28,18	25,20	30,40
	Óbito	30,61	26,30	34,00

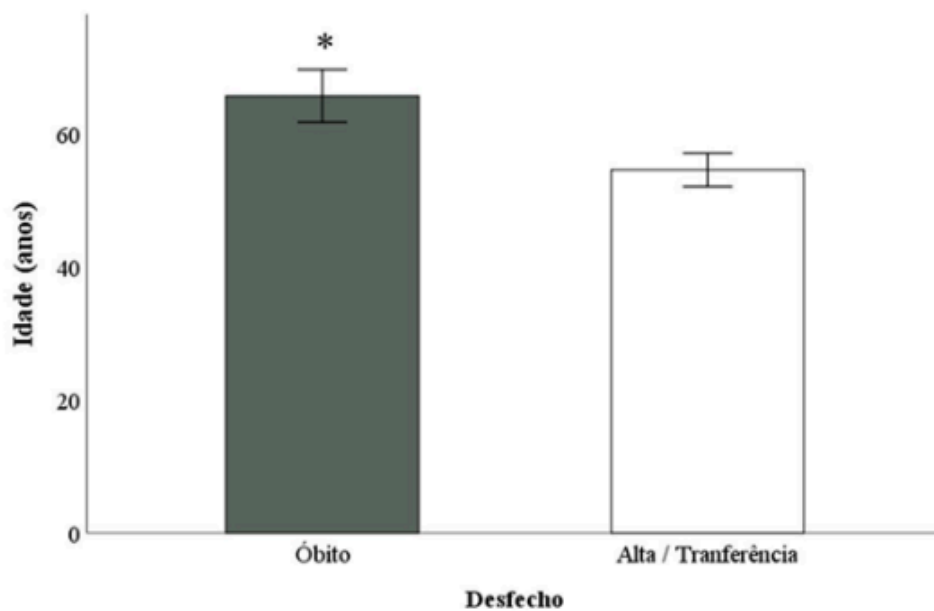
Fonte: Elaborado pelo autor.

Revisões mais recentes demonstram que a mortalidade em UTI por COVID-19 permanece em torno de 30% (COSTA et al., 2024). Além disso, estudo multicêntrico

brasileiro mostrou maior gravidade e mortalidade em pacientes de UTI pública em comparação aos de UTI privada (FREITAS et al., 2024).

Ao todo foram analisados 210 pacientes admitidos por SARS-CoV-2 em uma unidade de terapia intensiva, com idade média de 60,68% ($\pm 17,21$ anos). As variáveis analisadas incluíram idade, tempo de internação, comorbidades, além de dados laboratoriais com perfil inflamatório e de coagulação, bem como prognóstico e uso de ventilação mecânica. Foram identificados 146 registros no grupo “Alta” (incluindo alta definitiva e transferido) e 64 registros no grupo “Óbito”, evidenciados no gráfico de desfecho clínico (figura 1)

Figura 1 - Comparação da Idade de acordo com desfecho clínico (n=210)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Não foi observada uma relação tão evidente entre todos os marcadores inflamatórios e de coagulação com óbito, mas diferenças significativas foram encontradas em alguns parâmetros. Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram valores médios mais elevados de ferritina (1909 vs. 1442 ng/ml), fibrinogênio (678 vs. 613 mg/dl) e D-dímero (3970 vs. 2276 ng/ml), além de plaquetopenia (193 mil vs. 217 mil/mm³) e prolongamento do TTPa (30,6 vs. 28,1 s). Houve ainda linfopenia mais acentuada no grupo óbito (867 vs. 1013/mm³). A relação desses biomarcadores com a gravidade não foi avaliada diretamente, visto que só foram considerados dois desfechos (alta ou óbito). No entanto, estudos prévios já demonstraram associação entre gravidade e alterações em leucócitos, linfócitos, PCR, fibrinogênio, D-dímero, plaquetas e tempo de protrombina (WANG et al., 2024; LI et al., 2024).

Tabela 2- Associação da Média Sérica dos Biomarcadores e Desfecho Clínico

Marcador	Alta	Óbito
Ferritina (ng/mL)	1 442	1 909
Fibrinogênio (mg/dL)	613	678
D-dímero (ng/mL)	2 276	3 970
Linfócitos (/mm ³)	1 013	867
Plaquetas (/mm ³)	217 000	193 000
TTPa (s)	28,1	30,6

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os biomarcadores laboratoriais possuem custos mais baixos, resultados mais rápidos e fáceis de obter. Por esse motivo, eles têm sido o método preferido para monitorar, prever resultados e prognóstico de doenças. Compreender a variação e o perfil de biomarcadores específicos em função de diferentes desfechos de COVID-19 ajuda no desenvolvimento de uma abordagem de risco eficiente para o atendimento de pacientes com esta doença. Embora nosso estudo tenha se limitado aos desfechos óbito ou alta, trabalhos recentes confirmam associação robusta entre mortalidade e alterações hematológicas e inflamatórias, incluindo linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia e elevação de CRP, ferritina, troponina, ureia e citocinas (WANG et al., 2024; LI et al., 2024).

O uso de ventilação mecânica (VM) permaneceu fortemente associado à mortalidade elevada. Em nossa amostra, 60% dos pacientes submetidos à VM evoluíram para óbito. Este dado se alinha ao visto em estudos brasileiros e internacionais recentes, que descrevem taxas de mortalidade de até 80% em usuários de VM, especialmente em pacientes idosos ou com comorbidades. (RANZANI et al., 2021; FREITAS et al., 2024).

As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (10,3%), diabetes tipo 2 (8,8%), obesidade (4,4%) e doença renal crônica (3,4%). Identificou-se forte associação entre diabetes ($p = 0,036$) e doença renal crônica ($p = 0,002$) com maior mortalidade. Esses achados estão em consonância com evidências que apontam comorbidades como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, renais e

obesidade como preditores independentes de pior prognóstico em pacientes graves com COVID-19

Tabela 3: Relação das Comorbidades nos Pacientes Internados

Variável	Óbito n (%)	Alta n (%)	OR (IC95%)	p-valor
Diabetes tipo 2	7 (3,45)	11 (5,42)	2,45 (1,01–5,95)	0,036
Doença renal crônica	3 (1,48)	4 (1,97)	3,89 (1,21–12,5)	0,002
Hipertensão arterial	5 (2,46)	16 (7,88)	0,75 (0,25–2,15)	0,610
Obesidade	3 (1,48)	6 (2,96)	1,63 (0,41–6,42)	0,320

Fonte: Elaborado pelo autor.

Embora nosso estudo não tenha diferenciado temporalmente coinfeções (≤ 48 h) e infecções secundárias (> 48 h), a maioria dos pacientes não apresentou infecção (39,8%). Entre os casos positivos, *Candida albicans* (11,7%) e *Klebsiella pneumoniae* (11,3%) foram predominantes. Achados semelhantes foram reportados em metanálise que destacou baixa prevalência de infecções secundárias, embora com uso elevado de antibióticos (LANGFORD et al., 2023; COSTA et al., 2024). (tabela 3)

Tabela 4: Percentual de Coinfecção por microorganismos em pacientes com diagnóstico de COVID 19

Categoria	% Total (n = 210)
Sem coinfeção/infecção	39,8
<i>Candida albicans</i>	11,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,3

Fonte: Elaborado pelo autor.

Identificamos elevada frequência de eventos tromboembólicos: TEP em 53,8%, TVP em 25,6%, AVC em 23,1%, totalizando 19,8% dos pacientes com eventos múltiplos possíveis. Marcadores como D-dímero elevado corroboram seu valor prognóstico desfavorável (AL-ANI, 2020; QUIN, 2023). Estudos recentes reforçam que pacientes

graves apresentam disfunção endotelial e resposta inflamatória exacerbada que intensificam o risco trombótico (NGUYEN, 2022; LI et al., 2024).

Tabela 5: Percentual de Eventos Tromboembólicos no Campo Amostral

Evento Tromboembólico	% Total (n = 210)
TEP	53,8
TVP	25,6
AVC	23,1
Pacientes com ≥ 1 evento	19,8

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Discussão

A partir dos resultados obtidos, a mortalidade observada entre os pacientes admitidos em UTI por SARS-CoV-2 foi de 30,4%, principalmente relacionado à comorbidades, idade avançada, ventilação mecânica, sepse e tempo de internação. percentual alinhado com estudos multicêntricos que descrevem taxas semelhantes em terapia intensiva (COSTA et al., 2024). Evidências atuais reforçam que a ventilação mecânica invasiva (VM) continua sendo um dos principais preditores de mortalidade em COVID-19 grave, com *odds ratio* (OR) elevados. Em nosso estudo, 60% dos pacientes submetidos à VM evoluíram a óbito, resultado compatível com achados prévios em coortes brasileiras (FREITAS et al., 2024). Além disso, um estudo realizou uma análise retrospectiva de 254.288 pacientes hospitalizados no Brasil no início da pandemia, dos quais 79.687 (31,3%) foram admitidos em UTI. Como resultado, chegou-se a uma taxa de mortalidade de 59% em pacientes em cuidados intensivos. (RANZANI et al, 2021; SUBRAMANIAM et al, 2022; KOWSAR et al, 2023, CHANG et al, 2021).

4.2.1 Comorbidades

No que se refere às comorbidades, diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica apresentaram tendência de aumento no risco de óbito (OR 1,51 e 1,75,

respectivamente), embora sem significância estatística, possivelmente em função do tamanho da amostra. Estudos populacionais de larga escala já demonstraram forte associação entre diabetes, obesidade e insuficiência renal com mortalidade em COVID-19 (WILLIAMSON et al., 2020; CHEN, 2022).

Estudos têm demonstrado que várias condições pré-existentes também foram associadas ao aumento do risco de mortalidade. Por exemplo, o centro chinês de controle e prevenção de doenças relatou doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias e cânceres associados ao aumento do risco de morte. Uma pesquisa do Reino Unido descrevendo 16.749 pacientes hospitalizados com COVID-19 mostrou maior risco de morte para pacientes com doença cardíaca, pulmonar e renal, bem como malignidade, demência e obesidade. Riscos crescentes foram observados com o aumento da obesidade (IMC >40) e a maioria das comorbidades foi associada a maior risco de morte, incluindo diabetes e asma grave. Histórico de diálise ou insuficiência renal terminal foi associado ao aumento do risco quando adicionado em uma análise secundária. (WILLIAMSON, 2020; CHEN, 2022) Nesse estudo, a prevalência de comorbidade entre a população foi a hipertensão, seguida por diabetes e doenças respiratórias. No entanto, a hipertensão apesar de prevalente, esteve relacionada a casos leves. Houve forte relação entre casos de diabetes mellitus (27,1% $p < 0,036$) e doenças renais (8,8% $p < 0,002$) com aumento de mortalidade. Nossos resultados estão de acordo com os achados de revisões anteriores de que os pacientes com COVID-19 têm uma prevalência altamente estimada de hipertensão, diabetes. (CHEN, 2022) Comorbidades e complicações em pacientes internados com COVID-19 foram positivamente associadas ao aumento do risco em casos graves e críticos, admissão na UTI, exacerbação e morte durante o isolamento e hospitalização. A prevalência agrupada de comorbidades e complicações associadas à COVID-19 aumentou com o avanço da gravidade e foi a mais alta em pacientes críticos. A identificação imediata de comorbidades e complicações em pacientes internados com COVID-19 pode melhorar a prevenção da progressão da doença e da morte e melhorar a precisão das previsões de risco. (LLAURADÓ, 2022; BEPOUKA, 2022)

4.2.2 Biomarcadores

Em relação aos biomarcadores, identificou-se maior ferritina, fibrinogênio e D-dímero, além de linfopenia e plaquetopenia nos pacientes que evoluíram para óbito. Esses achados corroboram revisões recentes que apontam leucocitose, neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia, além de elevações de PCR, ferritina, IL-6, troponina e LDH como indicadores de pior prognóstico (SNOPKOWSKA, 2025). Além disso, citocinas como IL-10, CCL2, CXCL9 e CXCL10 foram recentemente identificadas como fortes preditores de mortalidade em UTI, com elevada acurácia (LI et al., 2024).

Os biomarcadores laboratoriais possuem custos mais baixos, resultados mais rápidos e fáceis de obter. Por esse motivo, eles têm sido o método preferido para monitorar, prever resultados e prognóstico de doenças. Compreender a variação e o perfil de biomarcadores específicos em função de diferentes desfechos de COVID-19 ajuda no desenvolvimento de uma abordagem de risco eficiente para o atendimento de pacientes com esta doença. O aumento destes biomarcadores pode ser não só relacionado com a atividade viral, mas também com a toxicidade induzida por medicamentos (corticoides, antivirais e antibióticos) e por uma inflamação imunomediada (ALI, 2020; MALIK et al, 2021; ARONSON, FERNER, 2017).

Um número significativo de pacientes em unidades de terapia intensiva com COVID-19 desenvolverá uma forma atípica da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) com volume de gás pulmonar preservado levando a crer que a hipóxia devido a processos fisiológicos diferentes da disfunção alveolar pode estar presente e desempenhando um papel desfavorável no prognóstico da doença. Taneri et al (2020) avaliou a dosagem de biomarcadores metabólicos do ferro e correlacionou com pacientes graves em UTI por coronavírus, e foi demonstrado que nesses pacientes, além da redução da hemoglobina, e ferritina estava elevada, sinalizando uma resposta inflamatória exacerbada. (LANG et al, 2020; GATTINONI et al, 2020).

Outros marcadores hematológicos que demonstram uma alta sensibilidade quando em pacientes graves com COVID-19, são: leucócitos totais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Uma metanálise feita a partir de 21 estudos e 3.377 indivíduos comparou os grupos de pacientes sobreviventes versus não sobreviventes e os grupos de pacientes graves versus não graves correlacionando a vários biomarcadores. Como

resultado, os pacientes graves e não sobreviventes apresentaram uma elevação expressiva de leucócitos e neutrófilos, em contraste com linfócitos e plaquetas, que estavam diminuídos. A queda de linfócitos (principalmente CD4 e CD8) e a leucocitose às custas de neutrófilos, indicando gravidade, sugere que a progressão da doença está diretamente ligada com a capacidade do corpo de renovar linfócitos para combater de forma efetiva a doença. (HWANG et al., 2005; HENRY et al, 2020).

Um aumento considerável no valor da proteína C reativa (PCR), lactato e IL-6 está diretamente ligado a uma Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Esta condição está relacionada com aumento de mortalidade em pacientes graves com COVID-19. Malik et al (2021) analisou 32 estudos e um total de 10.491 pacientes e concluiu que um valor de PCR > 10 mg por litro pode indicar até cerca de 4 vezes mais chances de um desfecho ruim em indivíduos graves em razão do COVID-19. Nesta mesma análise, níveis bem altos de lactato e IL-6 também demonstraram um prognóstico mais reservado em pacientes graves.

Estudos compararam pacientes graves e não graves e sua relação com os marcadores de coagulação. Malik et al (2021). constatou que o valor elevado do D-dímero (> 0,5 mg/L) está associado a até 3 vezes mais risco de o paciente ter um desfecho insatisfatório. Segundo Varikasuvu (2021) o fibrinogênio se mantém em níveis elevados em pacientes graves com COVID19 e, podem ficar ainda maiores em pacientes diabéticos, caracterizando maior piora do quadro de disfunção de coagulação. Em relação ao TP e TTPA, existe evidência de níveis elevados e podem indicar precocemente um quadro associado a tempestade de citocinas e consequente falência de múltiplos órgãos. (HENRY et al, 2020; NGUYEN , 2022)

4.2.3 Eventos Tromboembólicos

A fisiopatologia da COVID-19 grave envolve uma resposta inflamatória exacerbada, a chamada “tempestade de citocinas”, que contribui para disfunção endotelial e estado pró-trombótico (MEHTA, 2020;). Em nossos resultados, observou-se alta frequência de eventos tromboembólicos, incluindo TEP (53,8%), TVP (25,6%) e AVC (23,1%), em concordância com análises que confirmam a hipercoagulabilidade associada à doença (NGUYEN, 2022; AL-ANI, 2020).

A resposta trombótica associada a resposta inflamatória é uma reação simultânea ao SARS-CoV-2. Pacientes graves com COVID-19 demonstram aumento da trombose e atividades de coagulação. Os resultados da autópsia observaram trombos fibrinosos vasculares frequentes nos pulmões e outros órgãos de pacientes críticos com COVID-19. Portanto, parece que a trombose, seja macro ou microvascular, é o resultado da resposta inflamatória grave induzida por SARS-CoV2 com sua subsequente disfunção endotelial e ambiente pró-coagulante. (QUIN, 2023)

A resposta trombótica associada a resposta inflamatória é uma reação simultânea ao SARS-CoV-2. Pacientes graves com COVID-19 demonstram aumento da trombose e atividades de coagulação. Os resultados da autópsia observaram trombos fibrinosos vasculares frequentes nos pulmões e outros órgãos de pacientes críticos com COVID-19. Portanto, parece que a trombose, seja macro ou microvascular, é o resultado da resposta inflamatória grave induzida por SARS-CoV2 com sua subsequente disfunção endotelial e ambiente pró-coagulante. (QUIN, 2023)

Exames laboratoriais de casos graves de COVID-19 mostram aumento do dímero D, tempo de protrombina (PT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio e fator VIII. Esses fatores contribuem para a formação de embolia pulmonar e trombose venosa profunda, dois dos eventos trombóticos mais frequentemente observados em pacientes graves com COVID-19. Além disso, a resposta trombótica pode exacerbar a gravidade da COVID naqueles com comorbidades como insuficiência cardíaca, hipertensão e transtorno obstrutivo pulmonar crônico (DPOC). (NGUYEN, 2022)

Um dos primeiros e mais comuns achados laboratoriais observados em pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização foi a elevação acentuada do D-dímero. Um D-dímero alto é inespecífico e muitas vezes associado a várias condições de saúde, no entanto, no cenário da infecção por COVID-19, têm sido consistentemente relatadas como um marcador prognóstico ruim que está associado a curso crítico e maior mortalidade. Esses achados foram observados na análise estatística deste estudo, no qual o valor D-dímero variou entre (1405,0 – 879,5; $p < 0,001$), com os valores maiores em pacientes com COVID-19 grave do que naqueles

com formas mais leves e, portanto, a medição do D-dímero pode estar associada à evolução em direção a um quadro clínico desfavorável. (AL-ANI, 2020)

Contudo, tal qual outros estudos relataram há alteração acentuada na hemostasia com D-dímeros marcadamente elevados, no aumento nos produtos de degradação da fibrina, em pacientes graves. No entanto, um grau modesto de trombocitopenia e altos níveis de fibrinogênio foram observados com a doença avançada da COVID-19. A frequência de TEP foi significativamente maior em pacientes graves admitidos na UTI. No presente estudo, identificamos uma frequência geral de 53,8% de TEP, TVP 25,6% , e AVC 23,1% dos casos. 19,8% dos pacientes apresentaram eventos tromboembólicos (n=39). Os pacientes poderiam apresentar mais de um tipo de evento tromboembólico. (AL-ANI, 2020)

A resposta inflamatória é significativa e esmagadora em pacientes com infecção grave por COVID-19 e pode explicar a alta frequência de TEP, particularmente em pacientes internados na UTI. No entanto, não está claro se a COVID-19 é mais propensa a causar trombose venosa ou arterial do que outras condições. Foi relatado anteriormente que pacientes com sepse grave (não COVID-19) ou choque séptico têm uma incidência muito alta de TEP, apesar do uso de trombopprofilaxia recomendada. Inferências sobre o risco de TEP em pacientes com COVID-19 precisam ser interpretadas neste contexto, tendo em mente que a sepse grave causa um quadro semelhante com taxas mais altas de TEP, embora algumas evidências sugiram que, de fato, a COVID-19 tem um risco trombótico maior em comparação com os pacientes admitidos na UTI (AL-ANI, 2020).

4.2.4 Coinfecção/infecção secundária

Paciente com detecção infecção associada ao COVID-19 pode ser classificada coinfeções bacterianas (identificadas dentro de ≤ 48 h de apresentação) e infecções secundárias (>48 h após a apresentação) tanto em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com COVID-19. Contudo, os dados obtidos em nosso estudo foram agrupados, e não houve diferenciação temporal entre outras infecções e COVID-19. (LANGFORD, 2023)

No que diz respeito às infecções secundárias, a maioria dos pacientes não apresentou coinfeção bacteriana ou fúngica (39,8%). Entretanto, *Candida albicans* (11,7%) e *Klebsiella pneumoniae* (11,3%) foram os agentes mais prevalentes. Revisões e metanálises recentes também apontam baixa taxa de infecção secundária em COVID-19, ainda que o uso de antibióticos permaneça alto, contribuindo para resistência microbiana (LANGFORD et al., 2023).

Relatórios publicados sugerem que a prevalência de infecção secundária entre pacientes com COVID-19 é geralmente baixa, mas o uso de antibióticos é alto (50–75%). Evidências emergentes sugerem que os aumentos nas internações hospitalares relacionadas à COVID-19 estão associados ao número de infecções resistentes a antibióticos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e *Enterococcus* resistente à vancomicina. (LANGFORD, 2023)

Em pacientes admitidos na UTI, o risco de infecções secundárias bacterianas é alto e, portanto, uma avaliação cuidadosa de risco-benefício orientado pelos sinais clínicos, fatores do paciente e epidemiologia local é aconselhada antes do início dos antibióticos. Pacientes em unidade de terapia intensiva são mais propensos a exigir intervenções invasivas (por exemplo, ventilação mecânica, acesso intravascular) do que outros pacientes hospitalizados, predispostos a infecção nosocomial e tratamento antibiótico. (LANGFORD, 2023)

Quando se discute infecção secundária em paciente com COVID-19, as infecções de corrente sanguínea estão entre as principais, e relacionadas à assistência à saúde. Nos pacientes graves, são responsáveis por quadros clínicos muito preocupantes, pois são responsáveis por um aumento da morbidade, da mortalidade, e do tempo de internação, além de estar associado a aumentos nos custos relacionados à assistência, e afetar negativamente a segurança do paciente e a qualidade dos serviços de saúde. Em relação aos agentes causadores, os cocos Gram-positivos são considerados os principais, destacando-se os *Staphylococcus aureus*, os *Staphylococcus coagulase-negativos* e os enterococos. Entre as infecções por microrganismos gram-negativos as espécies mais relevantes são *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, essas são menos frequentes, porém apresentam maior

mortalidade quando comparadas aos cocos Gram-positivos, esses dados estão de acordo com os encontrados em nosso estudo. (FERNANDES, 2018; LANGFORD, 2023)

Por fim, a análise dos dados coletados evidencia que a amostra foi composta majoritariamente por pacientes idosos, com idades entre 36 e 88 anos, predominando aqueles acima de 60 anos. Observou-se elevada prevalência de comorbidades prévias, destacando-se hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, insuficiência renal crônica e neoplasias hematológicas, além de antecedentes cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esses fatores de risco estão fortemente associados à maior gravidade e mortalidade na COVID-19. Modelos preditivos que combinam variáveis clínicas, laboratoriais e respiratórias têm se mostrado mais acurados para prever a necessidade de VM do que índices isolados, como o ROX. Em estudo recente, o modelo combinado apresentou melhor desempenho para prever insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 (MAIA et al., 2024).

5 Considerações finais (ou Conclusões)

Assim, em nosso estudo com pacientes internados em unidade de terapia intensiva por COVID-19, a mortalidade foi de 30,4%, estando associada principalmente à idade avançada, maior tempo de internação, presença de comorbidades, necessidade de ventilação mecânica e alterações laboratoriais. Entre as comorbidades, destacaram-se diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica, que apresentaram maior influência nos desfechos negativos. A análise conjunta dos dados clínicos, laboratoriais e da literatura reforça que a COVID-19 constitui uma doença de amplo espectro, variando desde manifestações leves ou assintomáticas até quadros críticos com risco elevado de óbito.

No que se refere aos biomarcadores, observaram-se níveis mais elevados de ferritina, fibrinogênio e D-dímero, além de linfopenia, plaquetopenia e prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) nos pacientes que evoluíram a óbito. Embora algumas dessas variáveis não tenham apresentado significância estatística, seus valores reforçam a possibilidade de associação indireta com mortalidade, uma vez que refletem maior gravidade clínica.

Os resultados obtidos podem contribuir para a estratificação precoce do risco, auxiliando na previsão da mortalidade e na definição de protocolos preventivos e terapêuticos mais assertivos. A identificação de pacientes com maior chance de desfecho desfavorável é fundamental para limitar a progressão da doença e reduzir complicações.

De forma geral, fatores clínicos como idade, ventilação mecânica e comorbidades, aliados a biomarcadores inflamatórios e de coagulação, devem ser analisados em conjunto, visto que sua integração possibilita melhor reconhecimento de subpopulações em risco, além de contribuir para a avaliação da qualidade da assistência em saúde.

REFERÊNCIAS

1. AL-ANI, F. A. et al. Trombozes e coagulopatia em COVID-19: uma revisão.
2. BEPOUKA, BEN et al. "Risk factors for mortality in COVID-19 patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis." **PloS one** vol. 17,10 e0276008. 17 Oct. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0276008
3. BRASIL, **MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. Brasil, abril, 2020. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/DiretrizesCovid19.pdf>. Acesso em maio de 2020.
4. _____ **MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Brasil, abril, 2020. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf> Acesso em maio de 2020.
5. BRASIL, **MINISTÉRIO DA SAÚDE**. *Boletim Epidemiológico Especial - COVID-19*, n. 146, 2024.
6. _____ **MINISTÉRIO DA SAÚDE** - Centro de operações de emergência em saúde pública para infecção humana pelo novo coronavírus (COE- COVID-2019). **Boletim epidemiológico 03: Doença pelo Novo Coronavírus 2019 - COVID-19**. Brasil, fevereiro, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/2020-02-21-BoletimEpidemiologico03.pdf>. Acesso em: maio de 2020.
7. CHANG, Raymond et al. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 16, n. 2, p. e0246318, 2021.
8. CHEN, G. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease. **J Clin Invest.**, v. 137244, 2019.
9. CHEN, Jianpu et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. Available at SSRN 3548771, 2020.
10. CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.
11. CHEN, L. et al. Comorbidades e riscos de mortalidade por COVID-19: revisão sistemática. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 110, p. 193-204, 2022.
12. CHONG, Pek Yoon et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 128, n. 2, p. 195-204, 2004.
13. CLELAND, Derrick; ERANKI, Ambika. Procalcitonin. **StatPearls**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>. Acesso em maio de 2020.
14. CORMAN, Victor M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, p. 2000045, 2020.
15. COSTA, J. P. et al. Mortalidade em pacientes graves de COVID-19 em UTI: revisão atualizada. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 15, n. 2, p. 123-135, 2024

16. DANZI, Gian Battista et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. **European heart journal**, 2020.
17. DORJEE K, KIM H, BONOMO E, DOLMA R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020 Dec 7;15(12):e0243191. doi: 10.1371/journal.pone.0243191
18. FERNANDES, D. D.; ROCHA RAMOS, L.; VASCONCELOS OLIVEIRA, M.; SOUZA, C. L. Hemocultura em Unidade de Terapia Intensiva: prevalência, perfil de solicitações e susceptibilidade microbiana em um hospital do Sudoeste da Bahia. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, [S. l.], v. 20, n. 3, p. 85–94, 2019.
19. FLEURY, Marcos e ISFER, Mauren. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. **Sociedade Brasileira de Análises Clínicas**, 26 de março de 2020. Disponível <http://www.sbac.org.br/blog/2020/03/26/alteracoes-laboratoriais-empacientes-com-COVID19/>. Acesso em maio de 2020.
20. FREITAS, F. C. R. Fatores de riscos associados à mortalidade de pacientes com Covid-19 submetidos à ventilação mecânica invasiva em um hospital no Nordeste do Brasil. 2024. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2024. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/76446>. Acesso em: 27 ago. 2025. em:
21. GATTINONI, Luciano et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 201, n. 10, p. 1299-1300, 2020.
22. GHASEMIYEH, Parisa e MOHAMMADI-SAMANI, Soliman. Lessons we learned during the past four challenging years in the COVID-19 era: pharmacotherapy, long COVID complications, and vaccine development. *Virology Journal*, v. 21, n. 1, 26 Abr 2024. Acesso em: 23 abr 2025.
23. GONZÁLEZ, José Javier Elizalde. Desempeño y artificios del dímero-D en COVID19. **Medicina Crítica**, v. 34, n. 4, p. 214-215, 2020.
24. GUAN XIANG, JIANLIN et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. **medRxiv**, 2020.
25. GULHAR, Radhika; JIALAL, Ishwarlal. Physiology, acute phase reactants. In: **StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>. Acesso em maio de 2020.
26. HENRY, Brandon Michael et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.
27. HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
28. HWANG, David M. et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. **Modern pathology**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2005.
29. KERMAI, Muhammed et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19—A systematic review. **Life sciences**, p. 117788, 2020.

30. KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, 2020
31. KOLLIAS, Anastasios et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. **British journal of hematology**, 2020
32. KOWSAR, Rasoul et al. Risk of mortality in COVID-19 patients: a meta-and network analysis. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 2138, 2023.
33. LANG, Min et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dualenergy CT. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 12, p. 1365-1366, 2020.
34. LANGFORD, B. J. et al. Bacterial co-infections in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 29, n. 1, p. 18-27, 2023..
35. LLAURADÓ, GEMMA et al. "The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19)." *Cardiovascular diabetology* vol. 21,1 216. 19 Oct. 2022, doi:10.1186/s12933-022-01657-8
36. LEE, Nelson et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1986-1994, 2003.
37. LI, Y.; ZHANG, Q.; HUANG, J. IL-10 e quimiocinas como preditores de mortalidade em COVID-19: precisão diagnóstica. *Frontiers in Immunology*, 2024. doi:10.3389/fimmu.2024.xxxxxx.
38. LIM, Wendy et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. **Critical care medicine**, v. 43, n. 2, p. 401-410, 2015.
39. LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clínica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2020.
40. LIU, Jing et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, p. 102763, 2020.
41. MAGRO, Cynthia et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. **Translational Research**, 2020.
42. MAIA, Gabriel e colab. **Derivation and external validation of predictive models for invasive mechanical ventilation in intensive care unit patients with COVID-19**. *Annals of Intensive Care*, v. 14, n. 1, 21 Ago 2024. Acesso em: 31 ago 2025.
43. MALEKNIA, SAMANEH et al. "Identifying novel host-based diagnostic biomarker panels for COVID19: a whole-blood/nasopharyngeal transcriptome meta-analysis." *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* vol. 28,1 86. 3 Aug. 2022, doi:10.1186/s10020-022-00513-5
44. MALIK, Preeti et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, v. 26, n. 3, p. 107-108, 2021.

45. MEHTA, P. et al. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and. **Lancet**, v. 6736, n. 20, p. 19-20, 2020.
46. MEYER, Benjamin; DROSTEN, Christian; MÜLLER, Marcel A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. **Virus research**, v. 194, p. 175- 183, 2014.
47. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Painel de casos de doença pelo coronavírus (COVID19) pelo **Ministério da Saúde**. Página inicial. Disponível em: . Acesso em: 06 de maio de 2021.
48. NGUYEN, DAYNA et al. "Tissue factor links inflammation, thrombosis, and senescence in COVID19." Scientific reports vol. 12,1 19842. 18 Nov. 2022, doi:10.1038/s41598-022-23950-y
49. ONDER, Graziano; REZZA, Giovanni; BRUSAFERRO, Silvio. Case-fatality rate and characteristicsof patients dying in relation to COVID-19 in Italy. **Jama**, 2020.
50. OUDKERK, Matthijs et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. **Radiology**, p. 201629, 2020.
51. OUSSALAH, Abderrahim et al. The spectrum of biochemical alterations associated with organ dysfunction and inflammatory status and their association with disease outcomes in severe COVID-19: A longitudinal cohort and time-series design study. **EClinicalMedicine**, v. 27, p. 100554, 2020.
52. PATEL, Robin et al. Report from the american society for microbiology covid-19 international summit, 23 march 2020: Value of diagnostic testing for sars-cov2/covid-19. 2020.
53. PIVINA, Lyudmila e colab. Peculiarities of in-Stent Thrombosis and Restenosis in Coronary Arteries Post-COVID-19: A Systematic Review of Clinical Cases and Case Series. *Open Access Emergency Medicine*, v. Volume 17, p. 15–30, Jan 2025. Acesso em: 23 abr 2025.
54. QIN, RUNDONG et al. "Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 64,1 (2023): 33-65. doi:10.1007/s12016-021-08908- 8
55. RANZANI, O. T. et al. Características de mortalidade e ventilação mecânica em pacientes de UTI com COVID-19 no Brasil. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 5, p. 100295, 2021.
56. SHAOLI, Bai; JIANYUN, Wang. Zhou (Yingquan, Yu Desheng, Gao Xiaomin, Li Lingling, Yang Fan. Analysis of the first family epidemic situation of new coronavirus pneumonia in Gansu Province. **Chinese Journal of Preventive medicine**, v. 54, 2020.
57. SNOBKOWSKA LESNIAK, Sara Weronika e colab. **Biomarkers for SARS-CoV-2 infection. A narrative review**. *Frontiers in Medicine*, v. 12, 26 Mar 2025. Acesso em: 31 ago 2025.
58. SORAYA, Gita Vita; ULHAQ, Zulvikar Syambani. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. **Medicina clinica**, v. 155, n. 4, p. 143-151, 2020.
59. SUBRAMANIAM, Ashwin et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Journal*, v. 52, n. 5, p. 724-739, 2022.

60. TANG, Ning et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020.
61. TANG, Ning et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.
62. TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>. Acesso em maio de 2020.
63. THACHIL, Jecko et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, 2020.
64. VARIKASUVU, Seshadri Reddy; VARSHNEY, Saurabh; DUTT, Naveen. Markers of coagulation dysfunction and inflammation in diabetic and non-diabetic COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, v. 51, p. 941-946, 2021
65. WANG, Dan et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.
66. WANG, X. et al. Alterações laboratoriais e citocinas associadas à mortalidade por COVID-19: estudo multicêntrico. *Journal of Clinical Immunology*, v. 56, n. 4, p. 789-798, 2024.
67. WEI, Yuan-Yuan et al. Risk factors for severe COVID-19: evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China. **Journal of Infection**, 2020.
68. WILLIAMSON, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, v. 584, p. 430-436, 2020.
69. WHO Ebola Response Team, Agua-Agum J, Allegranzi B, Ariyaratna A, Aylward R, Blake IM, Barboza P, et al. After Ebola in West Africa: unpredictable risks, preventable epidemics. **N Engl J Med**. 2016;375(6):587-96. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMSr1513109> .Acesso em maio de 2020.
70. WONG, Raymond SM et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. **Bmj**, v. 326, n. 7403, p. 1358-1362, 2003.
71. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. **World Health Organization**, 2014. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/indicators_creative_protein/en/. Acesso em maio de 2020.
72. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. **World Health Organization**, 2020.
73. XIANG, JIANLIN et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. **MedRxiv**, 2020.
74. XIAO, Shu-Yuan; WU, Yingjie; LIU, Huan. Evolving status of the 2019 novel coronavirus Infection: proposal of conventional serologic assays for disease

- diagnosis and infection monitoring [Commentary/Review]. **Journal of medical virology**, 2020.
75. XU, Zhe et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930076-X>. Acesso em maio de 2020.
 76. YAO, Yumeng et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. **Journal of intensive care**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2020.
 77. ZHANG, Jin-jin et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>. Acesso em maio de 2020.
 78. ZHANG, L. et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. **International journal of laboratory hematology**, v. 40, n. 5, p. 503-507, 2018.
 79. ZHANG, Litao et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020.
 80. ZHANG, Yafei et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single center in Wuhan city, China. **Liver International**, 2020.
 81. ZHANG, Yulin et al. Inflammatory Response Cells During Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Annals of Internal Medicine**, 2020. Disponível em: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764744/inflammatory-response-cells-during-acuterespiratory-distress-syndrome-patients-coronavirus>. Acesso em maio de 2020.
 82. ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, 2020.
 83. ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

APÊNDICES

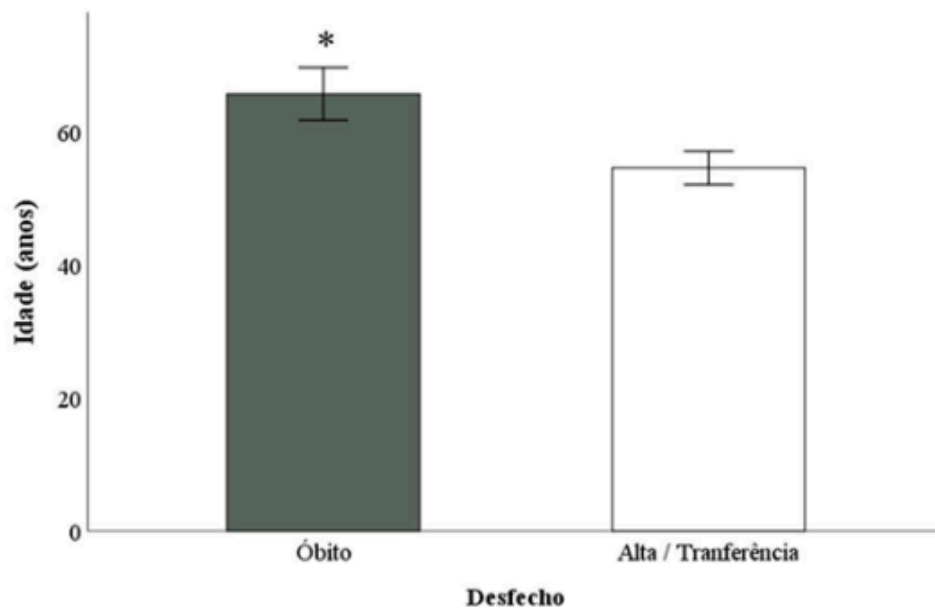
ANEXOS

ANEXO A – TABELA 1- CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA (n=210)

Variável	Situação	Média	P25	P75
Tempo Internação (dias)	Alta	12,02	7,0	15,0
	Óbito	14,86	9,0	18,0
Leucócitos (mm ³)	Alta	9962,72	6290	12560
	Óbito	9808,41	5920	10850
Linfócitos (mm ³)	Alta	1012,63	600	1290
	Óbito	866,97	490	1050
PCR (mg/L)	Alta	13,05	4,12	20,00
	Óbito	12,03	4,60	16,44
Lactato (mmol/L)	Alta	2,42	1,20	2,78
	Óbito	1,61	1,11	1,78
Ferritina (ng/ml)	Alta	1442,90	592	2029
	Óbito	1909,31	791	2631
Fibrinogênio (mg/dl)	Alta	613,72	462	745
	Óbito	678,40	495	856
D-dímero (ng/ml)	Alta	2276,81	708	1839
	Óbito	3970,65	931	3061
Plaquetas (mm ³)	Alta	217241,16	150000	285000
	Óbito	193652,59	134000	206000
TP (seg)	Alta	12,82	11,70	13,80
	Óbito	13,14	11,50	13,70
TTPa (seg)	Alta	28,18	25,20	30,40
	Óbito	30,61	26,30	34,00

Fonte: Elaborado pelo autor.

ANEXO B – FIGURA 1 - COMPARAÇÃO DA IDADE DE ACORDO COM O DESFECHO CLÍNICO (n=210)



Fonte: Elaborado pelo autor.

**ANEXO C - TABELA 2- ASSOCIAÇÃO DA MÉDIA SÉRICA DOS BIOMARCADORES COM O
DESFECHO CLÍNICO**

Marcador	Alta	Óbito
Ferritina (ng/mL)	1 442	1 909
Fibrinogênio (mg/dL)	613	678
D-dímero (ng/mL)	2 276	3 970
Linfócitos (/mm ³)	1 013	867
Plaquetas (/mm ³)	217 000	193 000
TTPa (s)	28,1	30,6

ANEXO D - TABELA 3 - RELAÇÃO ENTRE PACIENTES INTERNADOS E COMORBIDADES

Variável	Óbito n (%)	Alta n (%)	OR (IC95%)	p-valor
Diabetes tipo 2	7 (3,45)	11 (5,42)	2,45 (1,01–5,95)	0,036
Doença renal crônica	3 (1,48)	4 (1,97)	3,89 (1,21–12,5)	0,002
Hipertensão arterial	5 (2,46)	16 (7,88)	0,75 (0,25–2,15)	0,610
Obesidade	3 (1,48)	6 (2,96)	1,63 (0,41–6,42)	0,320

Fonte: Elaborado pelo autor.

**ANEXO E - TABELA 4 - PERCENTUAL DE COINFEÇÃO POR MICROORGANISMOS EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID 19**

Categoria	% Total (n = 210)
Sem coinfeção/infecção	39,8
Candida albicans	11,7
Klebsiella pneumoniae	11,3

Fonte: Elaborado pelo autor.

ANEXO F - Tabela 5: PERCENTUAL DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NOS PACIENTES DO CAMPO AMOSTRAL

Evento Tromboembólico	% Total (n = 210)
TEP	53,8
TVP	25,6
AVC	23,1
Pacientes com ≥ 1 evento	19,8

Fonte: Elaborado pelo autor

