

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**

**RODRIGO CALDAS RAMOS DA SILVA**

**ANÁLISE COMPARATIVA DE PREDITORES DE MORTALIDADE ENTRE PACIENTES DE  
COVID-19 E NÃO COVID-19 NO HOSPITAL PUC-CAMPINAS**

**CAMPINAS**

**2022**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RODRIGO CALDAS RAMOS DA SILVA**

**ANÁLISE COMPARATIVA DE PREDITORES DE MORTALIDADE ENTRE PACIENTES DE  
COVID-19 E NÃO COVID-19 NO HOSPITAL PUC-CAMPINAS**

Dissertação apresentada ao programa de  
Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde do  
Centro de Ciências da Vida da  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas,  
como exigência para a obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Doutor Augusto Etchegaray Junior

**CAMPINAS**

**2022**

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Rizziolli Pires CRB 8/6920  
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

614.4  
S586a

Silva, Rodrigo Caldas Ramos da

Análise comparativa de preditores de mortalidade entre pacientes de Covid-19 e não Covid-19 no Hospital PUC-Campinas / Rodrigo Caldas Ramos da Silva. - Campinas: PUC-Campinas, 2022.

34 f.: il.

Orientador: Augusto Etchegaray Junior.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2022.

Inclui bibliografia.

1. Epidemiologia. 2. SARS-CoV-2. 3. Leucócitos. I. Etchegaray Junior, Augusto. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Centro de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD - 22. ed. 614.4

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

CENTRO DE CIÊNCIAS DA VIDA

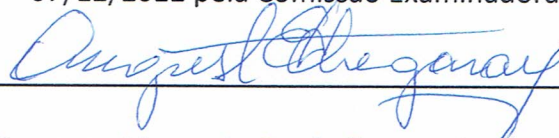
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RODRIGO CALDAS RAMOS DA SILVA

ANÁLISE COMPARATIVA DE PREDITORES DE MORTALIDADE ENTRE PACIENTES DE  
COVID-19 E NÃO COVID-19 NO HOSPITAL PUC-CAMPINAS

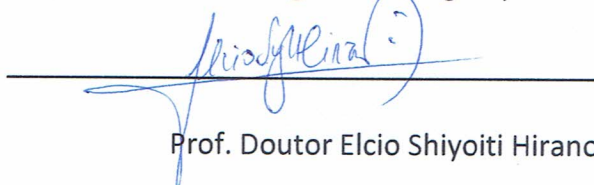
Dissertação defendida e aprovada em

07/12/2022 pela Comissão Examinadora:



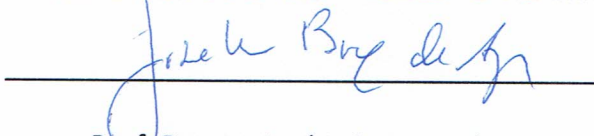
Orientador e presidente da Comissão Examinadora:

Prof. Doutor Augusto Etchegaray Junior



Prof. Doutor Elcio Shiyoyiti Hirano

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP



Prof. Doutor José Luis Braga de Aquino

Faculdade de Ciências Médicas – Puc-Campinas

CAMPINAS

2022

Dedico este trabalho aos falecidos durante a pandemia do novo coronavírus.

Que suas almas sejam acolhidas por Deus!

Renata, Rafael, Bruno e Rebeca, obrigado pelo incentivo.

Agradeço à direção do Centro de Ciências da Vida e à direção da Faculdade de Ciências Médicas da Puc-Campinas pelo incentivo ao docente com a bolsa integral concedida para o curso deste Mestrado em Ciências da Saúde.

“Por isso, nem sequer me considere digno de aproximar-me de ti. Pronuncia uma palavra, e meu servo ficará curado.”

Lucas 7, 7.

## RESUMO

**Introdução:** Esta crise sanitária e a subsequente crise econômica provocada pela pandemia do SARS-CoV-2 comprometerão os recursos das unidades de saúde globalmente. Com a redução histórica das receitas, estes serviços de saúde precisarão de alternativas econômicas para o atendimento dos pacientes. O custo da mecanização na assistência à saúde é elevado, e a otimização das informações de exames pré-existentes ajudará serviços de menor porte. **Objetivo:** Comparar resultados de exames laboratoriais mais comumente solicitados entre pacientes que vieram a falecer por infecção do SARS-CoV-2 e pacientes que faleceram por outras infecções virais. **Metodologia:** Os resultados dos exames solicitados pela equipe médica do Hospital Puc-Campinas foram avaliados utilizando-se métodos estatísticos, que permitiram identificar alguns preditores de gravidade. Exames laboratoriais de pacientes falecidos foram coletados de seus prontuários eletrônicos. Estes foram utilizados para a comparação de resultados entre os que tiveram diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 e os falecidos por outras infecções virais. **Resultados:** A Proteína C Reativa e o lactato não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No hemograma, os neutrófilos, linfócitos e plaquetas não foram diferentes. A média dos monócitos foi mais elevada no grupo COVID-19 (COVID) que no grupo de infecções por outros vírus (VIRAL), com  $p = 0,02$ . As relações entre as células do hemograma, como o Índice de Resposta Inflamatória Sistêmica, que relaciona neutrófilos, monócitos e linfócitos, não foram diferentes entre os grupos. Entre os eletrólitos estudados, o cálcio ionizado foi semelhante. O magnésio e o potássio foram maiores no grupo COVID, com  $p = 0,01$  e  $0,004$ , respectivamente. Já o sódio foi menor entre os falecidos pela infecção do SARS-CoV-2,  $p = 0,0006$ . **Conclusão:** Para manejo clínico de pacientes com a infecção pelo novo coronavírus sugere-se a coleta de exames laboratoriais como hemograma (monócitos) e eletrólitos, monitorando-se especificamente o sódio, o potássio e o magnésio.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, COVID-19, monócitos, sódio, potássio e magnésio.



## ABSTRACT

**Introduction:** The health crisis and subsequent economic crisis introduced by the SARS-CoV-2 will compromise the resources of health care facilities globally. With historically lower revenues, these healthcare facilities will need cost-effective alternatives for patient care. The cost of mechanization in health care is high. Therefore, optimizing information collected from clinical tests, will help smaller services to obtain key evidence from simple data. **Aim:** To compare the results of laboratory tests most requested between patients who died from SARS-CoV-2 infection and patients who died from other viral infections. **Method:** With experience in patient care, after 24 months of the COVID-19 pandemic, the results of the tests requested by the medical team of the Hospital Puc-Campinas were evaluated searching for severity predictors. Laboratory results were collected from deceased patients from electronic medical records. These were used to compare the outcomes between those diagnosed with SARS-CoV-2 and those deceased by other viral infections. **Results:** C-reactive protein and lactate showed no statistically significant difference between the two groups. Complete blood count (CBC) showed that neutrophils, lymphocytes and platelets were not different between the groups. The mean monocytes were higher in the COVID-19 group (COVID) than in the other virus infection group (VIRAL), with  $p = 0.02$ . The relationships between the cells in the CBC, such as the Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), which relates neutrophils, monocytes and lymphocytes, were not different between the groups. Among the studied electrolytes, ionized calcium was similar between the two groups. Magnesium and potassium were higher in the COVID group, with  $p = 0.01$  and  $0.004$ , respectively. Sodium, on the other hand, was lower among those deceased by SARS-CoV-2 infection,  $p = 0.0006$ . **Conclusion:** For the clinical management of patients infected with the new coronavirus it is suggested that laboratory tests such as CBC (monocytes) and electrolytes be collected and analysed, especially monitoring the levels of sodium, potassium, and magnesium.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, monocytes, sodium, potassium and magnesium.

## GRÁFICOS & TABELAS

### 1. GRÁFICOS

1.1. GRÁFICO 1 – Mulheres, estratificação por idade.....	17
1.2. GRÁFICO 2 – Homens, estratificação por idade.....	17
1.3. GRÁFICO 3 – Diferença entre os grupos, médias do sódio.....	21

### 2. TABELAS

2.1. TABELA 1 – Caracterização dos grupos de casos e controles.....	18
2.2. TABELA 2 – Marcadores moleculares: comparação entre médias.....	19
2.3. TABELA 3 – Hematimetria: comparação entre médias.....	19
2.4. TABELA 4 – Comparação entre médias de marcadores inflamatórios.....	20
2.5. TABELA 5 – Comparação entre grupos COVID e VIRAL: eletrólitos.....	21

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2 1 OBJETIVO GERAL .....	14
2 2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
<b>3 MÉTODO</b> .....	<b>15</b>
3 1 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	16
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>28</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Como consequência da crise sanitária causada pelo SARS-CoV-2, um novo coronavírus, responsável pela COVID-19 (*coronavirus disease*, identificado em 2019), declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde em março de 2020, uma crise socioeconômica global, com escassez de recursos a curto e médio prazos, indica a necessidade de ampliação na oferta de suporte técnico aos provedores de saúde (CARVALHO; KRAMMER; IWASAKI, 2021).

Os serviços de saúde apresentam histórica redução de recursos e precisam de alternativas custo-efetivas para o cuidado e atendimento apropriados (CAMPILLO-FUNOLLET et al., 2021). A mecanização da assistência, com diagnósticos a partir de exames de imagem, por exemplo, é cara. E, a otimização de informações fornecidas por exames pré-existentes pode ajudar serviços de saúde de menor porte, na busca de alternativas acessíveis financeiramente, mantendo a qualidade na assistência dos pacientes.

As medidas preventivas contra a aquisição da doença pandêmica se modificaram, com incorporação das melhores práticas de precaução respiratória e higienização das mãos. O uso de máscaras foi direcionado para ambientes fechados, com circulação inadequada de ar, elevada densidade de circulação de pessoas, com protetores faciais capazes de reter de 94 a 95% das partículas em aerossol. Os ambientes frequentados por grandes grupos populacionais, como escolas e ambientes de trabalho foram remodelados, com ajuste de prática à distância, remota e eletronicamente (ZHANG et al., 2020).

Vacinas foram desenvolvidas e distribuídas às populações, por seus governantes, nas diferentes plataformas destes insumos. O avanço nas vacinas construídas com tecnologia para manejo molecular, como as de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA), além do benefício de poupar vidas e reduzir internações relacionadas ao vírus pandêmico, atualizaram estudos para o tratamento contra o câncer em diversos órgãos e sistemas (PLOTKIN; PLOTKIN, 2011; MEIJER; VERSCHUUREN; WEGGEN, 2021).

Metodologias foram desenvolvidas para o rápido diagnóstico entre os doentes. Desde diagnóstico epidemiológico e sanitário, embasados no quadro clínico e na proximidade entre pessoas, cujos sintomas sugestivos dos quadros graves da doença, até o uso da radiologia para radiografias de tórax, mas principalmente a tomografia de tórax, elencada por serviços de

saúde como o principal instrumento diagnóstico, até que outras formas de diagnóstico fossem desenvolvidas. Os métodos laboratoriais foram testados e aprimorados para a elevação de acurácia na identificação dos doentes (URUSOV; ZHERDEV; DZANTIEV, 2019; FALZONE et al., 2021; JUSTO et al., 2021).

Com a nanotecnologia, a fisiopatologia é cada vez melhor compreendida (LIBBY; LÜSCHER, 2020; COSTA-FILHO et al., 2021). As estruturas de membrana do novo coronavírus, as glicoproteínas transmembrana homotriméricas, as “spikes”, têm suas subunidades, S1 e S2, responsáveis por ligação e catálise de fusão, respectivamente, ávidas pelos receptores de enzima conversora de angiotensina (ECA) -2, abundantes nas superfícies das células humanas (SCHOOFF et al., 2020). Tecidos humanos estudados após o falecimento revelam a concentração diferente do vírus SARS-CoV-2 nos diversos órgãos e sistemas (STEIN et al., 2022). Informação que pode se relacionar à expressão de receptores ECA-2 e à disfunção do órgão ou sistema com maior concentração viral.

Ensaio clínico têm testado medicamentos para o tratamento dos que adoecem (NÄGELE et al., 2020), e novos antivirais utilizados para o tratamento.

Entre os exames coletados nas unidades de internação como enfermarias e unidades de terapia intensiva (UTI), alguns são de fácil coleta e execução pelo laboratório de apoio, fornecendo respaldo à equipe assistencial em poucos minutos. Eletrólitos como o sódio, o potássio, o magnésio e o cálcio ionizado trazem informações sobre distribuição de água nos órgãos e tecidos, assim como transporte de moléculas por membranas celulares e seus potenciais elétricos de ação (SONG et al., 2022). No hemograma, tem-se informações sobre as células vermelhas e brancas, e a contagem de plaquetas (BOUWMAN et al., 2002; LIPPI; HENRY; SANCHIS-GOMAR, 2021). As relações entre as séries de células na hematimetria traz os chamados índices reveladores de inflamação sistêmica (SEYIT et al., 2021), e até a utilização destes como preditores de evolução desfavorável, observados por coorte de pacientes internados, comparando-os em relação à gravidade e fatalidade (CAO et al., 2022; CITU et al., 2022; QIN et al., 2022). A Proteína C Reativa é aplicada na fase aguda, trata-se de um marcador molecular lábil, de síntese hepática, que traz informações sobre processos inflamatórios relacionados às infecções (LUO et al., 2020). Lactato, coletado de forma seriada, traz informações sobre a anaerobiose em ambientes sépticos. Hiperlactatemia é observada em pacientes com sepse severa, mesmo na ausência de hipotensão arterial, por interferência no

metabolismo do açúcar, disfunção hepática e, no ambiente intracelular, disfunção mitocondrial. É medida disponível à beira do leito e indica hipoperfusão tecidual (SILVA, FABIANO PINHEIRO; VELASCO, 2007).

Para difusão de conhecimento, os dados laboratoriais solicitados pela equipe assistencial do Hospital Puc-Campinas são fonte de informação epidemiológica entre os pacientes internados e falecidos no período compreendido entre os dois primeiros anos da pandemia.

A compilação destes dados e sua análise em modelo transversal de estudo contribuirá para o fomento na discussão da comunidade científica na busca de preditores para desfechos desfavoráveis (MELO et al., 2021), com benefício aos pacientes que ainda adoecem e necessitam de internação (YANG et al., 2020a).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar os resultados de exames laboratoriais coletados de pacientes que faleceram durante esta pandemia do COVID-19 no Hospital Puc-Campinas entre os que foram vítimas do SARS-CoV-2 e os que faleceram por outras infecções virais.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar exames para o manejo dos pacientes internados, especialmente em hospitais de baixa complexidade e em unidades simples de internação.

Identificar entre as ferramentas já existentes as que trazem resultados definidores para as equipes assistenciais, como aumentar a oferta de recursos ou transferir o paciente para local de maior complexidade.

Fomentar novos estudos sobre cuidados com pacientes que adoecem nesta pandemia.

### 3 MÉTODO

Para início de coleta de dados, foi submetida a Declaração de Responsabilidade, Compromisso e Confidencialidade à direção do Hospital Puc-Campinas em novembro de 2021, segundo a Lei da Proteção Geral de Dados, de agosto de 2021.

O Hospital Puc-Campinas tem prontuário eletrônico de pacientes, que foi utilizado como instrumento de coleta de informações. Foram extraídos dados de pacientes falecidos nos dois primeiros anos da pandemia do novo coronavírus, desde o reconhecimento pela Organização Mundial de Saúde, em 11 de março de 2020, até 10 de março de 2022, perfazendo um período de 24 meses.

Uma amostragem de 238 prontuários de pacientes foi selecionada dentro de um universo de 1 457 prontuários de pessoas falecidas no período estipulado.

Na amostra, pacientes falecidos com a infecção pelo SARS-CoV-2 foram comparados aos falecidos por infecções de outras etiologias virais. Estes, pelo perfil de internação, com mecanismos semelhantes de deterioração clínica e resposta inflamatória aos agentes infecciosos virais.

A estimativa de efeito foi considerada, como a presença de mais fumantes e dislipidêmicos entre os que faleceram por doenças cardíacas, mais ativação plaquetária e neutrofílica entre os falecidos por doenças cardíacas e neoplásicas e maior dependência de ventiladores mecânicos entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Foram excluídos dados de pacientes falecidos por causas externas, como os de acidentes automobilísticos, dos falecidos por doenças cirúrgicas e, ainda, dados de pacientes que faleceram por causas clínicas infecciosas bacterianas, cardíacas ou neoplásicas.

A triagem das doenças foi feita com a utilização da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, décima revisão (CID-10), para o ajuste dos pacientes em grupo de casos e em grupo de controle, sendo que um exame positivo para SARS-CoV-2 - o exame genético RT-PCR (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction*) (TSANG et al., 2021) - durante a internação realocou pacientes para o grupo de casos.



Apenas resultados de exames laboratoriais foram avaliados. O contexto clínico, incluindo evoluções e diagnósticos, assim como prescrições e condutas não-medicamentosas, além de resultados de exames de imagem foram excluídos de resumos ou análises.

A coleta foi definida para resultados de exames presentes nas últimas 48 horas de vida dos pacientes para casos e controles. Três conjuntos de exames laboratoriais foram avaliados por um único pesquisador. Os marcadores moleculares mais comumente encontrados nos prontuários foram o lactato e a Proteína C Reativa. No hemograma, as contagens absolutas de leucócitos, assim como as proporções entre as subpopulações de células brancas e plaquetas puderam ser comparadas entre os grupos. Os eletrólitos sódio, potássio, cálcio iônico e magnésio também foram parâmetros estudados.

Solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto tratar-se de dados de pacientes falecidos, em modelo de estudo retrospectivo e observacional, do tipo transversal.

### **3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Teste Z foi a ferramenta estatística aplicada para comparação entre as médias dos dados coletados dos grupos de casos e controles, com margem de erro de 5%, compatível com estudos realizados na área da saúde, e ainda, um nível de confiança também comum e aceitável para estudos da saúde, de 95%. Nos dados com distribuição normal e variância conhecida, aplicou-se a hipótese nula, de não diferença entre os grupos e nova hipótese que contestou a hipótese nula. A configuração bicaudal da curva de Gauss foi considerada (DAKHALE et al., 2012; HAZRA; GOGTAY, 2016).

**4 RESULTADOS**

Cento e setenta e dois pacientes foram alocados no grupo de casos de falecidos por infecção por SARS-CoV-2, com setenta e duas mulheres - 41,9%, e cem homens – 58,1%. No grupo controle, de outras causas infecciosas virais, trinta mulheres – 45,5%, e trinta e seis homens – 54,5%, em um total de sessenta e seis pacientes. A estratificação por idade entre os falecidos está representada nos Gráficos 1 e 2, respectivamente para mulheres e homens.

Gráfico 1 – Mulheres, estratificação por idade.

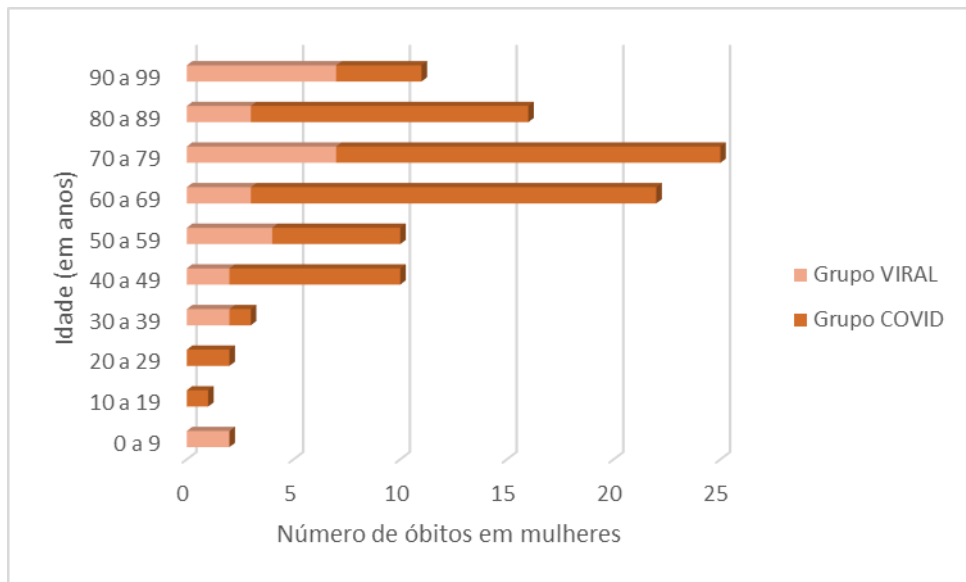
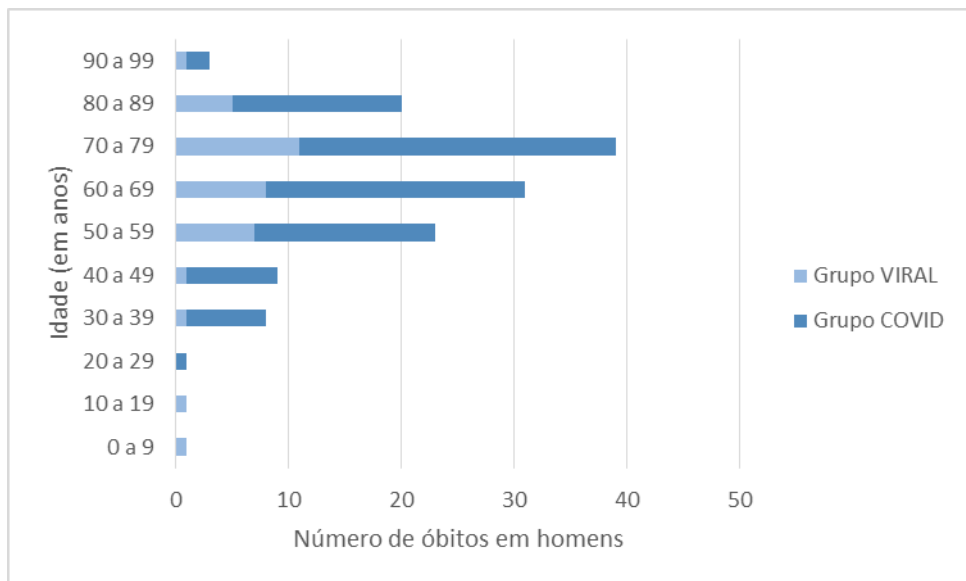


Gráfico 2 – Homens, estratificação por idade.



A Tabela 1 apresenta o detalhamento dos grupos de pacientes analisados, incluindo idade, tempo e outras características da internação.

Tabela 1 – Caracterização dos grupos de casos e controles.

	GRUPO COVID	GRUPO VIRAL
MÉDIA DE IDADE	<b>66 anos</b>	<b>66 anos</b>
TEMPO MÉDIO DE INTERNAÇÃO	<b>18 dias</b>	<b>12 dias</b>
SETOR DE ACOMODAÇÃO	<b>80% em UTI</b>	<b>39% em UTI</b>
CONVÊNIO	<b>24% SUS</b>	<b>64% SUS</b>

O grupo de casos selecionado para análise, com pessoas falecidas por infecção pelo SARS-CoV-2, chamado Grupo COVID, caracteriza-se pela média de idade de 66 anos e tempo médio de internação hospitalar até o falecimento de 18 dias, sendo que 80% faleceram em UTI e 24% com atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os seguintes códigos de CID-10 foram utilizados: B34.2, U04.9 e U07.1, além dos realocados para este grupo COVID, A09, A41.8, A41.9, A48.0, B34.9, I50.0, J14, J15.9, J18.1 e J18.9.

O grupo de controles selecionado foi composto por falecidos de infecções virais, exceto a infecção pandêmica, chamado Grupo VIRAL, com média de idade de 66 anos, tempo médio de internação de 12 dias, com 39% ocupando UTI e 64% de convênio de saúde pública, SUS. CID-10 utilizados foram: A09, A41.8, A41.9, A90, B18.2, B34.0, B34.9, J00, J06.9, J11.0, J11.8, J16.8, J18.0, J18.9.

Na Tabela 2, as médias de resultados entre os dois grupos foram comparadas, para lactatemia e Proteína C Reativa sérica, com dados presentes 48 horas antes do falecimento. Não houve diferença estatística entre os grupos, embora ambas tenham apresentado maiores valores que as referências. Para a Proteína C Reativa, a maior média foi no grupo COVID ( $p = 0,08$ ). Na Tabela 3, dados de comparação entre os grupos para as células do hemograma.

Tabela 2 – Marcadores moleculares: comparação entre médias.

	COVID		VIRAL		<i>p</i>	n total	referência
	n	média	n	média			
<b>LACTATO</b>	138	4,04	38	4,89	0,3	176	0,5-2,2
<b>C-RP</b>	156	19,44	53	15,79	0,08	209	< 0,5

n: número de prontuários. *p*: significância estatística. Lactato em mmol/L. C-RP: Proteína C Reativa, em mg/dL.

Tabela 3 – Hematimetria: comparação entre médias.

HEMOGRAMA	COVID		VIRAL		<i>p</i>	n total
	n	Média	n	média		
<b>NEUTRÓFILOS</b>	164	12 907	61	10 566	0,07	225
<b>LINFÓCITOS</b>	164	1 742	61	1 142	0,15	225
<b>MONÓCITOS</b>	164	878	61	660	0,02	225
<b>PLAQUETAS</b>	164	182	61	168	0,44	225

n: número de prontuários. *p*: significância estatística. Valores de referência e unidades internacionais: neutrófilos de 1 600 a 8 000/microlitro, linfócitos de 900 a 4 000/microlitro, monócitos de 100 a 1 000/microlitro, plaquetas de 150 a 450 mil/microlitro.

Nas séries analisadas, as plaquetas mantiveram-se dentro dos valores de referência e não houve diferença estatística entre os grupos. O marcador imune-inflamatório sistêmico, SII (Tabela 4), que relaciona plaquetas às células brancas também não se alterou entre os grupos COVID e VIRAL.

Para a série de células brancas, os neutrófilos apresentaram-se com médias de valores elevadas para a referência e com maior valor no grupo COVID que no grupo VIRAL, de controle ( $p = 0,07$ ).

Entre os linfócitos, médias com valores normais para a referência e sem diferença entre os grupos.

Para os monócitos, no entanto, ainda na Tabela 3, as médias de valores ficaram dentro da margem de referência, mas com diferença estatística significativa,  $p = 0,02$ , às custas de um maior número no grupo COVID.

Entretanto, todas as relações envolvendo a série de leucócitos, utilizadas como marcadores inflamatórios sistêmicos, sendo razões e produtos matemáticos entre os segmentados, linfócitos e monócitos, os NLR, dNLR, MLR e SIRI, mostrados na Tabela 4, não apresentaram diferença entre os dois grupos.

Tabela 4 – Comparação entre médias de marcadores inflamatórios.

	COVID		VIRAL		$p$	n total
	n	Média	n	média		
<b>NLR</b>	164	13,72	60	13,83	0,96	224
<b>DNLR</b>	164	2,71	61	2,78	0,81	225
<b>MLR</b>	164	0,84	60	0,75	0,39	224
<b>SII</b>	164	2 453	60	2 293	0,72	224
<b>SIRI</b>	163	12,62	60	8,78	0,12	223

n: número de prontuários.  $p$ : significância estatística. NLR: do inglês, razão entre neutrófilos e linfócitos. dNLR: do inglês, razão entre neutrófilos e a diferença entre leucócitos e neutrófilos. MLR: do inglês, razão entre monócitos e linfócitos. SII: do inglês, imuno-inflamação sistêmica – razão entre o produto de neutrófilos e plaquetas e linfócitos. SIRI: do inglês, índice de resposta inflamatória sistêmica – razão entre o produto de neutrófilos e monócitos e linfócitos.

Os dados referentes a eletrólitos foram apresentados na tabela 5. A forma ionizada do cálcio trouxe médias para os dois grupos de comparação abaixo dos valores de referência e sem diferença entre os grupos. Já o potássio e o magnésio tiveram valores maiores para o grupo de casos, com significância estatística.

O sódio apresentou menores valores de média aritmética para os pacientes do grupo COVID, quando comparado ao grupo controle.

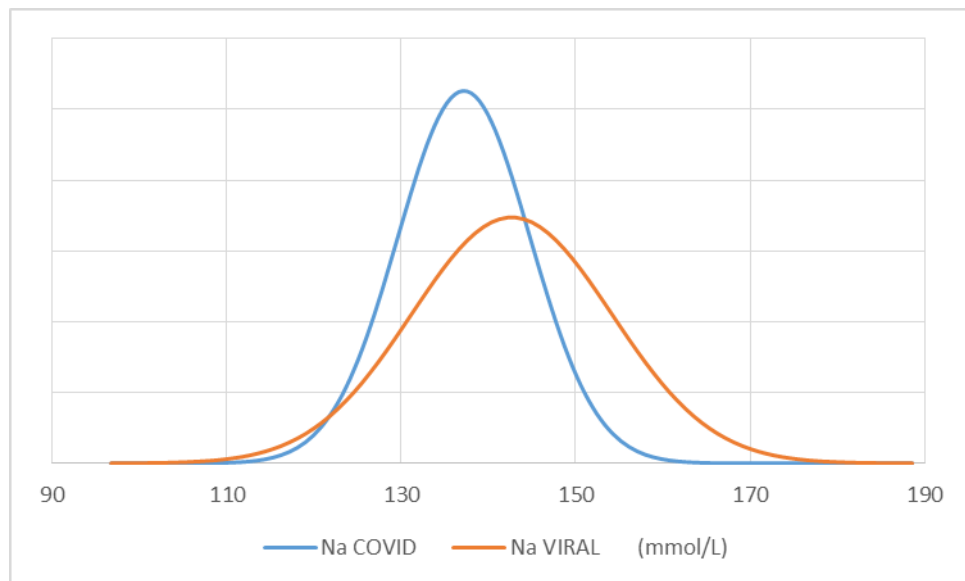
Tabela 5 – Comparação entre grupos COVID e VIRAL: eletrólitos.

ELETRÓLITOS	COVID		VIRAL		<i>p</i>	n total	referência
	n	média	n	média			
<b>SÓDIO</b>	162	137	60	143	0,0006	222	135-146
<b>POTÁSSIO</b>	162	4,9	61	4,4	0,004	223	3,4-5,1
<b>CÁLCIO ION</b>	144	1,11	45	1,11	0,9	189	1,15-1,35
<b>MAGNÉSIO</b>	147	2,3	41	2,1	0,01	188	1,6-2,4

n: número de prontuários. *p*: significância estatística. Cálcio ion: cálcio ionizado. Sódio, potássio e cálcio ionizado em mmol/L e magnésio em mEq/L.

O Gráfico 3 apresenta as curvas gaussianas referentes aos valores de sódio encontrados no grupo COVID (azul) e grupo VIRAL (laranja).

Gráfico 3 – Diferença entre os grupos, médias do sódio.



Observa-se uma tendência para valores mais baixos de sódio apresentados pelos pacientes do grupo COVID quando comparado com o grupo VIRAL. A análise estatística confirma esta diferença entre as médias ( $p = 0,0006$ ).

## 5 DISCUSSÃO

O coronavírus foi descrito pela primeira vez em 1968. Nova publicação do mesmo grupo descreveu mais dados para a taxonomia (TYRRELL et al., 1975). Além disso, epidemias têm sido descritas por suas variantes, com quadros respiratórios, de difícil manejo em diferentes locais (KSIAZEK et al., 2003; PEIRIS et al., 2003; HARRIMAN, K; BROSSEAU, L; TRIVEDI, 2013). O conhecimento acumulado nesta pandemia e em pandemias anteriores, como a pandemia do Influenza A H1N1, precisa ser direcionado para a prevenção, identificação e controle de futuras pandemias, frutos do estreito relacionamento do homem com o meio ambiente.

As estimativas de como seria a acomodação de pacientes em hospitais, com o uso dos recursos disponíveis em meados de 2020 passaram a ser confirmadas por utilização dos serviços da saúde ao longo desta pandemia. Destas foram obtidas informações de prevalência ajustada, em tempo real, em diversos países com boas reservas financeiras (COMISKEY; SNEL; BANKA, 2021), mas, com dupla carga de infecções. Países em desenvolvimento precisaram ajustar seus serviços de saúde para o atendimento simultâneo do dengue (PANDA; SHARAWAT, 2021) e até ebola. Alternativas de baixo custo para o manejo dos pacientes internados em hospitais de baixa complexidade e unidades simples de internação são necessárias.

Em hospital universitário, único, com diferentes especialidades médicas, de diversas equipes assistenciais, com atendimento de sistemas de saúde público e privados, de todas as idades, raças e etnias, dos setores de internação, como salas de emergência, UTI e enfermarias, foi utilizada a amostra por conglomerado. Entretanto, uma avaliação multicêntrica enriqueceria este trabalho, com dados trazidos de outras instituições de cuidados da saúde.

A expertise de equipes externas somaria esforços no cuidado dos pacientes, com a observação de resultados de exames pouco coletados e não inseridos neste estudo, como a ferritina (DONG et al., 2022), o D-dímero (MOUHAT et al., 2020) e a procalcitonina (DOLCI et al., 2021). A literatura traz informações sobre marcadores clínicos, laboratoriais e demográficos que podem e devem ser considerados na caracterização do paciente com a

doença pandêmica moderada, grave e até fatal (KARIMI et al., 2021; CHANDNA et al., 2022; CROSSFIELD et al., 2022; ULGEN et al., 2022).

Na hematimetria, como descrito na literatura, para infecções causadas por vírus, as oscilações nas contagens de leucócitos totais e nas contagens de linfócitos são esperadas (MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, 2005). Para este trabalho, a contagem de linfócitos permaneceu dentro dos valores de referência e sem diferença entre os grupos de comparação.

Os polimorfonucleares, entretanto, com esperada elevação para os pacientes com infecções bacterianas, além de respostas leucemoides de medula óssea a outras afecções, apresentaram-se elevados nos dois grupos, mas principalmente no grupo COVID. De encontro com a literatura, indicando resposta inflamatória sistêmica exacerbada no enfrentamento do novo coronavírus (RASARATHNAM et al., 2022).

Comparar a contagem absoluta das subpopulações de leucócitos, como neutrófilos, linfócitos e monócitos, trouxe, de maneira robusta, com diferença estatística entre os grupos COVID e VIRAL, uma contagem mais elevada dos leucócitos mononucleares, os monócitos, no grupo de casos ( $p = 0,02$ ). Mesmo dentro dos valores de referência, esta resposta indica ativação deste grupo celular contra o SARS-CoV-2. A membrana celular dos monócitos tem receptores de procalcitonina sensibilizados pela própria infecção, o que faz a produção de citocinas aumentar, elevando a produção de óxido nítrico local, causador de dilatação dos vasos, amplificando resposta inflamatória (DOLMATOVA et al., 2021).

Nos índices inflamatórios, entre os pacientes falecidos com o diagnóstico da infecção causada pelo SARS-CoV-2 e os pacientes falecidos por outras infecções virais, assim como na contagem de plaquetas e sua interface inflamatória com as células brancas, diferenças não foram encontradas entre os grupos, ao contrário de publicações que sugerem estes parâmetros como preditores de doença COVID-19 moderada e grave (SAYAH et al., 2021; KOC; OZMEN, 2022).

Os dados apresentados não apontam o lactato como marcador molecular que diferencia o paciente com a infecção pelo SARS-CoV-2 dos pacientes com outras infecções, antes do falecimento. As instituições que utilizam este marcador fazem sua aplicação em forma de coletas seriadas, com informações rápidas, à beira do leito, especialmente nos



protocolos de sepse, com resultados que independem do agente etiológico, mas da condição de perfusão dos órgãos.

Os valores de Proteína C Reativa apresentam-se elevados nos dois grupos, principalmente no grupo COVID. Marcador explorado nas UTI neonatais como indicador de deterioração nos recém-nascidos e nas UTI cardiológicas, como marcador de deterioração cardíaca, é promissor para, quantitativamente, diferenciar infecções por agentes etiológicos.

Na Tabela 5, embora com médias dentro dos valores de referência para a normalidade, o potássio e o magnésio apresentaram valores significativamente maiores entre os membros do grupo COVID, quando comparados aos do grupo VIRAL. O sódio que, em média, permaneceu dentro da faixa de referência para os grupos, com valores superestimados pela reposição contínua durante o cuidado da internação, mas com valores próximos ao limite inferior para o grupo de casos, COVID, apresentou diferença estatística significativa  $p = 0,0006$ , quando comparado ao grupo controle, VIRAL (GÁLVEZ-BARRÓN et al., 2022; GENOVESI et al., 2022). O movimento da água nos espaços intracelular, intersticial e intravascular é motivo de mais estudos, tanto para manejo clínico como para elucidação da fisiopatologia da COVID-19.

Considerando-se a significância estatística apresentada na análise comparativa do grupo COVID com o grupo VIRAL ( $p = 0,0006$ ), a hiponatremia relativa pode ser explicada, em parte, por uma alteração na resposta do hormônio antidiurético. Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, este hormônio apresenta-se secundariamente inibido. O bloqueio principal se dá no sistema renina-angiotensina-aldosterona, na ocupação direta dos receptores ECA-2 pelo vírus. A identificação de baixo sódio sérico, assim como a suposição de um mau prognóstico, traria medidas mais agressivas no cuidado, além de sua pronta reposição, como exemplo, a prescrição de antiviral que possa reduzir a ocupação dos receptores ECA-2 ou mesmo imunomodulador que possa reduzir a expressão dos referidos receptores.

Potássio elevado no grupo COVID em relação ao grupo VIRAL,  $p = 0,004$ , pode refletir um mecanismo deficitário da bomba de sódio-potássio da superfície celular (CAUSTON, 2021), em resposta à inflamação sistêmica, com alteração do consumo de energia, e, de maneira secundária, à perda hormonal de sódio (LIU et al., 2021; PRASAD et al., 2022). Do contrário, alguns autores discutem o cuidado com a hipopotassemia (ALFANO et al., 2021).

O magnésio foi diferente entre os grupos de casos e controles, maior no grupo COVID,  $p = 0,01$ . Com habituais concentrações maiores no ambiente intracelular, também é discutido na literatura, durante a infecção pelo SARS-CoV-2 (GUERRERO-ROMERO et al., 2022; MALINOWSKA et al., 2022).

Cálcio ionizado é a forma livre deste eletrólito, lábil, quando comparado às formas fixadas. Apresenta-se em nossos dados abaixo dos valores de referência, em média, para os grupos de prontuários de pacientes estudados, sem diferença entre os grupos.

Tratamentos prévios, realizados em domicílio ou em outros serviços de saúde não foram explorados. A avaliação pormenorizada dos prontuários reduziria a limitação deste trabalho de apenas observar resultados de exames.

Comparar dados entre grupos de pacientes que foram internados traz melhor acurácia de informações. Reduz viés por não-resposta e viés de informação, menos dependente dos pacientes e seus familiares, mas objetivadas nos prontuários. Além disso, comparar dados de pacientes internados foi vantajoso por nivelar os riscos que correram de sofrer com os eventos adversos próprios de uma internação, como as flebites, as pneumonias relacionadas à ventilação mecânica e às infecções urinárias relacionadas aos dispositivos intravesicais. As pneumonias relacionadas ao SARS-CoV-2 não foram investigadas, nem clinicamente, nem radiologicamente (YANG et al., 2020b).

Doenças prévias, como o *diabetes mellitus* e a insuficiência renal crônica, que alterariam exames laboratoriais, indicariam mais desfechos de vida terminal, com piores prognósticos. O risco de morte estaria hiperestimado, portanto. Então, a glicemia e as escórias renais, ureia e creatinina, foram coletadas dos prontuários, mas não avaliadas. A insuficiência renal aguda e a insuficiência renal crônica, agudizada, são comuns e têm sido estudadas entre os doentes de COVID-19 (DAI et al., 2021).

Infecções anteriores pelo SARS-CoV-2, com eventuais internações, não foram consideradas para este trabalho. Sobreviventes de uma primeira infecção podem ter vindo a falecer por complicações posteriores, numa segunda infecção, ou mesmo por descompensar de doença de base vascular, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O estudo das gestantes com a infecção (ALLOTEY et al., 2020), por exemplo, e o acometimento neurológico (ZHAO et al., 2022) dos pacientes internados seriam campo fértil

para o entendimento da fisiopatologia da infecção pandêmica, além de pistas para o estudo dos que permanecem com a *COVID longa*.

Por fim, outros parâmetros que podem ser coletados como os marcadores de função e inflamação hepáticas. As enzimas celulares e as canaliculares fornecem informação sobre inflamação; bilirrubinas e albumina, sobre função. Estes parâmetros já constam como ferramentas em testes laboratoriais e podem ser avaliados sob o ponto de vista de predição de mau prognóstico, os quais poderiam ser avaliados concomitantemente em próximos estudos.

## 6 CONCLUSÃO

Estudos direcionados ao movimento da água nos espaços intracelular e intercelular, assim como estudos focados nas bombas eletrolíticas de membrana plasmática poderiam elucidar os mecanismos que mantêm menor natremia e maiores potassemia e magnesemia nos infectados e falecidos pelo SARS-CoV-2.

Comparar pacientes em final de vida com infecções virais, COVID-19 e não COVID-19, trouxe à luz a importância do hemograma, com ênfase à avaliação monocitária, e dos eletrólitos comumente utilizados, sódio, potássio e magnésio.

É tênue a diferença laboratorial entre pacientes falecidos com a doença pandêmica e pacientes falecidos por outras doenças virais, mas determinante para o bom cuidado.

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa se deu em 18 de abril de 2022, sob número de parecer 5.354.789 e CAAE: 56714721.3.0000.5481.

## 7 REFERÊNCIAS

ALFANO, G. et al. Hypokalemia in Patients with COVID-19. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 25, n. 4, p. 401–409, 4 abr. 2021. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10157-020-01996-4>>.

ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **BMJ**, p. m3320, 1 set. 2020. Disponível em: <<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3320>>.

BOUWMAN, J. J. M. et al. Procoagulant and inflammatory response of virus-infected monocytes. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 32, n. 10, p. 759–766, out. 2002. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2362.2002.01041.x>>.

CAMPILLO-FUNOLLET, E. et al. Predicting and forecasting the impact of local outbreaks of COVID-19: use of SEIR-D quantitative epidemiological modelling for healthcare demand and capacity. **International Journal of Epidemiology**, v. 50, n. 4, p. 1103–1113, 30 ago. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/50/4/1103/6318123>>.

CAO, B. et al. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Journal of Thoracic Disease**, v. 14, n. 5, p. 1478–1487, maio 2022. Disponível em: <<https://jtd.amegroups.com/article/view/64808/html>>.

CARVALHO, T.; KRAMMER, F.; IWASAKI, A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. **Nature Reviews Immunology**, 15 mar. 2021. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41577-021-00522-1>>.

CAUSTON, H. C. SARS-CoV2 Infection and the Importance of Potassium Balance. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 27 out. 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.744697/full>>.

CHANDNA, A. et al. Facilitating Safe Discharge Through Predicting Disease Progression in Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study to Develop and Validate a Clinical Prediction Model in Resource-Limited Settings. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 1, p. e368–e379, 24 ago. 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/75/1/e368/6551704>>.

CITU, C. et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. **Diagnostics**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2022.

COMISKEY, C. M.; SNEL, A.; BANKA, P. S. First back-calculation and infection fatality multiplier estimate of the hidden prevalence of COVID-19 in Ireland. **European Journal of Public Health**, v. 31, n. 4, p. 908–912, 11 out. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurpub/article/31/4/908/6318777>>.

COSTA-FILHO, R. C. et al. Should COVID-19 be branded to viral thrombotic fever? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 116, 2021. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762021000100850&tIng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762021000100850&tIng=en)>.

CROSSFIELD, S. S. R. et al. Interplay between demographic, clinical and polygenic risk factors for severe COVID-19. **International Journal of Epidemiology**, v. 51, n. 5, p. 1384–1395, 13 out. 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/51/5/1384/6622041>>.

DAI, Y. et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients Infected with COVID-19 from Wuhan, China: A Retrospective Study. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–8, 11 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6655185/>>.

DAKHALE, G. et al. Basic biostatistics for post-graduate students. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 44, n. 4, p. 435, 2012. Disponível em: <<http://www.ijp-online.com/text.asp?2012/44/4/435/99297>>.

DOLCI, A. et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 59, n. 2, p. 433–440, 23 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1361/html>>.

DOLMATOVA, E. V et al. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications.

**Cardiovascular Research**, v. 117, n. 1, p. 60–73, 1 jan. 2021. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/cardiovasres/article/117/1/60/5811761>>.

DONG, G. et al. Hemophagocytosis, hyper-inflammatory responses, and multiple organ damages in COVID-19-associated hyperferritinemia. **Annals of Hematology**, v. 101, n. 3, p. 513–520, 1 mar. 2022.

FALZONE, L. et al. Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 6, p. 100, 12 abr. 2021.

Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2021.4933>>.

GÁLVEZ-BARRÓN, C. et al. COVID-19: Clinical Presentation and Prognostic Factors of Severe Disease and Mortality in the Oldest-Old Population: A Cohort Study. **Gerontology**, v. 68, n. 1, p. 30–43, 2022. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/515159>>.

GENOVESI, S. et al. Negative prognostic impact of electrolyte disorders in patients hospitalized for Covid-19 in a large multicenter study. **Journal of Nephrology**, 24 ago. 2022.

Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s40620-022-01429-3>>.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. Magnesium-to-Calcium Ratio and Mortality from COVID-19. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1686, 19 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/9/1686>>.

HARRIMAN, K; BROSSEAU, L; TRIVEDI, K. Hospital-Associated Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 18, p. 1761–1762, 31 out. 2013. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1311004>>.

HAZRA, A.; GOGTAY, N. Biostatistics series module 1: Basics of biostatistics. **Indian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 1, p. 10, 2016. Disponível em: <<http://www.e-ijid.org/text.asp?2016/61/1/10/173988>>.

JUSTO, A. F. O. et al. Comparison of viral load between saliva and nasopharyngeal swabs for SARS-CoV2: the role of days of symptoms onset on diagnosis. **Memórias do Instituto**

**Oswaldo Cruz**, v. 116, 2021. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762021000100307&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762021000100307&tlng=en)>.

KARIMI, A. et al. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis.

**Frontiers in Immunology**, v. 12, 22 out. 2021. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.741061/full>>.

KOC, I.; OZMEN, S. U. Eosinophil Levels, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Platelet-Lymphocyte Ratio in the Cytokine Storm Period of Patients with COVID-19. **International Journal of Clinical Practice**, v. 2022, p. 1–6, 3 ago. 2022. Disponível em:

<<https://www.hindawi.com/journals/ijclp/2022/7450739/>>.

KSIAZEK, T. G. et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p. 1953–1966, 15 maio 2003.

Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030781>>.

LIBBY, P.; LÜSCHER, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **European Heart Journal**, v. 41, n. 32, p. 3038–3044, 2020. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/32/3038/5901158>>.

LIPPI, G.; HENRY, B. M.; SANCHIS-GOMAR, F. Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. **Acta Haematologica**, v. 144, n. 4, p. 360–364, 2021. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/510914>>.

<<https://www.karger.com/Article/FullText/510914>>.

LIU, S. et al. Association Between Average Plasma Potassium Levels and 30-day Mortality During Hospitalization in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 736–743, 2021. Disponível em:

<<https://www.medsci.org/v18p0736.htm>>.

LUO, X. et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019.

**Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 16, p. 2174–2179, 19 nov. 2020. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/cid/article/71/16/2174/5843450>>.

MALINOWSKA, J. et al. Hypermagnesemia and hyperphosphatemia are highly prevalent in patients with COVID-19 and increase the risk of death. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 543–549, set. 2022. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971222003940>>.

MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.



- MEIJER, M.; VERSCHUUREN, M.; WEGGEN, E. COVID-19 vaccines a global public good? Moving past the rhetoric and making work of sharing intellectual property rights, know-how and technology. **European Journal of Public Health**, 2 set. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/eurpub/advance-article/doi/10.1093/eurpub/ckab144/6362670>>.
- MELO, A. K. G. et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 16, n. 6, p. e0253894, 29 jun. 2021. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0253894>>.
- MOUHAT, B. et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 4, 2020.
- NÄGELE, M. P. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis**, v. 314, p. 58–62, dez. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915020305815>>.
- PANDA, P. K. .; SHARAWAT, I. K. COVID-19 and/with dengue infection: A curse in an overburdened healthcare system. **Tropical Doctor**, v. 51, n. 1, p. 106–108, 2021. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0002-7003->>.
- PEIRIS, J. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. **The Lancet**, v. 361, n. 9366, p. 1319–1325, abr. 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603130772>>.
- PLOTKIN, S. A.; PLOTKIN, S. L. The development of vaccines: how the past led to the future. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 12, p. 889–893, 3 dez. 2011. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrmicro2668>>.
- PRASAD, S. et al. Early Biochemical Markers in Predicting the Clinical Outcome of COVID-19 Patients Admitted in Tertiary Care Hospital. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 14, n. 03, p. 295–305, 10 set. 2022. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1742631>>.

QIN, R. 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**, 18 jan. 2022. Disponível em:

<<https://link.springer.com/10.1007/s12016-021-08908-8>>.

RASARATHNAM, A. et al. Haematological and biochemical pathology markers for a predictive model for ITU admission and death from COVID-19: A retrospective study. **eJHaem**, v. 3, n. 3, p. 660–668, 12 ago. 2022. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jha2.529>>.

SAYAH, W. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. **Cytokine**, v. 141, p. 155428, maio 2021. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466621000089>>.

SCHOOOF, M. et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike. **Science**, v. 370, n. 6523, p. 1473–1479, 18 dez. 2020. Disponível em:

<<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe3255>>.

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

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073567572031086X>>.

SILVA, FABIANO PINHEIRO; VELASCO, I. T. (ed.). **Sepse**. 1ª ed. Barueri: Editora Manole LTDA, 2007.

SONG, H. J. J. M. D. et al. Electrolyte imbalances as poor prognostic markers in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. **Journal of Endocrinological Investigation**, 7 set. 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s40618-022-01877-5>>.

STEIN, S. R. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. **Nature**, 14 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-022-05542-y>>.

TSANG, N. N. Y. et al. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, 2021.

TYRRELL, D. A. J. et al. Coronaviridae. **Intervirology**, v. 5, n. 1–2, p. 76–82, 1975. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/149883>>.

ULGEN, A. et al. A composite ranking of risk factors for COVID-19 time-to-event data from a Turkish cohort. **Computational Biology and Chemistry**, v. 98, p. 107681, jun. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1476927122000615>>.

URUSOV; ZHERDEV; DZANTIEV. Towards Lateral Flow Quantitative Assays: Detection Approaches. **Biosensors**, v. 9, n. 3, p. 89, 17 jul. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-6374/9/3/89>>.

YANG, L. et al. **Risk factors for predicting mortality of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis** PLoS ONE, 2020a. .

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. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020300795>>.

ZHANG, J. et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. **Science**, v. 368, n. 6498, p. 1481–1486, 26 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/science.abb8001>>.

ZHAO, T.-S. et al. Neurological manifestations in COVID-19 patients and their application in predicting fatal disease: A retrospective cohort study. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 55, n. 3, p. 445–453, jun. 2022. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118221001729>>.