



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ÉVERTON CHAVES CORREIA FILHO
MARJORIE THOMAZ MOREIRA

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

BRASÍLIA

2022



ÉVERTON CHAVES CORREIA FILHO

MARJORIE THOMAZ MOREIRA

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

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Prof(a). Me. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA

2022

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaríamos de agradecer a Deus. Agradecemos a nossa orientadora Profa. Me. Fabíola Fernandes dos Santos Castro por aceitar conduzir esse projeto de pesquisa, e apoiar o desenvolvimento e ampliar nosso conhecimento e experiência em pesquisa. Ao Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB), por permitir termos a oportunidade de participar de um programa de iniciação científica. Aos nossos pais Luiz Moreira, Maria Thomaz Moreira, Éverton Chaves Correia e Verônica Aguiar Pereira, que sempre estiveram ao nosso lado apoiando ao longo de toda a trajetória.

RESUMO

Com a disseminação em escala global do novo coronavírus, a Organização Mundial da Saúde reconheceu o Covid-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. Sabe-se que a doença pode causar uma inflamação severa, provocando complicações nos pacientes, como dispneia, inflamação de órgãos e sistemas, eventos tromboembólicos, sepse, uso de ventilação mecânica e evolução com um pior prognóstico. Neste trabalho, objetivou-se analisar os marcadores laboratoriais que tiveram correlação com as complicações nos pacientes graves em ambiente de UTI e sua importância para prevenir, monitorar e tratar esses adequadamente. Além disso, estabeleceu o perfil dos pacientes admitidos unidades de tratamento intensivo. Estudo observacional e transversal, com coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de covid-19. No qual se baseia em pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo entre março de 2020 e agosto de 2020, em hospital particular da Rede D'Or, Santa Luiza. Os dados foram coletados via sistema eletrônico de prontuário da unidade de saúde, TAZI®. Nos prontuários foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, comorbidade, data do diagnóstico da doença, data de admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e eventos tromboembólicos associado ao covid-19. Exames laboratoriais e microbiológicos realizados: pesquisa de SARS-CoV-2 por Rt-PCR; painel viral; hemograma; TP; TTPa; marcadores de atividade inflamatória/fase aguda: PCR, DHL, ferritina, D-dímero, ureia sérica, creatinina sérica, além de culturas bacterianas, associada ou não a protocolo de sepse. A população estudada foi de 87 pacientes, a idade mediana foi de 60 anos; 45 (52%) eram do sexo masculino, e 68 (78%) tinham pelo menos uma comorbidade. Quase metade dos pacientes (49%) apresentou hipertensão arterial (HAS) e ou doença coronariana. Seguido de diabetes mellitus (DM2) 20 (28%), dislipidemia 11 (15%), obesidade 8 (11%), asma 8(11%). A prevalência de sepse foi de 13 (15%) pacientes, os quais 9 (10%) tiveram uma admissão na UTI já em sepse. Foram encontrados 8 (9,1%) doentes admitidos em UTI com insuficiência respiratória (IR) que necessitaram de ventilação mecânica, nos quais o tempo médio de evolução foi de 11 dias, e uma mediana de 4,5 dias. Quanto às coinfeções, 63 (73%) pacientes foram submetidos à análise de cultura bacteriana, sendo colhidas amostras de hemocultura, urocultura, secreção de orofaringe e ponta de cateter de acesso central. Os resultados foram de 15% com cultura positiva, e com crescimento de *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* e *E.coli*. Houve a prevalência de 4 (4,5%) eventos tromboembólicos, dos quais: 2 acidentes vasculares cerebrais, 1 tromboembolismo pulmonar, e 1 trombose venosa profunda. Em nossa população, as comorbidades (diabetes, hipertensão e obesidade) foram o maior preditor de insuficiência respiratória, sepse, necessidade de ventilação mecânica e gravidade do paciente. Além dos testes convencionais de coagulação, vários biomarcadores avaliaram o risco de trombose e o prognóstico em pacientes com Covid-19. Pesquisas futuras devem se basear nessas descobertas investigando fatores relacionados à gravidade da doença, bem como novos marcadores laboratoriais para auxiliar na conduta médica e evitar prognósticos ruins

Palavras-chave: sar-cov-2, covid-19, insuficiência respiratória.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
3	MÉTODOS	10
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	20
6	REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

Com o aparecimento do novo coronavírus e sua disseminação em níveis alarmantes, a Organização Mundial da Saúde 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. Esta declaração visou alertar os governantes quanto à necessidade de contenção da propagação do vírus e ao desenvolvimento de uma estratégia global com planejamento sanitário para atendimento da população. De fato, a pandemia atingiu limites assustadores com maior concentração na região das Américas e Europa. (WHO, 2020)

O diagnóstico do vírus é complexo, tendo em vista que este agente possui um período de incubação longo (aproximadamente duas semanas) e um intervalo prolongado de disseminação da doença (cinco dias) antes do aparecimento dos sintomas (ALHAZZANI et al., 2020)

Além disso, esta disseminação assintomática depende da localização anatômica do *sars-cov-2* no trato respiratório e interfere até mesmo na detecção do vírus por parte dos testes diagnósticos. (ALHAZZANI et al., 2020; LINTON et al., 2020)

A identificação do *sars-cov-2* e o diagnóstico da covid-19 se baseia em testes laboratoriais, por meio de técnicas imunológicas e de detecção molecular. A *polymerase chain reaction* em tempo real (Rt-PCR) é considerada a melhor maneira de confirmação diagnóstica, diferindo dos testes imunológicos, onde é necessário período de formação de anticorpos (resposta imune) para a comprovação da doença aguda. (YAO et al., 2020)

O espectro clínico das infecções pelo *sars-cov-2* é bastante amplo. Além das repercussões no trato respiratório, a covid-19 predispõe a eventos tromboembólicos, sepse, coinfeções, e não menos incomum a necessidade de suporte ventilatório mecânico (dependendo da gravidade), isso ocorre em razão da fisiopatologia da doença e do estado inflamatório sistêmico exacerbado, denominado de “tempestade de citocinas”. (HWANG et al., 2005)

Estes fatores implicam em um pior prognóstico do paciente, e em alguns momentos indicando internação em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Assim, o presente estudo tem como objetivo estabelecer o perfil epidemiológico dos pacientes

com covid-19 admitido em UTI, e identificar os marcadores laboratoriais que se correlacionam com gravidade e morbidade de pacientes.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A detecção do *sars-cov-2* se baseia em testes de laboratoriais, a *polymerase chain reaction em tempo real* (RT-PCR), que usa sondas de corante repórter fluorescente específicas para a detecção qualitativa de ácidos nucleicos, é considerada a melhor maneira de confirmação diagnóstica, diferindo dos testes imunológicos, onde é necessário período de formação de anticorpos (resposta imune) para a comprovação da doença aguda. (MEYER; DROSTEN; MÜLLER, 2014; PATEL et al., 2020; XIAO; WU; LIU, 2020a, 2020b)

Caracteriza-se por apresentar elevada sensibilidade e especificidade. Vale ressaltar que doentes com maior carga viral dependente do sítio anatômico analisado podem ter maior probabilidade de testar positivo. O RNA viral pode ser detectado a partir do *swab* nasal e faríngeo, lavagem broncoalveolar e plasma sanguíneo usando a RT-PCR direcionado ao gene do vírus. (CORMAN et al., 2020; MEYER; DROSTEN; MÜLLER, 2014; PATEL et al., 2020; XIAO; WU; LIU, 2020a)

Entretanto, é necessária uma correlação clínica para determinar o status da infecção do paciente. Conforme Zhang, (2020), a partir da lesão pulmonar, a resposta imune mediada por células é estimulada e nota-se infiltrado mononuclear composto por linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+, células natural killer e macrófagos. Como resultado, a quantidade de citocinas pró-inflamatórias aumenta, gerando lesão tecidual adicional, perpetuando um ciclo inflamatório vicioso. (ZHANG et al., 2020) A ação conjunta da resposta imunológica e da ação do vírus resulta em dano alveolar difuso e consequente descamação das células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar. (HWANG et al., 2005; YOON CHONG et al., 2004)

Dessa forma, o paciente evolui com déficit nas trocas gasosas pulmonares, insuficiência respiratória e hipoxemia. Esse processo inflamatório da doença envolve recrutamento de macrófagos e monócitos, ativação de linfócitos T e B e liberação de citocinas inflamatórias. (TAY et al., 2020). Essa importante descoberta na fisiopatologia

da doença foi demonstrada em pacientes internados em UTI. Denominado, de “*tempestade de citocinas*”. (CHEN et al., 2020; MEHTA et al., 2020; YAO et al., 2020)

Com base na fisiopatologia, que envolve processos imunológicos e inflamatórios, os exames laboratoriais são fundamentais para determinar a conduta terapêutica, evolução e prognóstico de um paciente. Assim sendo, logo com a origem dos primeiros casos da covid-19, tentou-se encontrar e estabelecer padrões de marcadores que pudessem prever morbidades e proporcionar diagnósticos precoces. (YAO et al., 2020)

Percebe-se nesses pacientes aumento na leucometria, principalmente em neutrófilos; linfopenia; trombocitose; elevação sérica de ureia e creatinina, desidrogenase láctica, ferritina, homocisteína C; redução da concentração sérica de albumina e função hepática comprometida. (CHEN et al., 2020; SORAYA; ULHAQ, 2020; TANG et al., 2020)

É interessante que, embora alterado, o hepatograma não proporciona aumento de morbimortalidade e níveis de antitrombina, produzida também no fígado, demonstram-se preservados. (TANG et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Segundo Fleury (2020) os quadros mais graves apresentam-se com leucocitose associada a neutrofilia, linfopenia grave e aparecimento de trombocitopenia. Além desses marcadores inflamatórios, é comum na prática clínica outros parâmetros como níveis de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e procalcitonina (PCT). A análise desses exames é essencial para o auxílio diagnóstico dos distúrbios inflamatórios suspeitos, a distinção entre doenças inflamatórias e não inflamatórias, o gerenciamento de antibioticoterapias e a predição da perspectiva de recuperação do paciente. Associam, também, maior probabilidade de desfecho com uso de ventilação mecânica. (PEARSON; SCHMIDT, 2019)

A PCR, induzida pela IL-6, funciona como um agente marcador de antígeno para fagocitose, além de ativar a via clássica do sistema complemento. (WHO, 2020) É um marcador inflamatório mais sensível em relação ao VHS. Guilhar et al. (2019) complementa que o VHS é utilizado para avaliar indiretamente a quantidade de fibrinogênio no soro, e se faz relevante devido sua associação com o risco de formação de trombos. Esse fibrinogênio é um marcador de extrema importância de hipercoagulabilidade, embora sua mensuração sérica direta não seja realizada na maioria dos centros. (TANG et al., 2020). Pode ser útil em situações onde há limitação de equipe

médica e recursos de imagem. Há, também, a avaliação do nível de procalcitonina, secretada pelo estímulo de IL-6, IL-1 e TNF-alfa em fontes extra tireoidianas. (GULHAR; ASHRAF; JIALAL, 2022)

O espectro clínico das infecções pelo *sars-cov-2* é bastante amplo. Na maioria das vezes (80%), apresenta-se como quadros assintomáticos ou doença aguda que não gera sequelas. (HWANG et al., 2005; BRASIL, 2020) Febre, tosse, dispneia, e mialgia são achados da síndrome gripal (HUANG et al., 2020). Entretanto, certos indivíduos podem evoluir com complicações clínicas: 14% apresentam doença grave e 5% apresentam doença crítica. Acredita-se que a gravidade da doença está associada à idade avançada, comorbidades e à presença de condições de saúde subjacentes (WEI et al., 2020).

Esses pacientes não raramente evoluem, com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alterações cardiovasculares e predisposição a infecções secundárias. Assim, notam-se altas taxas de hospitalização em UTI e consequente mortalidade nesse grupo de pacientes. (HWANG et al., 2005; WEI et al., 2020)

Progressivamente, foi constatado que além das repercussões no trato respiratório, a covid-19 poderia predispor eventos tromboembólicos: trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e a coagulação intravascular disseminada (CIVD). (CHEN et al., 2020; TANG et al., 2020; ZHANG et al., 2020). Um biomarcador importante e com alto valor preditivo negativo para doenças trombóticas é o D-dímero, que é um produto da degradação da fibrina reticulada pela clivagem da plasmina (ZHANG et al., 2020).

O D-dímero apresenta baixa especificidade, porém, elevada sensibilidade para detecção de tromboembolismo venoso proveniente de patologias diversas. Esse marcador inflamatório tem grande valor para avaliação e manejo do paciente com covid-19 já que contribui com a identificação precoce dos pacientes de alto risco, estratificação de gravidade e prediz seus desfechos. As alterações geradas na cascata de coagulação são tamanhas que, como demonstrado por Townsend et al., (2021), os níveis séricos de D-Dímero podem estar aumentados no organismo mesmo após 4 meses da resolução do quadro clínico.

A elevação de outros produtos de degradação de fibrina (FDP), o aumento do tempo de protrombina (TP), e o alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) se associa, também, à gravidade da doença e com maior taxa de

mortalidade nesses pacientes, exemplificada na coagulação intravascular disseminada, além de servir para a avaliação da eficácia na terapêutica com anticoagulantes. (KOLLIAS et al., 2020; TANG et al., 2020)

Outros fatores importantes a serem levados em consideração no prognóstico ruim do paciente são a sepse e as coinfeções, principalmente, durante o período na UTI. Em relação à sepse, existe uma grande variação dos testes de triagem no quesito de variação na sensibilidade e especificidade, elas são um componente importante para identificar a sepse precocemente, para que seja possível uma intervenção eficaz. (ALHAZZANI et al., 2020)

Dentre os testes mais conhecidos temos os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sinais vitais, sinais de infecção, critérios de *Quick Sequential Organ Failure Score* (qSOFA) ou *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Numerosos estudos investigaram o uso potencial do qSOFA como ferramenta de triagem para sepse. Os resultados têm sido contraditórios quanto à sua utilidade. Estudos mostraram que o qSOFA é mais específico, mas menos sensível do que ter dois dos quatro critérios SIRS para identificação precoce de disfunção orgânica induzida por infecção. Nem SIRS nem qSOFA são ferramentas de triagem ideais para sepse e ambos têm limitações, logo, a suspeita clínica de focos infecciosos é imperativa, bem como as vantagens e desvantagens de cada teste. (ALHAZZANI et al., 2020)

As coinfeções podem ser um problema na hora de diagnosticá-las em pacientes com Covid-19, já que os sintomas podem ser os mesmos e uma doença pode se sobrepor à outra. Ademais, o uso errôneo dos antibióticos para todos os pacientes, a coleta de baixa qualidade devido aos profissionais desgastados e a positividade cruzada em muitos testes fizeram com que dados sobre coinfeções tivessem grandes variações. Um estudo com amostras de 178 pacientes com Covid-19 e suspeita de coinfeção foi realizado fazendo uso de cultura para identificar os agentes patogênicos. Mais de 30% das amostras apresentaram cultura bacteriana positiva, sendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* os patógenos mais detectados. (FOSCHI et al., 2021)

3. MÉTODOS

Estudo observacional e transversal, com coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de covid-19. No qual se baseia em pacientes admitidos na unidade de tratamento intensivo entre março de 2020 a agosto de 2020, em hospital particular da Rede D'Or, Santa Luiza. Os dados foram coletados através do sistema eletrônico de prontuário da unidade de saúde, TAZI®. Os pacientes serão identificados por seu registro institucional, porém, com o propósito de garantir o sigilo e confidencialidade quanto a identidade dos envolvidos, cada paciente foi identificado por um número correspondente.

O levantamento de dados foi realizado 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 e teste Rt-PCR para infecção por SARS- CoV-2.

Portanto, foram incluídos pacientes de ambos os sexos, com limite de idade (>18 anos), com diagnóstico de covid-19 com base no exame molecular (Rt-PCR), aspectos clínicos, laboratoriais, admitidos em UTI, com CID B34.2, B97.2 ou Z20.9. 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 dados coletados incluíram as seguintes variáveis: sexo, idade, comorbidade, data do diagnóstico da doença, data de admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica; eventos tromboembólicos associado ao covid-19. Exames laboratoriais e microbiológicos: pesquisa de *sars-cov-2* por Rt-PCR; painel viral; hemograma; TP; TTPa; marcadores de atividade inflamatória/fase aguda: PCR, DHL, ferritina, D-dímero, uréia sérica, creatinina sérica, além de culturas bacterianas, presença de sepse.

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 *Mycoplasmapneumoniae*, foram incluídos no questionário previamente estruturado. Além do mais, as culturas bacterianas mais especificamente, de secreções traqueais, lavado broncoalveolar, sanguínea, e ou urina entre outras foram incluídas.

No geral, o número de atendimento a pacientes com suspeita de infecção pelo vírus *sars-cov-2* em 2020 no Hospital Santa Luzia, foi de 16.217 casos, aqueles que apresentaram exame diagnóstico positivo, por meio de exame Rt-PCR positivo, totalizaram 2.013 pacientes. Considerando então o período de março a agosto de 2020, no qual a curva epidemiológica se apresenta com maior concentração de casos e óbitos, foram estratificados, e o período somou 1.067 casos, sendo que desses 520 foram admitidos em unidade de cuidados intensivos, dos 520 casos, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Após esses critérios, uma amostra de 87 pacientes foi atingida.

Ao final da coleta foi obtido um banco de dados compatível para análise de dados, Microsoft Excel®. Os dados incluíram perfil clínico-demográfico, painel inflamatório, e marcadores trombóticos, agrupando variáveis de associação do perfil inflamatório, infeccioso, tromboembólico como leucograma, coagulograma, PCR, DHL, D-dímero, função renal por meio de ureia e creatinina, painel viral, cultura, como evolução e gravidade do paciente.

As variáveis analisadas com base temporal de gravidade, por meio do *screening* da admissão, foram o desfecho, entre eles ventilação mecânica, sepse e evento tromboembólico como TEP, TVP, AVC entre outros. A análise estatística descritiva das variáveis existentes, incluíram medidas de tendência central (média, moda e/ou mediana). Foram geradas tabelas e gráficos reunindo os cálculos das medidas de tendência central, com base nas variáveis independentes com as variáveis dependentes. Esses resultados auxiliam no entendimento das características dos pacientes estudados.

Deve-se destacar que a pesquisa ocorreu com a supervisão dos médicos coordenadores das UTI do respectivo hospital, assim como os médicos assistentes, e responsável pelo laboratório de análises clínicas. O projeto incluiu a dispensa de TCLE devidamente justificada, e a aprovado pelo Comitê de Ética número parecer 5.245.203. E aprovação pelo instituto de pesquisa da rede D'or (IDOR).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil epidemiológico

Considerando a análise da amostra global, foram (N=87) pacientes incluídos neste estudo, a idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (tabela 1). A distribuição por sexo, 45 (52%) eram do sexo masculino, 42 (48%) do sexo feminino. A (tabela 2) identifica a distribuição das principais comorbidade identificadas, 68 (78%) dos pacientes tinham pelo menos um fator associado. As cardiopatias foram as mais prevalentes, 43 (49%) apresentaram hipertensão arterial (HAS) e ou doença coronariana. Seguido de diabetes mellitus (DM2) 20 (28%), dislipidemia 11 (15%), obesidade 8 (11%), asma 8(11%).

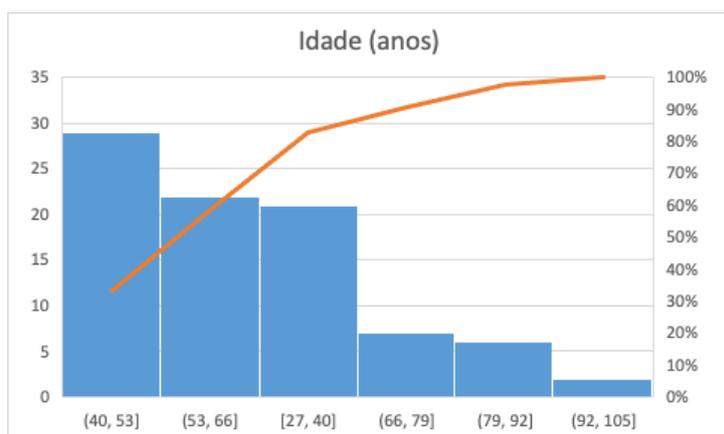


Tabela 1 - Idade (anos)

Segundo, JAIN e YUAN (2020) a idade ≥ 65 foi o mais forte preditor de insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica na população. Os pacientes internados em UTI eram mais velhos (62,4 anos) do que os não internados (46 anos), com maior proporção do sexo masculino. (JAIN; YUAN, 2020)

Os fatores de risco associados à piores desfechos não estão claramente descritos, embora, os fatores de risco associados idade avançada (> 60 anos), sexo masculino e presença de comorbidades subjacentes, como diabetes, malignidade e estado imunocomprometido demostrem piores desfechos. A presença de comorbidades pré-existentes, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão e câncer foram outros fatores associadas a maior risco de morte. (ALHAZZANI et al., 2020)

Outro estudo, observou que a dispneia foi o sintoma preditivo para doença grave e admissão na UTI. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi a comorbidade preditiva mais forte para doença grave e internação na UTI seguida por doença cardiovascular e hipertensão, demonstrando uma associação entre comorbidade e evolução desfavoráveis. (BASTOS et al., 2020; JAIN; YUAN, 2020)

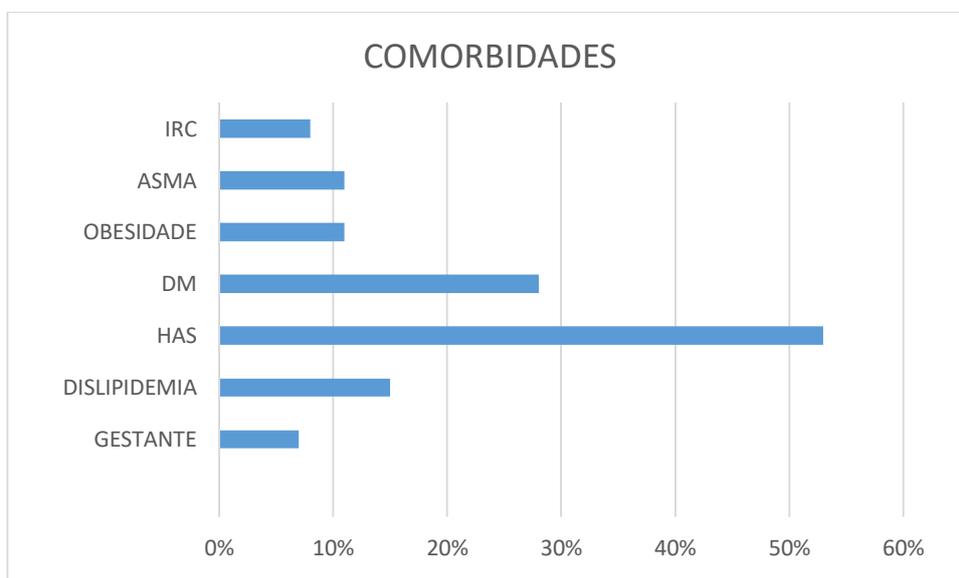


Tabela 2 - Comorbidades de maior prevalência

Sepse

As ferramentas de triagem podem ter como alvo pacientes em vários locais, como enfermarias de pacientes internados, departamentos de emergência ou unidades de terapia intensiva (UTI). No entanto, embora haja grande variação na sensibilidade e especificidade das ferramentas de triagem de sepse, elas são um componente importante para identificar a sepse precocemente para uma intervenção oportuna. (ALHAZZANI et al., 2020)

Uma variedade de variáveis clínicas e ferramentas são usadas para triagem de sepse, o Hospital Santa Luzia, adota como protocolo o qSOFA como ferramenta de triagem para todos os pacientes admitidos e acompanhados na unidade de terapia intensiva. Por meio de dados qualitativos da evolução médica, identificou a presença ou de sepse, porém não foram aplicadas a escala de qSoFA ou SOFA.

A prevalência de sepse nessa amostra, 13 (15%), desse 9 (10%) forma admitidos da unidade de terapia intensiva por sepse de foco pulmonar. Para os pacientes admitidos sem sepse, deve se discutir a aplicação do protocolo qSOFA, uma vez que 9% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica (VM), em período posterior a admissão.

Além disso, os sinais e sintomas da sepse são inespecíficos e muitas vezes mimetizam várias outras doenças. Como não existe um teste “padrão-ouro” para diagnosticar sepse, o provedor à beira do leito não pode ter um diagnóstico diferencial de sepse isoladamente em um paciente com disfunção orgânica. A melhor prática é avaliar continuamente o paciente para determinar se outros diagnósticos são mais ou menos prováveis, incluindo infecção viral, bacteriana ou disfunção orgânica. (ALHAZZANI et al., 2020)

Em um estudo com 150 pacientes de 2 hospitais em Wuhan, China, o choque foi a principal razão para a morte em 40%, por isso a importância da avaliação sistemática e oportuna para o diagnóstico de sepse precocemente, para adoção de medidas terapêuticas adequadas, reduzindo a mortalidade por Covid-19. (ALHAZZANI et al., 2020)

Cultura e Infecção bacteriana

A identificação do momento ideal para investigação de coinfeção bacteriana/fúngica é desafiador, pois os sintomas podem ser semelhantes aos da infecção viral subjacente. A dificuldade diagnóstica se reflete nas altas taxas de antibióticos intravenosos administrados, 53% com doença não grave e >90% dos pacientes internados no hospital ou na UTI.

Amostra	Resultado
Hemocultura (5)	<i>S. capitis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>S. hominis</i>
Urocultura (6)	<i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococo</i> , <i>Candida albicans</i>
Swab nasal (1)	<i>Influenza B</i>
Cateter (2)	<i>Haemophylus</i> , <i>K.pneumoniae</i>

Tabela 3 – Perfil Microbiológico UTI, Hospital Santa Luzia

Assim, esse estudo considerou dos 87 pacientes, a presença de 73%, ou seja, 63 pacientes foram submetidos a análise de cultura bacteriana. Entre as amostras biológica, inclui sangue (hemocultura), urina (urocultura), secreção orofaringe (swab nasal), ponta de cateter de acesso central. Dos pacientes submetidos exame de cultura, 15% tiveram cultura positiva, com crescimento *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus*, *E. coli*,

Haemophylus entre outros. (Tabela 3)

Outros estudos, reafirmam essa estimativa de pacientes críticos, nos quais 18% tinham coinfeções bacterianas e 5% virais. (Alhazzani, 2020) A coinfeção com *Staphylococcus aureus* é comum em pneumonia por *influenza* e pode ser especialmente virulenta. Diretrizes de prática clínica recentes recomendam iniciar terapia antibacteriana empírica em adultos com pneumonia adquirida na comunidade com teste positivo para influenza. Antibióticos e oseltamivir só devem ser considerados para pacientes com suspeita de coinfeção bacteriana ou influenza, respectivamente. (ALHAZZANI et al., 2020; FALAVIGNA et al., 2020)

Dados de pacientes críticos demonstram infecção secundária em cerca de 11% dos casos, embora os números sejam pequenos. Os organismos isolados incluíam organismos gram-negativos como *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*. Com base nesses dados limitados, é difícil determinar padrões de superinfecção, incluindo o risco de infecção por *S. aureus*, comumente observado em influenza. (ALHAZZANI et al., 2020)

Estudo de Siyuan Yang, 2021, identificou alguns patógenos mais comuns detectados como *Pseudomonas aeruginosa* detectada na fase inicial após a admissão na UTI, e *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus* foram identificados com maior frequência durante a admissão tardia na UTI. Antígenos séricos fúngicos foram mais positivos no grupo crítico do que no grupo grave, e a taxa positiva de frequência de antígenos séricos fúngicos aumentou com a permanência prolongada na UTI. Alta frequência de coinfeções respiratórias apresentadas em pacientes de UTI com COVID-19, indica a necessidade de exames cuidadosos e testes para excluírem coinfeção. (FOSCHI et al., 2021; YANG et al., 2021)

“Tempestade inflamatória”

De forma geral, a invasão de patógenos, como vírus, bactérias e fungos, é combatida por duas grandes defesas do sistema imunológico: uma defesa inicial, comandada pela imunidade inata; e outra mais tardia, mediada pela imunidade adquirida. Em alguns indivíduos, a resposta exacerbada do sistema imunológico provoca a hiperestimulação de suas células de defesa, causando uma hiperinflamação em decorrência da tempestade de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-12 e quimiocinas). Essa hiperinflamação provoca alterações patológicas principalmente nos pulmões, sendo um fator preditor de gravidade da doença devido à forte associação com a falência de múltiplos órgãos, podendo levar à morte. (NAPOLEÃO et al., 2021)

A síndrome da tempestade de citocinas é um estado hiperinflamatório que se caracteriza por falência multiorgânica fulminante e elevação dos níveis de citocinas. Na resposta inflamatória sistêmica provocada pela infecção, há concentrações mais altas de citocinas, que estão relacionadas à lesão do sistema cardiovascular. O aumento de troponina é acompanhado pela elevação de outros marcadores inflamatórios, como

dímeros D, ferritina, interleucina 6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL), proteína C reativa (PCR), procalcitonina e número de leucócitos. (OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020)

Cerca de 20% dos pacientes apresentam complicações muito mais abruptas na fase inflamatória. A evolução para essa fase é rápida, ocorre em média entre o oitavo e o décimo dia. Esses pacientes podem começar a apresentar uma hipóxia tecidual por conta da dispneia, situação que explica os aumentos de lactato e lactato desidrogenase (LDH). A LDH é uma enzima encontrada no citosol de todas as células em concentrações consideráveis e a injúria da célula estimula sua saída e consequente aumento da concentração na corrente sanguínea. (OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020)

A PCR, o principal marcador de fase aguda na emergência, atinge valores críticos na maioria dos pacientes dessa fase. O hemograma apresenta trombocitopenia consequente à alteração do sistema de coagulação. A linfocitopenia começa a agravar-se (cerca de quatro linfócitos na leucometria específica) com subsequente leucocitose e neutrofilia pela presença de infecção bacteriana associada (tabela 4). (OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020)

	Ref.	Admissão (mediana)	Evolução (mediana)	Evolução (Média)
Leucócitos	4000 a 11000/ μL	6470 μL	9275 μL	6 dias
Linfócitos	900 a 4000/ μL	1370 μL	1615 μL	3 dias
Ferritina	30 a 300 ng/mL	569 ng/mL	719 ng/mL	45 dias
DHL	230,0 a 460,0 U/L	456 U/L	522 U/L	2,5 dias
PCR	1,0 e 3,0 mg/L	3,99 mg/L	5,85 mg/L	2 dias

--	--	--	--	--

Tabela 4 – Perfil inflamatório

Ventilação Mecânica

Conforme avaliação da prevalência de casos em ventilação mecânica, no estudo foram encontrados 8 (9,1%) dos pacientes admitidos em UTI com insuficiência respiratória (IR) e necessitaram de ventilação mecânica. Na qual o tempo médio de evolução foi de 11 dias, e uma mediana de 4,5 dias.

Conforme estudos a prevalência de IR em pacientes com COVID-19 é de 19%. Relatórios da China mostraram que 4 a 13% dos pacientes com COVID-19 nesses estudos receberam ventilação não invasiva com pressão positiva e que 2,3 a 12% necessitaram de ventilação mecânica invasiva. (ALHAZZANI et al., 2020)

Embora a incidência de insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 não seja clara, parece que cerca de 14% desenvolverão doença grave com necessidade de oxigenoterapia e 5% exigirão internação na UTI e ventilação mecânica. Outro estudo relatou 52 pacientes criticamente doentes com COVID-19, e 56% em ventilação mecânica invasiva. (ALHAZZANI et al., 2020)

Embora as evidências sobre mortalidade e tempo de internação não tenham sido tão fortes, a redução da necessidade de intubação é um achado importante, principalmente na perspectiva de pandemias como a COVID-19, onde recursos como leitos de terapia intensiva e ventiladores podem tornar-se limitado. (BASTOS et al., 2020; MICROBIOLOGY; CHAN, 2003)

Eventos tromboembólicos e perfil laboratorial

A taxa de eventos tromboembólicos em nosso estudo foi menor do que a descrita anteriormente. Com prevalência de 4 (4,5%) de evento tromboembólico, dos quais: 2 acidentes vascular cerebral, 1 tromboembolismo pulmonar, e 1 trombose

venosa profunda. (Tabela 5) Em estudo brasileiro, que avaliou eventos tromboembólicos e hemorragia em paciente de UTI com COVID-19. A incidência de todos os eventos tromboembólicos foi de 14,8%, dos quais 3,8% desenvolveram trombose venosa profunda, 7,8% embolia pulmonar, 2,5% infarto agudo do miocárdio, 1,2% acidente vascular cerebral e 1,2% oclusão de artéria periférica. Os fatores de risco identificados foram D-dímero na admissão >3000 ng/mL. O risco cumulativo de desenvolver eventos tromboembólicos no dia 28 após a admissão na UTI foi de 16,0%. (BRANDÃO et al., 2021)

Segundo, BRANDÃO et al., 2020esses eventos tromboembólicos são mais frequentes em pacientes com COVID-19 do que em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo de outras etiologias. Vale ressaltar que uma série de autópsias realizadas em pacientes falecidos com COVID-19 mostrou achados consistentes com TEV em 58% dos casos, mesmo sem suspeita clínica prévia. Alto nível de dímero D na admissão foi o principal fator de risco; o ponto de corte ideal foi de 1140,5 ng/mL.

Não foi encontrado em estudo prévio, correlação entre idade, sexo e obesidade com eventos tromboembólicos, e essa falta de correlação já foi relatada anteriormente. Em relação às comorbidades, 25,8% eram obesos e aproximadamente metade referiu duas ou mais comorbidades. Contagens anormais de D-dímeros (≥ 500 ng/mL) e/ou proteína C reativa (> 5mg/L) ocorreram em 43 (53,75%) e 39 (45,35%) pacientes, respectivamente. Setenta e nove pacientes (91,86%) apresentaram TC de tórax anormal.

Outro desafio, e a profilaxia de eventos tromboembólicos. A heparina profilática deve ser utilizada em pacientes hospitalizados, porém, não deve ser fornecida anticoagulação para pacientes sem indicação clínica específica. A estratégia anticoagulante ideal neste contexto ainda precisa ser melhor estabelecida. E conduta fica a cargo de protocolos institucionais. (FALAVIGNA et al., 2020)

	Ref.	Admissão (mediana)	Evolução (mediana)	Evolução (Média)
D-dímero	<500 ng/mL	672 ng/ml	975 ng/ml	5 dias

Plaqueta	150.000 a 400.000 μ l	206000 μ l	262000 μ l	7 dias
Tempo de trombina (TP)	12-14 seg	12,7 seg	13,0 seg	5 dias
Tempo Parcial de Tromboplastina (TTPa)	30-45 seg	29,3 seg	30,1 seg	6 dias

Tabela 5 – Exames de análise sanguínea.

5. CONCLUSÃO

Nossos achados descrevem a primeira onda de pacientes hospitalizados por Covid-19. Em nossa população, a comorbidade foi o maior preditor de insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, e sepse. A associação entre comorbidades e doença grave teve uma tendência central. Não houve variação significativa entre sexo, conforme estabelecidos em alguns estudos.

Além dos testes convencionais de coagulação, vários biomarcadores avaliaram o risco de trombose e prognóstico em pacientes com Covid-19. Embora a alguns não tenha sido suficientemente utilizada para adoção na prática clínica de rotina, como o fibrinogênio, e lactato. Dados clínicos crescentes apoiam o uso desses testes e marcadores para auxiliar na estratificação de risco e prognóstico.

Ademais, elevações dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias foi comum, porém, a determinação dos seus níveis séricos e a identificação das citocinas envolvidas não é uma tarefa fácil, pois o serviço de saúde não apresenta laboratórios com *software* integrado ao sistema de prontuário eletrônico, sendo uma limitação o acesso as informações de painel viral. Houve correlação com fatores inerentes ao paciente, como hipertensão, diabetes e obesidade, que apresentam um estado inflamatório crônico preexistente, podem estar associados ao fenótipo da tempestade de citocinas.

A procalcitonina, que é um biomarcador promissor para detecção precoce de infecção bacteriana sistêmica, não está prontamente disponível no sistema de saúde, essa limitação, pode estar associada ao custo elevado, e/ou ausência de protocolos estabelecidos para avaliação e seguimento de paciente com covid-19. Por fim, ou viés observado, foi a ausência de padrão clínico para o início da anticoagulação profilática, contudo, os eventos tromboembólicos e/ou hemorragia não extrapolaram aos valores esperados.

Por isso, pesquisas futuras devem se basear nessas descobertas investigando fatores relacionados à gravidade da doença, incluindo uma ampla gama de comorbidades e o demais variáveis. Isso ajudará na avaliação clínica, na estratificação de risco e na alocação de recursos e permitirá que as intervenções de saúde sejam direcionadas resultando em menores desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

ALHAZZANI, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 854–887, 1 maio 2020.

BASTOS, G. A. N. et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with covid-19 hospitalized in southern brazil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 4, p. 487–492, 1 out. 2020.

BRANDÃO, A. A. G. S. et al. Thromboembolic and bleeding events in intensive care unit patients with COVID-19: results from a Brazilian tertiary hospital. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 113, p. 236–242, 1 dez. 2021.

BRASIL. **DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19**. [s.l: s.n.].

WEI, Y. Y. et al. **Risk factors for severe COVID-19: Evidence from 167 hospitalized patients in Anhui, China**. **Journal of Infection**W.B. Saunders Ltd, , 1 jul. 2020.

CHEN, N. 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, 15 fev. 2020.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020.

FALAVIGNA, M. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 166–196, 1 jun. 2020.

FOSCHI, C. et al. Respiratory bacterial co-infections in intensive care unit-hospitalized COVID-19 patients: Conventional culture vs BioFire FilmArray pneumonia Plus panel. **Journal of Microbiological Methods**, v. 186, 1 jul. 2021.

GULHAR, R.; ASHRAF, M. A.; JIALAL, I. **Physiology, Acute Phase Reactants**. [s.l: s.n.].

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665:331329:WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng). [s.d.].

[https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056:NEJMSr1513109?articleTools=true](https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMSr1513109?articleTools=true). [s.d.].

HWANG, D. M. et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. **Modern Pathology**, v. 18, n. 1, p. 1–10, jan. 2005.

JAIN, V.; YUAN, J. M. **Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis**. **International Journal of Public Health**Springer, , 1 jun. 2020.

KOLLIAS, A. et al. **Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action.** *British Journal of Haematology* Blackwell Publishing Ltd, , 1 jun. 2020.

LINTON, N. M. et al. Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

MEHTA, P. et al. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** *The Lancet* Lancet Publishing Group, , 28 mar. 2020.

MEYER, B.; DROSTEN, C.; MÜLLER, M. A. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Research*, v. 194, p. 175–183, 19 dez. 2014.

MICROBIOLOGY, J. J. Y. S.); CHAN, (P. **A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong** *N Engl J Med*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.nejm.org>.

NAPOLEÃO, R. N. M. et al. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, p. e43710515150, 12 maio 2021.

OLIVEIRA JUNIOR, R. B. DE; LOURENÇO, P. M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, 2020.

PATEL, R. et al. **Report from the american society for microbiology covid-19 international summit, 23 march 2020: Value of diagnostic testing for sars-cov-2/covid-19.** *mBio* American Society for Microbiology, , 1 mar. 2020.

PEARSON, L. N.; SCHMIDT, R. L. Adoption of Evidence-Based Medicine in Clinical Laboratory Science: A Survey of the Prevalence of Systematic and Narrative Reviews. *Laboratory medicine*, v. 50, n. 3, p. 223–228, 16 jul. 2019.

SORAYA, G. V.; ULHAQ, Z. S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Medicina Clinica*, v. 155, n. 4, p. 143–151, 28 ago. 2020.

TANG, N. 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, 1 maio 2020.

TAY, M. Z. et al. **The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.** *Nature Reviews Immunology* Nature Research, , 1 jun. 2020.

TOWNSEND, L. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 19, n. 4, p. 1064–1070, 1 abr. 2021.

XIAO, S. Y.; WU, Y.; LIU, H. **Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring.** *Journal of Medical Virology* John Wiley and Sons Inc., , 1 maio 2020a.

XIAO, S. Y.; WU, Y.; LIU, H. **Evolving status of the 2019 novel coronavirus infection: Proposal of conventional serologic assays for disease diagnosis and infection monitoring.** *Journal of Medical Virology* John Wiley and Sons Inc., , 1 maio 2020b.

YANG, S. et al. Bacterial and fungal co-infections among COVID-19 patients in intensive care unit. **Microbes and Infection**, v. 23, n. 4–5, 1 maio 2021.

YAO, Y. 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, 10 jul. 2020.

YOON CHONG, P. et al. **Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore Challenges in Determining a SARS Diagnosis** *Arch Pathol Lab Med.* [s.l: s.n.].

ZHANG, Y. et al. **Inflammatory response cells during acute respiratory distress syndrome in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).** *Annals of Internal Medicine* American College of Physicians, , 1 set. 2020.