



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CAROLINA MARTINS HUMMEL
MARIA CLARA ROCHA ZICA

**MANEJO CLÍNICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES GRAVES ACOMETIDOS POR
COVID-19 EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL**

BRASÍLIA

2022



CAROLINA MARTINS HUMMEL

MARIA CLARA ROCHA ZICA

**MANEJO CLÍNICO E TERAPÊUTICO DE PACIENTES GRAVES ACOMETIDOS POR
COVID-19 EM UM HOSPITAL PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL**

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

Orientação: Fabiana Xavier Cartaxo Salgado

BRASÍLIA

2022

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a todos aqueles que se aventuram a buscar o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos à nossa orientadora Dra. Fabiana Cartaxo por todo o aprendizado durante esse processo, sempre paciente e disposta a ajudar, e cuja contribuição foi fundamental para o bom desenvolvimento da pesquisa.

Aos pacientes, que, ainda que desconhecidos a nós, contribuíram para essa pesquisa e para o nosso conhecimento.

Por fim, aos nossos familiares e amigos, que contribuem sempre com carinho e compreensão nos momentos de necessidade.

Há três caminhos para o fracasso: não ensinar o que se sabe, não praticar o que se ensina, não perguntar o que se ignora - São Beda

RESUMO

A doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) se caracteriza por uma Síndrome Respiratória Aguda Grave e devido ao seu alto poder de transmissibilidade e o aumento de casos em escala mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou-a como pandemia em março de 2020. O quadro clínico é variável, apresentando-se desde quadros assintomáticos a graves. Dentre as complicações dos quadros graves podemos citar a insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência de múltiplos órgãos, tromboembolismo pulmonar, doença neurológica e cardíaca. Os fatores de risco para o pior prognóstico incluem pacientes maiores de 50 anos, cardiopatas e pneumopatas graves ou descompensados, imunodeprimidos, obesidade mórbida, hipertensão arterial, doentes renais crônicos em estágio avançado, diabéticos e gestantes. Apesar de estar apresentando maior controle no último ano, após a introdução da vacinação, os casos de COVID-19 persistem, o que instiga maiores pesquisas para geração de dados, análises e protocolos de prevenção, detecção e tratamentos. O presente estudo teve como objetivo investigar o manejo clínico e terapêutico de pacientes graves acometidos por COVID-19, traçando seu perfil epidemiológico, alterações em exames laboratoriais e de imagem, fatores de morbimortalidade associados e as principais formas de tratamento instituídas. Para isso realizou-se um estudo transversal, descritivo, de caráter retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes graves acometidos por COVID-19 no Box de Emergência e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) no período de janeiro a julho/2021. O perfil epidemiológico dos pacientes apontou que a maioria dos acometidos com casos graves tem acima de 50 anos, com uma média de internação de 20 dias, com predomínio do sexo feminino. As principais comorbidades encontradas foram: obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares. A maioria das tomografias computadorizadas realizadas apresentou comprometimento bilateral e padrão de vidro fosco. Houve necessidade de ventilação mecânica em 88,15% dos pacientes. Os achados laboratoriais dessa pesquisa, para ambos os desfechos, têm como resultado a presença de anemia, leucocitose; PCR, VHS e ferritina com elevação importante; TGO, TGP, FAL e GGT aumentados, apontando para comprometimento hepático, e hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina indireta. Não foram evidenciadas alterações significativas na contagem de plaquetas. Os valores de D-dímero foram elevados, assim como os de CPK e LDH. Da amostra, 94,7% dos pacientes fizeram o uso de um ou mais antimicrobianos, sendo os principais o meropenem, ceftriaxona e piperacilina/tazobactam. O uso de corticosteroides foi observado em 93,4% dos pacientes, enquanto o uso de anticoagulantes foi observado em 96,1%. Não foi encontrado nenhum paciente em uso de cloroquina, o que está condizente com os tratamentos propostos atualmente. Os achados deste trabalho almejam colaborar com as equipes de assistência em saúde e comunidade científica no manejo do paciente grave acometido por COVID-19, para tanto apontamos em nossos resultados o perfil dos pacientes graves acometidos por COVID-19, as principais comorbidades, as alterações mais importantes encontradas nos exames laboratoriais, os comprometimentos pulmonares mais frequentes e os principais tratamentos instituídos em um hospital público referência no tratamento.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-COV 2; UTI; BOX de emergência

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização e perfil epidemiológico de pacientes acometidos por COVID 19, estratificados por desfecho clínico (n=76)	17
Tabela 2 - Grau de comprometimento e abrangência pulmonar reveladas em tomografias computadorizadas de tórax em pacientes com COVID-19, estratificadas por desfecho clínico	19
Tabela 3 - Exames laboratoriais dos pacientes acometidos por COVID 19	21
Tabela 4 - Principais tratamentos empregados aos pacientes acometidos por COVID-19.	233

ABREVIATÓES

ALT/TGP: Alanina Aminotransferase
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST/TGO: Transaminase Glutâmico Pirúvica
AVE: Acidente Vascular Encefálico
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CPK: Creatinofosfoquinase
DCV: Doença Cardiovascular
DF: Distrito Federal
DHL: Desidrogenase Láctica
DM: Diabetes Mellitus
DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC: Doença Renal Crônica
ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECMO: Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ESPPI: Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
FAL: Fosfatase Alcalina
FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio
GGT: Gamaglutamiltransferase
HAS: Hipertensão arterial sistêmica
HRAN: Hospital Regional da Asa Norte
IL: Interleucinas
LDH: Desidrogenase Láctica
NIH: National Institute of Health
OMS: Organização Mundial da Saúde
PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio Dissolvida no Sangue Arterial
PCR: Proteína C Reativa
RNA: Ácido Ribonucleico
RT-PCR: Teste Molecular de Transcrição Reversa Seguida de Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV-2: Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SatO₂: Saturação Periférica de Oxigênio
SES/DF: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave
TC: Tomografia Computadorizada
TNFa: Fator de Necrose Tumoral Alfa
TR-Ag: Teste Rápido de Antígeno
UBS: Unidade Básica de Saúde
UTI: Unidades de Terapia Intensiva
VHS: Velocidade de Hemossedimentação
VMA/VM: Ventilação Mecânica Assistida
WHO: World Health Organization

SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO	10
2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3 - MÉTODO	15
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	26
REFERÊNCIAS	28
ANEXOS	356

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) se caracteriza por uma Síndrome Respiratória Aguda Grave e foi confirmada em seres humanos em dezembro de 2019, na China. Devido ao seu alto poder de transmissibilidade e o aumento de casos em escala mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como pandemia em março de 2020. No último boletim epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde, até o dia 18/06/2022 foram confirmados 538.695.729 casos no mundo e 6.318.093 mortes. No Brasil, o primeiro caso confirmado foi em fevereiro de 2020. Desde então, foram confirmados no país 31.693.502 casos e 669.010 óbitos (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b).

O SARS-Cov-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, esférico, encapsulado e envolvido por uma camada de proteínas. O vírus causador da COVID-19 é considerado de alta transmissibilidade, sendo a sua principal forma de transmissão por meio de gotículas originadas por tosses e espirros. A transmissão por contato com superfícies e objetos contaminados por gotículas também foi comprovada. A transmissão por aerossóis existe, porém ainda é controversa na literatura. O período de incubação médio é de 5 dias, variando entre 0 a 14 dias. Este longo período de incubação favorece a alta transmissibilidade (SOUZA, 2021).

O quadro clínico é variável e abrange desde quadros assintomáticos a quadros graves. A grande maioria dos casos são leves a moderados, com cura espontânea. (SOUZA, 2021). Pacientes com quadros leves apresentam tosse, odinofagia, febre, diarreia, cefaleia, dor muscular ou articular, fadiga, e anosmia e ageusia. Os sintomas da pneumonia por COVID-19 incluem falta de ar, perda de apetite, dor ou pressão no peito e febre acima de 38 °C (STRUYF *et al.*, 2020; ISER *et al.*, 2020). Os critérios de gravidade são: dispneia, frequência respiratória > 30 incursões por minuto, saturação periférica de oxigênio (SatO₂) < 93%, relação pressão arterial de oxigênio (PaO₂)/ fração inspirada de oxigênio (FiO₂) < 300mmHg e/ou infiltrados pulmonares radiologicamente confirmados (SOUSA, 2021; UMAKANTHAN, 2020). As complicações possíveis são: insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência de múltiplos órgãos, tromboembolismo pulmonar, doença neurológica e cardíaca. (SOUZA, 2021). Os casos graves foram identificados principalmente em pacientes maiores de 60 anos, cardiopatas e pneumopatas graves ou descompensados, imunodeprimidos, obesos, hipertensos, doentes renais crônicos em estágio avançado, diabéticos e gestantes de alto risco. (SILVA E OLIVEIRA, 2020; BORGES *et al.*, 2020).

O padrão-ouro para diagnóstico é o teste molecular de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que identifica o RNA viral. Além disso, os novos protocolos também defendem a utilização do teste rápido de antígeno (TR-Ag) para detecção da infecção. Todos os indivíduos sintomáticos devem ser testados para COVID-19. (ISER *et al.*, 2020; NIH, 2022).

A patogenicidade da COVID-19 é dividida em duas etapas. A primeira delas é causada pela replicação viral. A segunda fase se caracteriza por uma resposta imune e inflamatória exacerbada, que gera danos teciduais importantes. Desta forma, o emprego de terapias antivirais funciona melhor no início da doença, enquanto terapias anti-inflamatórias e imunossupressoras ficariam reservadas para a segunda fase da doença. As terapias que

comprovadamente foram eficazes são o uso de corticosteróides e tocilizumabe, apenas em pacientes hospitalizados e em uso de oxigenoterapia (BRASIL, 2022b). Por ser ainda uma doença recente, não há muitos consensos e ainda se faz necessário novas pesquisas.

Diante do exposto, este trabalho investigou o manejo clínico e terapêutico em pacientes graves, acometidos por COVID-19 em um hospital público do Distrito Federal e para tanto pesquisou o perfil epidemiológico dos pacientes graves admitidos no Box de Emergência e na UTI do Hospital Regional da Asa Norte por COVID-19; os principais fatores de morbimortalidades associados a COVID-19 em pacientes graves; as principais alterações de exames laboratoriais e de imagem e as principais formas de tratamento instituídas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Na década de 60, os coronavírus, pertencentes à família Coronaviridae, foram descritos pela primeira vez e são os maiores vírus de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples, esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteínas. A proteína S, presente na superfície viral, possui aspecto de espículas e determina o tropismo do vírus e fusão com as células do hospedeiro. Por ser um vírus de fita simples de RNA, está sujeito a mutações, que podem modificar sua capacidade infecciosa, tornando ineficaz respostas imunes à infecções prévias ou geradas por vacinação (SOUZA, 2021; UMAKANTHAN *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2020; NIH, 2022).

Em dezembro de 2019, iniciaram-se casos de pneumonia de etiologia desconhecida detectada na China, sendo posteriormente reconhecida como uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Pesquisadores apontam que o SARS-CoV-2 entra na célula hospedeira ligando suas proteínas S aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), localizados na superfície celular. Especula-se que o primeiro caso do coronavírus tenha surgido ainda em novembro de 2019 e que teria sido um homem de 55 anos, residente na província de Hubei (UMAKANTHAN *et al.*, 2020; SOUZA, 2021). Devido à rápida propagação da doença, em 30 de Janeiro de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), com mais de 80.000 casos confirmados no mundo em 28 de Fevereiro de 2020. Em 11 de Março a OMS declarou estado de pandemia mundial (CUCINOTTA, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado no final de fevereiro de 2020, sendo o primeiro óbito no dia 17 de março (FRANÇA *et al.*, 2020). Em 20 de março de 2020, foi reconhecida a transmissão comunitária da Covid-19 em todo o território nacional (OLIVEIRA *et al.*, 2020 & WHO, 2021). Com uma rápida propagação e ausência de tratamentos eficazes, o Brasil chegou ao final de setembro de 2020, a quase 5.000.000 de casos e mais de 142.000 mortes (SOUZA, 2021). Em 18 de junho de 2022 o Brasil já conta com 31.693.502 casos e 669.010 mortes pela doença, sendo que a região mais afetada é a Sudeste (BRASIL, 2022a).

Diante da ausência de tratamentos eficazes e o desconhecimento da história da doença, a alternativa para evitar o colapso dos sistemas de saúde consistiu em aliar política de isolamento social à testagem universal e em medidas preventivas. As medidas preventivas divulgadas para a população incluem lavagem das mãos de forma eficaz, distanciamento social, etiqueta respiratória, segurança alimentar, uso de máscaras cirúrgicas ou máscaras

com três camadas, e uso de equipamentos individuais de proteção para profissionais da saúde que estejam atendendo casos suspeitos ou confirmados, além de isolamento social para os casos confirmados da doença (SOUZA, 2021; Ministério da Saúde, 2020).

A COVID-19 é considerada uma zoonose, sendo levantada a possibilidade de ter sido iniciada a transmissão por um morcego. Foi demonstrado que no início da infecção, o vírus ataca as células nasais, os pneumócitos e as células epiteliais dos brônquios, a partir da proteína S viral, que promove a entrada do RNA viral nas células hospedeiras (WIERSINGA *et al.*, 2020; UMAKANTHAN *et al.*, 2020). O vírus também possui a capacidade de remover o ferro presente na hemoglobina, causando redução da capacidade de transporte de oxigênio, levando a baixa saturação de oxigênio. Esta liberação de ferro em grandes quantidades pode levar ao aumento do processo inflamatório, contribuindo para a liberação exacerbada de citocinas, aumentando o processo inflamatório. Com o avanço da doença, a taxa de replicação viral aumenta, ativando uma resposta imune exacerbada no hospedeiro, com aumento de células de defesa, gerando uma Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG (VIEIRA *et al.*, 2020). Em casos graves, ocorre um consumo acentuado de fatores de coagulação, gerando microtrombos na circulação, contribuindo para a alta incidência de complicações trombóticas associadas à COVID-19. (WIERSINGA *et al.*, 2020).

A transmissão do coronavírus ocorre principalmente através de gotículas, que se originam quando uma pessoa infectada fala, espirra ou tosse. A transmissão por aerossóis é controversa, porém sugere-se medidas preventivas também para essa forma de transmissão, principalmente para trabalhadores da área da saúde. A transmissão por contato com superfícies contaminadas por gotículas e subsequentemente levar a mão ao nariz, olhos ou boca, é relevante, mas não há relatos específicos. O período de incubação da doença é de até 14 dias desde o primeiro dia de exposição ao vírus, com um período médio de 4 a 5 dias. (SOUZA, 2021; WIERSINGA *et al.*, 2020; NIH, 2022).

As manifestações clínicas da COVID-19 podem variar desde pacientes totalmente assintomáticos, até pacientes com sintomas moderados a graves, apresentando pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave, podendo evoluir para estados fatais. (VIEIRA *et al.*, 2020; NIH, 2022; SOUZA, 2021)

Os sintomas clínicos mais frequentes são febre, tosse, dispnéia, dor muscular e fadiga. Outros sintomas incluem cefaléia, astenia, mialgia, odinofagia, congestão/descarga nasal, anosmia, disageusia, síncope, confusão mental, conjuntivite, olho seco, erupção cutânea, diarreia, vertigem, dor abdominal, anorexia e vômitos (NIH, 2021; SOUZA, 2021). A dispneia está presente na maioria dos pacientes que procuram assistência médica, podendo ser leve ou grave, e coincide com o momento em que a pneumonia e a SARS começam a complicar o quadro gripal, mas nem todos os quadros desenvolvem pneumonia. O tempo do início dos sintomas até o agravamento e o desenvolvimento do quadro pulmonar grave, com necessidade de Ventilação Mecânica Assistida (VMA) varia de 7 a 14 dias (SOUZA, 2021). O curso clínico da doença é variável e dependente do nível de acometimento, durando aproximadamente 16 dias após um período curto de incubação, em casos leves a graves, ou até 10 semanas, em caso de período longo de incubação e apresentação grave ou fatal da doença. Apesar de ser uma doença com acometimento principalmente pulmonar, têm-se

comprovado acometimento cardíaco, dermatológico, hematológico, hepático, neurológico e renal (VIEIRA *et al.*, 2020; NIH, 2021; NIH, 2022)

Na maioria dos casos, os quadros da doença são leves e autolimitados, principalmente em crianças e adultos jovens. Os homens são mais acometidos e têm casos mais graves e a maioria dos óbitos ocorre em idosos, principalmente os que são portadores de doenças crônicas, e imunossuprimidos. Cerca de 14% dos casos evoluem para casos graves, com necessidade de tratamento hospitalar e cerca de 5% dos casos necessitam de ventilação mecânica e internações em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Estes pacientes apresentam hipoxemia e aumento da frequência respiratória, podendo evoluir para choque séptico e óbito, além de complicações renais e cardiológicas. (SOUZA, 2021; BRASIL; 2022b)

A maior parte dos pacientes hospitalizados têm comorbidades, sendo as mais comuns: hipertensão (48 a 57%), diabetes (17 a 34%), doença cardiovascular (21 a 28%), doença pulmonar crônica (4 a 10%), doença renal crônica (3 a 13%), câncer (6 a 8%) e doença hepática crônica (< 5%) (WIERSINGA *et al.*, 2020).

As complicações mais frequentes incluem miocardite, cardiomiopatia, arritmias ventriculares e instabilidade hemodinâmica. Nas infecções mais graves, são observados doença cerebrovascular aguda, encefalite e eventos tromboembólicos venosos e arteriais. A principal causa para internação em UTI é insuficiência respiratória hipoxêmica, sendo que a maioria destes pacientes necessitam de ventilação mecânica invasiva. Além da insuficiência respiratória, estes pacientes podem desenvolver insuficiência renal, insuficiência hepática, disfunções de coagulação e até choque séptico (WIERSINGA *et al.*, 2020).

O paciente pode transmitir a doença mesmo antes do aparecimento dos sintomas, com o pico de transmissão de aproximadamente 5 dias após o aparecimento do primeiro sintoma. (VIEIRA *et al.*, 2020; NIH, 2021). É importante a detecção precoce dos casos suspeitos, indicando isolamento social para os indivíduos infectados (MATRICARDI *et al.*, 2020). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda isolamento por 5 dias completos a partir do início dos sintomas, se não houver febre nas últimas 24 horas (sem o uso de antitérmicos) e se os demais sintomas tiverem melhorado, sem necessidade de teste adicional. Caso opte-se pela realização do teste, recomenda-se o teste de antígeno (TR-Ag) no quinto dia. Se este estiver positivo, ou se o paciente ainda apresentar sintomas e/ou febre, deve-se completar 10 dias de isolamento. (BRASIL, 2022c). Considerando a forma de transmissão da COVID-19, a máscara é um equipamento indispensável para conter a transmissão do vírus prevenindo o contato com gotículas expelidas por indivíduos infectados, além de reduzir o contato das mãos com as mucosas da face (WANG *et al.*, 2020). De acordo com a World Health Organization - WHO (2020), o uso de máscaras só é eficaz quando associado à higienização adequada das mãos e uso e descarte adequado das máscaras.

Para o diagnóstico da doença, pode ser realizado o teste molecular de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que identifica sequências específicas do RNA viral, que é um teste com elevada especificidade e sensibilidade. Apesar disso, pode apresentar resultados falso-negativos, principalmente se realizados fora da janela ideal ou se a amostra não for suficiente. Outro teste utilizado é o TR-Ag, que pode ser realizado por meio de swab oral ou nasofaríngeo. Este possui menor sensibilidade que o teste de RT-

PCR convencional. Outra forma menos utilizada é a detecção de anticorpos contra a COVID-19. A IgA mostrou-se mais sensível que a IgM (92,7% e 85,4%, respectivamente). Estes anticorpos podem ser detectados no sangue a partir do quinto dia de sintomas. (SOUZA, 2021).

Exames laboratoriais e de imagem podem ser solicitados periodicamente para avaliar a condição de pacientes graves e avaliar sua evolução. De acordo com o Ministério da Saúde (2020), os principais exames incluem oximetria de pulso, gasometria arterial, tomografia de tórax, teste rápido de gripe, glicemia, uréia, bilirrubina total e diferencial, D-dímero, hemograma completo, coagulograma (TAP e TTPa), marcadores inflamatórios, troponina sérica e lactato desidrogenase sérica.

Os achados radiológicos da pneumonia por SARS-CoV-2 são variáveis e semelhantes a outras pneumonias adquiridas na comunidade. Uma radiografia de tórax pode identificar áreas irregulares ou difusas, irregulares ou difusas de opacificação alveolar ou intersticial. O padrão mais comum é a pneumonia bilateral com opacidades subpleurais em vidro fosco, bordas mal definidas e leve viés para o lobo inferior direito. (NIH, 2021; SOUZA, 2021).

A tomografia computadorizada (TC) tem sido utilizada tanto para diagnosticar casos quanto para avaliar a gravidade, é mais sensível que a RT-PCR, e é considerada o padrão ouro para avaliação de lesões pulmonares. O padrão de acometimento envolve preferencialmente os lobos periféricos e bilaterais. As principais alterações na TC incluíram opacificação em vidro fosco (65,0%), consolidação (50,0%), espessamento de septos interlobulares (35%), aerobroncograma (47%) e espessamento pleural subjacente (32%) (SOUZA, 2021).

As variações laboratoriais encontradas são: leucocitose, aumento de interleucinas (IL), proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases hepáticas e D-dímero. (SOUZA, 2021; NIH, 2021). A IL-6 e o D-dímero são marcadores de gravidade, com alta sensibilidade e especificidade. (SOUZA, 2021).

De acordo com a National Institute of Health (NIH), o tratamento da COVID-19 depende de sua apresentação clínica, sendo que para casos leves a moderados, que não necessitem de internação hospitalar ou pacientes hospitalizados que não necessitem de oxigênio suplementar é indicado apenas o uso de sintomáticos, sem necessidade do uso de corticoides. Caso estes pacientes apresentem riscos de infecção grave, deve ser utilizado ritonavir + nirmatrelvir (Paxlovid) ou remdesivir. Para pacientes internados, com necessidade de oxigênio suplementar, é indicada uma das seguintes terapias: remdesivir; ou dexametasona + remdesivir; ou dexametasona. Caso estes pacientes já estejam em uso de dexametasona e apresentem necessidade crescente de oxigenoterapia ou alto nível de inflamação sistêmica, o uso de outro imunomodulador é indicado (bracitinib ou tocilizumab). Para pacientes com necessidade de oxigênio suplementar, sendo ofertado por meio de máscara de alto fluxo ou ventilação não invasiva, é indicado apenas uma das seguintes terapias: dexametasona; ou dexametasona + remdesivir. Se estes pacientes apresentarem necessidade crescente de oxigenoterapia ou alto nível de inflamação sistêmica, deve ser adicionado bracitinib ou tocilizumab. Para pacientes internados com necessidade de

ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), é indicado apenas o uso de dexametasona em associação ao tocilizumab. (NIH, 2022)

Durante o curso da pandemia, o SARS-CoV-2 tem apresentado altas taxas de mutações, gerando novas variantes, que podem aumentar ou diminuir o poder de infecção e virulência, o que gera diferentes perfis epidemiológicos da doença. (NIH,2022) O surgimento repentino e a alta morbimortalidade associados ao COVID-19 originou uma "corrida" para a produção de vacinas. Com o avanço da vacinação, o padrão de hospitalizações mudou. (DA ROCHA *et al.*, 2022) De acordo com Bajema, *et al.* (2021), que realizou um estudo em hospitais nos Estados Unidos, as vacinas de RNA viral têm se mostrado altamente eficazes contra a necessidade de hospitalização com a COVID-19, principalmente contra a variante delta. Assim, com estas mudanças no perfil epidemiológico, percebemos alterações no padrão dos pacientes graves internados por COVID-19.

A vacina surgiu como uma esperança. Até o momento, 8 vacinas foram aprovadas pela OMS e 4 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). No Brasil, as vacinas utilizadas são: Oxford/Astrazeneca, Janssen, CoronaVac e Pfizer. A vacina Oxford/Astrazeneca contém um vetor adenovírus recombinante de chipanzé, que não consegue se replicar, e expressa a proteína S do SARS-CoV-2, que estimula a produção de anticorpos. A vacina CoronaVac é composta de vírus inativados da COVID-19. A vacina Janssen é produzida pela farmacêutica Johnson & Johnson, sendo feita com um adenovírus recombinante, programado para infectar células humanas, transportando o material genético do SARS-CoV-2. O gene transportado por esta vacina codifica a proteína SPIKE, que será apresentada ao sistema imunológico do paciente, gerando anticorpos. A vacina Pfizer é composta por uma fita de RNA mensageiro que codifica a proteína de pré-fusão do SARS-CoV-2. (VILELA FILHO *et al.*, 2022)

As vacinas utilizadas no Brasil possuem comprovada eficácia no combate à infecção pelo SARS-CoV-2 e principalmente no quesito de proteção contra casos graves da doença. (VILELA FILHO *et al.*, 2022).

A FIOCRUZ (2021) afirma que a vacinação em massa já produziu efeito importante na mortalidade e nas hospitalizações brasileiras. Especialistas afirmam que “a ocupação de leitos de UTI, que atingiu o nível máximo de sobrecarga em meados de março de 2021, parece ir se consolidando em patamares melhores, ainda que em cenário de predominância de algum alerta, requerendo cuidados para evitar nova piora”.

Apesar de estar apresentando maior controle no último ano, os casos de COVID-19 persistem, o que instiga maiores pesquisas para geração de dados, análises e protocolos de prevenção, detecção e tratamentos.

3. MÉTODO

Estudo transversal, descritivo, de caráter retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes graves acometidos por COVID-19 no Box de Emergência e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), no período de janeiro/2021 a julho/2021. O HRAN é um dos hospitais referência para atendimento de pacientes acometidos pela COVID 19 no Distrito Federal (DF).

O Box de Emergência do HRAN é classificado como unidade de alta rotatividade localizada no PS (pronto socorro) composta por 6 leitos ocupados por pacientes adultos clínicos e cirúrgicos provenientes dos diversos setores do hospital e do domicílio. A unidade possui uma média de 150 pacientes dia/mês. O atendimento é realizado de forma multidisciplinar por profissionais com capacitação para atendimento de alta complexidade.

A UTI do HRAN contava com dez leitos para atendimento de pacientes graves dos diversos setores do hospital e, devido a pandemia e o aumento do número de casos de COVID-19, a unidade foi ampliada para 26 leitos, contando com atendimento multidisciplinar especializado em complexidade intensiva.

Todo o hospital foi preparado para atendimentos a pacientes com diagnóstico e suspeita de síndrome gripal/COVID-19, sendo regulado em um primeiro momento pela Central de Regulação. No entanto, atualmente possui uma dinâmica em que pacientes são atendidos pelo Box de Emergência, sendo os mais graves direcionados a UTI.

Para seleção da amostra, foram incluídos pacientes admitidos no Box de Emergência e na UTI do HRAN com diagnóstico de COVID-19 confirmado pelo exame de RT-PCR. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos no Box de Emergência e na UTI menores de 18 anos.

As variáveis investigadas foram: idade, sexo, comorbidades, exame de RT-PCR, exames laboratoriais (PCR, VHS, TGO, TGP, LDH, creatinina, ferritina, CPK, gama GT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações e hemograma completo), exames de TC Tórax, medicações utilizadas (antibióticos, hidroxicloroquina, cloroquina, corticoides e anticoagulantes) e desfecho clínico da internação.

A coleta foi realizada com investigação em prontuários eletrônicos dos referidos pacientes, por meio do acesso da base de produção da Secretaria de Estado de Saúde do DF Trakcare®. Os dados do estudo foram tabulados e analisados no programa Microsoft® Excel 2019. Os resultados estão aqui apresentados de forma descritiva adotando-se números absolutos e proporções para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as variáveis numéricas.

Todos os dados foram manejados de forma anônima, sem notificação nominal dos participantes da pesquisa. Além disso, os resultados são apresentados de forma agregada, não permitindo a utilização de dados individuais dos pacientes da pesquisa.

Os resultados foram analisados e expressos como valores médios (média \pm desvio padrão [DP]) ou valores medianos (mediana e intervalo interquartil [IQR]). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição normal vs. não-normal. A diferença entre grupos foi calculada usando o teste T de Student para as variáveis de idade e tempo de internação e o teste-Z para as variáveis relacionadas as proporções dentro de cada grupo. As análises foram realizadas em Phyton 3.0, adotando $p < 0,05$ como significante.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CEUB e da FEPECS (ANEXOS A e B).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra do estudo foi composta por 76 pacientes acometidos pelo COVID-19 e que estiveram internados na UTI e BOX de emergência entre os meses de janeiro a julho de 2021. A tabela 1 apresenta o perfil de idade, sexo, dias de internação e comorbidades encontradas nos pacientes, estratificados por desfecho clínico nas referidas unidades de internação.

Tabela 1 - Caracterização e perfil epidemiológico de pacientes acometidos por COVID 19, estratificados por desfecho clínico (n=76)

Perfil Epidemiológico	Desfecho clínico				Valor de p	
	Alta (n=40) 52,6%		Óbito (n=36) 47,4%			
Idade (Média ± DP) mediana	50 ± 11,38 47 anos		60,29 ± 15,12 62 anos		0,08	
Dias de internação (Média ± DP) mediana	23,15 ± 15,42 18 dias		17,02 ± 12,20 15 dias		0,06	
Sexo (n/%)	Feminino	22,00	55,00	Feminino	19,00 52,70	0,85
	Masculino	18,00	45,00	Masculino	17,00 47,20	0,68
Comorbidades	(n)	(%)	(n)	(%)		
Obesidade	13	32,50	10	27,70	0,66	
DM	7	17,50	11	30,50	0,18	
HAS	7	17,50	17	47,20	0,01	
DCV	7	7,50	7	19,40	0,83	
DPOC	4	10,00	3	8,30	0,80	
DRC	3	7,50	4	11,10	0,59	
Asma	3	7,50	1	2,70	0,36	
Imunocomprometido	2	5,00	2	5,50	0,91	

DRC – Doença renal crônica / DCV – Doença cardiovascular / DM – Diabetes Mellitus / HAS – Hipertensão arterial sistêmica / DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica.

O perfil epidemiológico da doença é variável de acordo com o país e as medidas de prevenção implementadas. Os autores Sousa (2021), e Umakanthan (2020), apontam uma maior incidência em homens, a idade média é de 47 anos e a morte acomete indivíduos acima de 70 anos. Shahid (2020) também reportou maior prevalência de morte nos indivíduos com mais de 65 anos, assim como Kathlen *et al.* (2020). A amostra da presente pesquisa demonstrou uma média etária acima dos 50 anos e prevalência do sexo feminino em ambos os desfechos clínicos, sendo a idade mais elevada, acima de 60 anos, no grupo dos óbitos. Por possuírem imunidade deprimida e maior número de comorbidades, os idosos têm maior probabilidade de agravamento, hospitalização e óbito. (ZHENG *et al.*, 2020).

O período de internação encontrado neste trabalho foi mais prolongado nos pacientes que evoluíram para alta médica. Além disso, nesta pesquisa, encontrou-se uma média de 18 dias de internação somente em UTI para aqueles pacientes que evoluíram com alta e uma média de 12 dias para os pacientes que tiveram um desfecho desfavorável. Estudos apontam uma duração de internação maior naqueles internados em UTIs do que aqueles que não necessitam de cuidados intensivos (CARELLI *et al.*, 2020; VEKARIA *et al.*, 2020).

As diferenças encontradas entre os sexos são multifatoriais e incluem diferenças na resposta imune, divergências biológicas e nas comorbidades que os atingem. (AHRENFELDT *et al.* 2021). A literatura aponta que o sexo masculino negligencia mais a própria saúde, procura menos os serviços de saúde, e abandonam tratamentos das doenças. É sabido que os homens possuem maiores quantidades da enzima conversora da angiotensina tipo 2 (ECA-2), o que os torna mais suscetíveis à infecção, já que esta é uma enzima na qual o coronavírus se liga (Lima, 2020; Lima *et al.*, 2020).

Os autores Sousa (2021) e Umakanthan (2020), apontam que a maioria dos pacientes acometidos por COVID-19 são portadores de doenças crônicas e imunodeprimidos. Em nosso estudo encontramos como sendo as principais causas de morbimortalidade: obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares. Harapan H, *et al.* (2020) e Ruan Q, *et al.* (2020) reforçam o fato que ter uma ou mais comorbidades é fator de risco para óbito por COVID-19. Em uma metanálise realizada por Zhao *et al.* (2020) em pacientes com COVID-19, foi descrito que a presença de doenças crônicas, incluindo hipertensão, diabetes, câncer e doenças respiratórias, foram identificados como preditores da gravidade da doença e da mortalidade relacionada ao COVID-19. Yang *et al.* (2020), também defende as doenças cardiovasculares como causa de maior mortalidade. As comorbidades se associam com pior prognóstico pois estes pacientes apresentam aumento de citocinas inflamatórias e leucócitos, linfócitos, neutrófilos e proteína C reativa (DIETZ & BURGOA, 2020; QIN *et al.* 2020).

Em estudo realizado por Kathlen *et al.* (2020), foi demonstrada a correlação entre a presença de comorbidades e óbitos por COVID-19, sendo as mais prevalentes HAS, seguida de DM e cardiopatias, em indivíduos de ambos os sexos e naqueles acima de 60 anos. Achado semelhante foi encontrado nesta pesquisa no grupo de óbitos, sendo a doença mais prevalente HAS, seguida por DM, obesidade e doenças cardiovasculares crônicas. As doenças crônicas por si só causam um estado permanente de inflamação, hipercoagulação, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e uma desregulação do sistema nervoso simpático, todos esses fatores contribuem para um maior risco de acometimento pela doença (TADIC *et al.*; 2020)

A HAS é uma comorbidade com maior susceptibilidade para o COVID-19, devido ao fato do tratamento deste ser feito por meio de inibidores da ECA, que pode estimular a ECA-2, facilitando o contágio pelo vírus, já que o mesmo faz uso dessa molécula para se ligar e invadir as células do organismo. (HOFFMANN M, *et al.*; 2020; GODRI *et al.*; 2020; FANG *et al.*; 2020). Já o diabetes desencadeia uma maior produção de angiotensina II, o que causa uma maior produção de espécies reativas de oxigênio, gerando assim estresse oxidativo e inflamação, causando a diminuição da secreção e sensibilidade à insulina nos órgãos

metabólicos (PATEL VB, *et al.*, 2013). Hussain, *et al.* (2020), ressalta ainda que a elevação de angiotensina II, decorrente do estado hiperglicêmico, ativa os mecanismos de inflamação tecidual e torna o organismo propenso a infecções.

A obesidade foi uma comorbidade que teve prevalência em ambos os desfechos clínicos, acometendo um total de 30,3% dos pacientes da amostra, e 27,7% dos que tiveram evolução para óbito. Para compreender esse fato, é preciso entender que a obesidade debilita o sistema imunológico do indivíduo pois o tecido adiposo gera um estado inflamatório crônico e tem uma resposta metabólica prejudicada (BRASIL, 2020 ; COSTA *et al.*; 2020).

O tabagismo, apesar de não ser por si só uma comorbidade, é considerado um comportamento de risco para a saúde e para o agravamento do quadro respiratório. Nesta pesquisa, esse comportamento foi encontrado em 13,8% dos pacientes que evoluíram para óbito. Indivíduos que são tabagistas possuem uma maior expressão da ECA-2 e um estado inflamatório crônico, favorecendo aumento de receptores virais, maior exacerbação da doença, risco de internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica. (SCHOLZ *et al.*, 2020; CAVALCANTE *et al.*, 2020).

O principal acometimento da infecção causada pelo SARS-CoV-2 é pulmonar, desta forma, ampliando o uso de rotina dos exames de imagem. Nas radiografias simples de tórax podem ser identificadas áreas assimétricas de opacidade alveolar ou intersticial, esparsas ou difusas, não sendo possível a diferenciação de uma pneumonia comunitária. A tomografia computadorizada (TC) tem sido amplamente utilizada em pacientes graves e detecta lesões não identificáveis ao raio X simples. Os achados são mais precoces e os principais padrões de lesão são: opacidades em vidro fosco, consolidações, espessamento e irregularidades em septos interlobulares, broncograma aéreo, espessamento da pleura adjacente (SOUSA, 2021; UMAKANTHAN, 2020). Nessa pesquisa, 90,8% (n=69) dos pacientes foram submetidos ao exame de TC de tórax, com finalidade diagnóstica ou de acompanhamento do quadro. A tabela 2 apresenta o grau de comprometimento e abrangência pulmonar encontradas nesse exame de imagem.

Tabela 2 - Grau de comprometimento e abrangência pulmonar reveladas em tomografias computadorizadas de tórax em pacientes com COVID-19, estratificadas por desfecho clínico

Comprometimento pulmonar (%)	Alta (n=38)						Óbito (n=31)						
	(n)	Abrangência			Característica de vidro fosco			(n)	Abrangência			Característica de vidro fosco	
		Unilateral	Bilateral	Não descrito	(n)	%	(n)		Unilateral	Bilateral	Não descrito	(n)	%
≤25	10	0	10	0	10	100%	4	0	4	0	4	100%	
>25 e ≤50	21	0	20	1	20	95,2%	17	0	17	0	16	94,1%	
>50	7	0	7	0	6	85,7%	10	0	10	0	10	100%	
Não descrito	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Total	(n)	38	0	37	1	36	31	0	31	0	30		
	%		0	97,3%	2,6%	94,7%		0	100%	0	96,7%		

Foi encontrado uma predominância de vidro fosco, com abrangência bilateral e comprometimento > 25% em ambos os grupos analisados. É importante ressaltar que, apesar de ser um achado prevalente na COVID-19, o padrão em vidro fosco é comum a diversas infecções virais. Sendo assim, a TC é um exame de alta sensibilidade, com bom valor preditivo negativo, porém de baixa especificidade, cujo principal objetivo seria diferenciar a doença viral de uma pneumonia bacteriana (ALSHARIF & QURASHI, 2021). A literatura aponta que entre o quinto e oitavo dia da doença há um aumento da extensão do acometimento pulmonar, aumento do padrão em vidro fosco e aparecimento em mosaico e consolidações, demonstrando o caráter progressivo da doença. (PINHEIRO, 2021).

Esse estudo também demonstrou a prevalência de um acometimento bilateral, em ambos os desfechos, o que vai ao encontro dos estudos mais recentes, que apontam que em estágios iniciais ou avançados, o acometimento por padrão de vidro fosco é percebido quase sempre nos dois pulmões (HIMOTO *et al.*, 2020; XIANG *et al.*, 2020). Hani (2020) também descreveu as opacidades bilaterais e o padrão de vidro fosco como os mais comuns nas infecções por coronavírus.

As Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 recomendam a intubação e ventilação mecânica desde que seguidos os seguintes critérios: pacientes graves e sem alívio dos sintomas respiratórios após suplementação de oxigênio por máscara ou quando os sintomas de dispneia grave persistem ou pioram após oxigênio em alto fluxo por pelo menos duas horas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Todos os pacientes com dispneia progressiva e saturação de oxigênio < 94%, com frequência respiratória acima de 30 incursões por minuto ou com acometimento pulmonar > 50% têm potencial para rápida deterioração clínica, devendo ser ofertado oxigênio suplementar e intubação orotraqueal, caso não haja melhora do quadro (NIH, 2022). Considerando que os investigados eram pacientes graves, o esperado era que evoluíssem com necessidade de ventilação mecânica, e é o que apontam os resultados da presente pesquisa, com 88,15% (n=67) dos pacientes necessitando de ventilação mecânica, sendo que no grupo que recebeu alta 75% (n=30) utilizaram a ventilação por uma média de 22 dias, enquanto no grupo que evoluiu para óbito, 100% (n=36) dos pacientes utilizaram por uma média de 16 dias. A média de saturação de oxigênio em ambos os grupos foi de 88%.

Para medir o nível de inflamação presente nos pacientes, o protocolo do National Institute of Health (2022) sugere utilizar-se de valores de proteína C reativa, ferritina, D-dímero, enzimas cardíacas, enzimas hepáticas e creatinina, pois estes podem ter valor prognóstico. A tabela 3 apresenta os valores médios encontrados, em relação aos parâmetros dos exames laboratoriais investigados. Todos os pacientes da amostra realizaram pelo menos um exame. Não foram encontrados resultados para os exames de procalcitonina e troponina cardíaca devido à indisponibilidade no serviço.

Tabela 3 - Exames laboratoriais dos pacientes acometidos por COVID 19

Exames Laboratoriais	Alta (n=40)			Óbito (n=36)		
	Média	DP	Valor máximo	Média	DP	Valor máximo
Hemácias (x10 ⁶ /uL)	3,47	0,72	5,81	3,57	0,81	6,51
Hemoglobina (g/dL)	10,31	2,24	17	10,45	2,32	16,90
Hematócrito (%)	31,44	6,63	49,9	31,95	7,04	53,50
Leucócitos (x10 ³ /uL)	14,74	9,51	89	15,29	7,43	50,40
Neutrófilos (%)	79,12	11,88	97	83,16	8,10	97,00
Bastonetes (%)	5,97	16,69	97	3,65	4,30	32,00
Eosinófilos (%)	1,96	3,95	29	2,49	10,87	92,00
Basófilos (%)	0,24	0,46	2,8	0,22	0,51	6,00
Monócitos (%)	5,58	2,62	26,5	4,99	2,60	26,50
Linfócitos (%)	12,31	5,97	45,8	10,43	6,05	42,00
Plaquetas (x10 ³ /uL)	273,68	107,48	1104	267,49	147,01	1119,00
PCR	96,84	90,31	479,39	130,59	131,53	764,57
VHS	23,78	19,84	61,00	78,04	76,99	340,00
TGO	59,59	78,10	828,00	270,01	2340,42	34681,00
TGP	73,18	68,59	459,00	139,62	817,05	12268,00
LDH	816,22	297,47	1779,00	1163,52	1287,57	16057,00
D-dímero	15,50	20,51	30,00	15,50	20,51	30,00
Creatinina	1,00	1,00	2,00	216,53	431,05	863,10
Troponina cardíaca	1,42	1,40	9,76	1,63	1,68	10,90
Ferritina	3,84	3,44	7,00	2,70	3,04	7,00
CPK	781,60	944,88	2752,16	1740,96	2116,00	5746,45
Gama GT/GGT	457,68	1277,71	9046,00	867,22	1827,31	10417,00
Fosfatase alcalina	197,93	191,81	878,00	161,11	209,27	1340,20
Bilirrubina total	251,17	110,43	692,00	248,18	151,22	911,00
Bilirrubina direta	0,98	1,34	9,02	1,37	2,31	17,95
Bilirrubina indireta	0,57	0,92	4,84	0,88	1,15	3,76

Estudos relatando alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19 são limitados, principalmente em populações não asiáticas. Segundo Lippi & Plebani (2020) as alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas são: aumento da PCR, diminuição da albumina sérica, contagem de leucócitos variável, mas com evidente presença de linfopenia. Há também diminuição da hemoglobina de cerca de 41% a 50% e aumento da VHS em 15% a 85%, ALT e AST de cerca de 8% a 37% e LDH em aproximadamente 12%. Umakanthan *et al.* (2020) apontam como principais achados laboratoriais associados à COVID-19: linfocitopenia, elevação de marcadores inflamatórios como proteína C reativa e VHS. De acordo com Wiersinga, *et al.* (2020), a COVID-19 cursa com aumento importante da PCR, LDH, TGP e TGO. A principal alteração hematológica é a linfopenia. Outras alterações encontradas são: prolongamento do tempo de protrombina, trombocitopenia e aumento dos níveis de D-dímero. Porém, a maioria das alterações são inespecíficas e também podem estar presentes em pneumonias comunitárias. Os marcadores de pior prognóstico são os níveis de D-dímero e linfopenia.

Os achados laboratoriais dessa pesquisa, para ambos os desfechos, têm como resultado a presença de anemia, leucocitose; PCR, VHS e ferritina com elevação importante; TGO, TGP, FAL e GGT aumentados, apontando para comprometimento hepático, e hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina indireta. Não foram evidenciadas alterações significativas na contagem de plaquetas. Os valores de D-dímero foram elevados, assim como os de CPK e LDH.

A PCR é um marcador que aumenta no organismo quando há uma inflamação ativa, como as causadas por infecções, e sua quantificação serve para acompanhar a evolução do quadro infeccioso e como marcador de prognóstico para necessidade de internação. (CALDERÓN-PARRA *et al.*, 2021; HSIEH *et al.*, 2021; SHARIFPOUR *et al.*, 2020). Um estudo realizado em Atlanta confirmou que o valor mediano da PCR se correlaciona com a gravidade da patologia, é um preditor de mortalidade e a sua taxa de aumento nos primeiros sete dias de internação é capaz de prever a progressão da doença e a necessidade de cuidados intensivos. Esse estudo ainda demonstrou que os níveis de PCR associado a outros marcadores inflamatórios, podem ser usados para monitorar a resposta ao tratamento instituído (SHARIFPOUR *et al.*, 2020).

Nossa pesquisa encontrou valores de leucócitos aumentados, a literatura, contudo, aponta que a COVID-19 se correlaciona com contagens mais baixa de leucócitos (GUAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; MORALE-RODRIGUEZ *et al.*, 2020). Ainda não se determinou a causalidade entre esse achado e a gravidade dos casos, pois há estudos que correlacionam a baixa contagem com maior gravidade, enquanto outros relatam o oposto (YANG, *et al.*, 2020). Os níveis de leucócitos na admissão podem ser um indicativo de gravidade, mas é útil acompanhar os níveis de outros marcadores, como hemoglobina, LDH e D-dímero, para acompanhar a evolução da doença. (PALIOGIANNIS *et al.*, 2020; YI *et al.*, 2020).

O LDH foi um dos marcadores sorológicos com maior elevação em ambos os desfechos clínicos e atingiu valores máximos altos também em ambos os grupos. A elevação deste marcador surge como um reflexo de uma resposta inflamatória exacerbada e sua redução

pode indicar uma regressão da doença (CARIELLI *et al.*, 2020). A maioria dos estudos demonstrou que o LDH é um bom preditor de gravidade e admissão em UTI (ZHAO *et al.*, 2020; GUAN *et al.*, 2020; WANG, 2020).

Segundo Zhou (2020), os principais preditores para morte foram idade avançada, linfopenia, leucocitose e aumento de TGP, LDH, troponina cardíaca, CPK, D-dímero, ferritina, IL-6, creatinina, procalcitonina e tempo de protrombina. A linfopenia descrita na maioria dos estudos sobre o assunto diverge do encontrado em nossa pesquisa. Os valores de TGO, TGP, creatinina, CPK e LDH vão de encontro ao descrito na literatura, visto que os pacientes com desfecho desfavorável apresentaram níveis mais elevados destes marcadores. Os valores de ferritina e D-dímero foram os mesmos em ambos os grupos, o que diverge da literatura atual.

As alterações encontradas nos níveis de TGO e TGP sugerem a possibilidade de que o vírus da COVID-19 acometa diretamente o fígado. Sivandzadeh (2021) divulgou em seu trabalho que pacientes acometidos pela COVID-19 apresentam diferentes graus de disfunção hepática, podendo ser por lesão direta às células hepáticas ou por medicamentos, resposta imune exacerbada, choque ou coagulopatias.

Esta pesquisa revelou níveis de creatinina elevados sugerindo possível acometimento renal em ambos os grupos, porém, mais intensos no grupo de óbitos. De acordo com Gabarre *et al.* (2020), o acometimento renal se relaciona com pior prognóstico e defende a detecção precoce destas alterações laboratoriais, a fim de instituir tratamentos de suporte adequados, mudando a progressão da injúria renal aguda ainda em seu início.

Em relação aos principais tratamentos instituídos, 94,7% (n=72) pacientes fizeram o uso de um ou mais esquema de antimicrobianos e todos de acordo com a sobreposição de infecções bacterianas e perfil hospitalar próprio, como preconizado nos protocolos brasileiros e americanos. Já o uso de corticosteroides foi observado em 93,4% (n=71) dos pacientes, enquanto o uso de anticoagulantes foi observado em 96,1% (n=73) dos pacientes. A tabela 4 apresenta a relação de medicamentos utilizados nos pacientes da amostra.

Tabela 4 - Principais tratamentos empregados aos pacientes acometidos por COVID-19

Medicamentos	Alta (n=40)				Óbito (n=36)			
	n	%	Dias de uso		n	%	Dias de uso	
			Média	DP			Média	DP
Anticoagulantes	39	97,5	12,07	11,28	34	94,44	9,12	7,79
Corticosteroides	36	90,00	8,65	6,42	35	97,22	8,48	7,50
Ceftriaxona	23	57,50	6,26	3,92	16	44,44	5,69	2,75
Meropenem	19	47,50	15,00	7,55	24	66,67	10,58	9,12
Piperaciclina + Tazobactam	18	45,00	7,94	3,32	17	47,22	4,59	3,10

Azitromicina	15	37,50	4,27	1,49	6	16,67	5,00	2,28
Albendazol	12	30,00	3,08	0,90	10	27,78	9,10	18,66
Amicacina	11	27,50	11,27	10,36	15	41,67	10,60	7,10
Gentamicina	7	17,50	9,86	6,36	4	11,11	8,75	4,79
Ertapenem	5	12,50	15,20	6,06	1	2,78	5,00	0,00
Polimixina B	5	12,50	11,00	1,15	9	25,00	8,78	8,60
Tigeciclina	5	12,50	5,40	3,36	0	0,00	0,00	0,00
Daptomicina	3	7,50	6,33	3,06	8	22,22	4,75	2,82
Vancomicina	3	7,50	11,67	3,78	8	22,22	8,13	6,49
Aciclovir	3	7,50	6,33	3,21	1	2,78	4,00	0,00
Metronidazol	3	7,50	7,00	2,65	0	0,00	0,00	0,00
Ampicilina + Sulbactam	2	5,00	8,50	0,71	4	11,11	7,00	5,23
Fluconazol	2	5,00	5,00	4,24	1	2,78	11,00	0,00
Micafungina	2	5,00	6,50	6,36	5	13,89	6,40	3,05
Amoxicilina + Clavulanato	1	2,50	5,00	0,00	0	0,00	0,00	0,00
Ciprofloxacino	1	2,50	10,00	0,00	1	2,78	8,00	0,00
Ivermectina	1	2,50	5,00	0,00	1	2,78	1,00	0,00
Imipenem	0	0,00	0,00	0,00	2	5,56	11,50	7,78
Linezolida	0	0,00	0,00	0,00	2	5,56	8,50	3,54
Oxacilina	0	0,00	0,00	0,00	1	2,78	3,00	0,00

No grupo que evoluiu para alta, os principais antimicrobianos utilizados foram a ceftriaxona (57,5%), seguida por meropenem (47,5%) e piperacilina associada a tazobactam (37,5%). Já no grupo dos óbitos, observamos um maior uso de meropenem (66,7%) seguido por piperacilina associada a tazobactam (47,2%) e por fim, ceftriaxona (44,4%).

O uso de antimicrobianos nos quadros de COVID-19 se dá pela possibilidade de coinfeção bacteriana secundária, sendo seu uso justificado pelo aumento de mortalidade em pacientes com superinfecção bacteriana observado durante outras pandemias, como da influenza (ALHAZZANI *et al.*, 2020; WHO, 2020). Langford *et al* (2020) aponta que somente 6,9% dos pacientes acometidos pelo coronavírus apresentavam coinfeção ou infecção secundária bacteriana, podendo chegar até 8,1% em pacientes graves, sendo os principais patógenos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, mesmo com um pequeno número de infecções diagnosticadas laboratorialmente,

mais de 70% dos pacientes tiveram tratamento instituído com fluoroquinolonas ou cefalosporinas de amplo espectro

Na prática geral, a azitromicina é indicada para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) de padrão intersticial, e se associado a ceftriaxona, é indicada para tratamento de pacientes internados em enfermaria; o uso de piperacilina/tazobactam e da ampicilina/sulbactam, é reservado para tratamento germe-específico, como *Pseudomonas* e/ou outros germes resistentes; já o uso de carbapenêmicos (meropenem) e alguns aminoglicosídeos (amicacina) devem ser empregados para germes hospitalares e principalmente multirresistentes (Côrrea, 2009). Especificamente para o caso de COVID-19, a orientação da NIH (2022) é a utilização de antibioticoterapia empírica, quando necessária, e o escalonamento de antibióticos, quando adequado. Isso pode explicar a variedade de antibióticos utilizados, visto que não há uma recomendação formal padronizada para o uso dos mesmos.

O uso de Azitromicina foi preconizado nas primeiras propostas de tratamento e ainda se observa nesse estudo sua utilização. Inicialmente ele foi indicado devido sua ação antimicrobiana, antiinflamatória ou antiviral suposta, como também por ser escolha no tratamento de pneumonia bacteriana de padrão intersticial. Contudo, estudos e ensaios clínicos demonstraram que seu uso não teve impacto significativo em mortalidade, alteração do tempo de internação ou do desfecho clínico (BUTLER *et al*, 2021; FURTADO, 2020; HORBY e LANDRAY, 2020). Sendo assim, seu uso não é mais recomendado para o tratamento de COVID-19 em si, sendo usado apenas em casos de infecção sobreposta (ABALEKE *et al*, 2021).

Os corticosteróides atravessam a membrana da célula hospedeira, se ligam aos receptores de glicocorticoides presentes no citoplasma celular, dando início à uma série de respostas imunes celulares que culminam na supressão de citocinas pró-inflamatórias, é através desse mecanismo que nos quadros de pneumonia esse medicamento causa a inibição das moléculas associadas à inflamação (RHEN, 2005). Pacientes com quadros graves de COVID-19 apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α , citocinas que podem estar associadas com progressão desfavorável da doença (HUANG,2020). O uso desses medicamentos intervém na "tempestade de citocinas" desencadeada pela doença e é considerada uma das ações mais importantes nos pacientes graves ou com Síndrome Respiratória Aguda Grave, sendo associado a uma menor mortalidade, redução da necessidade de cuidados intensivos e da necessidade de intubação orotraqueal e morte hospitalar (COPPOCK *et al.*, 2021; MAJMUNDAR *et al.*, 2020). O uso de corticosteróides encontrados nessa pesquisa estão de acordo com o proposto nos protocolos da NIH (2022) e o Ministério da Saúde (2020), que defendem a utilização dos mesmos para todos os pacientes graves, sendo a dexametasona a primeira opção, o que está também de acordo com os achados do presente estudo, cujo uso de dexametasona foi observado em 87,9% dos pacientes que fizeram uso de corticoides.

O uso de anticoagulantes é preconizado pelo NIH (2022) para pacientes hospitalizados em terapia intensiva. O guideline ainda defende a utilização de doses profiláticas de heparina, salvo em casos de contra indicações médicas. A indicação clínica para essas medicações é decorrente do fato de que a infecção pelo SARS-CoV2 acarreta dano endotelial, levando à um

estado de hipercoagulabilidade e isquemia, cujo desfecho pode ser falência orgânica. Dessa forma, seu uso diminui a incidência de eventos tromboembólicos (MAJMUNDAR *et al.*, 2020; WHO, 2020).

Em nosso estudo, houve um amplo uso de anticoagulantes em ambos os grupos, sendo o mais utilizado a enoxaparina, em 61% dos pacientes. A enoxaparina, apresenta vantagens com relação à segurança, melhor esquema de administração e menor risco de sangramento, além de apresentar atividade inflamatória (GRAY; MULLOY; BARROWCLIFFE, 2008). Devido suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, ela apresenta uma resposta anticoagulante mais previsível e de melhor segurança. Em estudo conduzido por Arslan *et al* (2020), demonstrou-se que pacientes tratados com enoxaparina apresentaram menor tempo de internação hospitalar, apesar de serem mais velhos, apresentarem mais comorbidades e maior atividade inflamatória do que os pacientes não tratados com enoxaparina, além disso, o tratamento com a heparina de baixo peso molecular diminuiu significativamente a taxa de transferência para a UTI dos pacientes com COVID-19.

O guideline da NIH (2022) recomenda a utilização de antivirais (remdesivir ou tocilizumab), cujo uso não foi encontrado em nenhum dos pacientes da amostra, sendo encontrado apenas o uso de Aciclovir em 9,8% dos pacientes (n=4). De acordo com Brasil (2022b), o uso de tocilizumab pode ser considerado em pacientes com necessidade do uso de oxigênio suplementar ou apresentando rápida deterioração clínica. Porém, atualmente não há aprovação em bula para esta indicação.

Não foi encontrado nenhum paciente em uso de cloroquina/hidroxicloroquina no presente estudo, o que está condizente com o desaconselhamento do uso do mesmo de acordo com os últimos tratamentos propostos (WHO, 2020). Além de não haver melhora no desfecho comprovada por estudos (ABELLA *et al.*, 2021; AXFORS *et al.*, 2021; FRANCO *et al.*, 2021), o uso desses medicamentos preocupa, devido às altas doses aplicadas no tratamento e suposta prevenção de COVID-19, pois podem ter como efeitos adversos: cefaleia, visão borrada, diplopia, confusão, convulsões, erupções liquenoides da pele, embranquecimento dos cabelos, alargamento do complexo QRS e anormalidades da onda T, além de miopatia tóxica, cardiopatia e neuropatia periférica. (BRUNTON, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)

Esta pesquisa levou em consideração pacientes internados em estado grave acometidos pela COVID-19 e com necessidade de cuidados em terapia intensiva ou BOX de emergência em um hospital público de referência no Distrito Federal. Os resultados encontrados corroboram com a literatura vigente no que diz respeito ao acometimento mais grave em pacientes acima de 50 anos, alta mortalidade, prevalência de doenças crônicas como fator de morbimortalidade, sendo as mais frequentes a obesidade, o diabetes mellitus a hipertensão arterial sistêmica e as doenças cardiovasculares. A literatura defende o maior acometimento em pacientes do sexo masculino, o que não foi encontrado nesta pesquisa.

As alterações pulmonares evidenciadas pelos exames de TC de tórax vão de encontro com a literatura, predominando acometimento em vidro fosco, bilateralmente e comprometimento maior que 25%.

Os exames de sangue que apresentaram aumento em relação aos valores de referência foram PCR, VHS, TGO, TGP, FAL e GGT, e estão de acordo com a literatura vigente. Os valores de leucócitos, ferritina e D-dímero divergem da literatura atual, visto que esta defende leucopenia e aumento significativo de D-dímero e ferritina em casos de pior prognóstico, e nesta pesquisa foram encontrados leucocitose e valores de D-dímero e ferritina iguais para ambos os desfechos (alta ou óbito).

No quesito de tratamento medicamentoso, o uso de antimicrobianos esteve presente em 94,7% dos pacientes da amostra, e todos de acordo com as sobreposições de infecções bacterianas concomitantes ao quadro. Os principais antimicrobianos utilizados foram meropenem, piperacilina/tazobactam e ceftriaxona, sendo estes embasados pela literatura, que preconiza o uso de antimicrobianos quando há coinfeção bacteriana. Os corticosteroides e anticoagulantes foram amplamente utilizados, também indo de encontro ao recomendado pelos protocolos atuais de tratamento, visto que os corticoides diminuem a reação inflamatória exacerbada e os anticoagulantes estão indicados para profilaxia de eventos tromboembólicos.

A COVID-19 é uma doença nova e cujos desdobramentos ainda estão sendo sentidos na sociedade. Atualmente, observamos o surgimento de novas variantes, cujas mutações geram grande preocupação, e da síndrome pós-COVID-19, que se refere aos sintomas a longo prazo que algumas pessoas experimentam após a exposição ao vírus. Por ser tão recente, é uma doença que demanda cada vez mais estudos atualizados para que se possa diminuir a morbimortalidade e, para isso, é preciso compreender melhor o perfil dos pacientes e quais os tratamentos são eficazes.

Através dos dados obtidos nessa pesquisa, pode-se compreender melhor o manejo clínico e terapêutico de pacientes graves acometidos por COVID-19, assim como seu perfil epidemiológico, alterações em exames laboratoriais e de imagem, fatores de morbimortalidade associados e descrever as principais formas de tratamento instituídas. Os resultados aqui apresentados visam colaborar com a equipe de assistência e comunidade científica, para que se possa ter uma melhor compreensão dessa doença e eficiência ao combatê-la.

REFERÊNCIAS

ABALEKE, Eugenia et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10274, p. 605-612, 2021.

ABELLA BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):195–202. doi:10.1001/jamainternmed.2020.631

AHRENFELDT, Linda Juel et al. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 133, n. 7, p. 393-398, 2021.

ALHAZZANI W., Møller, M.H., Arabi, Y.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46, 854–887 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

ALSHARIF, W. e QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography* 27 (2021) 682e687.

ARSLAN, Y. et al. The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, p. 026835552097559, 27 nov. 2020.

AXFORS, Cathrine et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nature communications*, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2021.

BAJEMA, Kristina L. *et al.* Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalization: five veterans affairs medical centers, united states, february 1-august 6, 2021. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, Us, v. 70, n. 37, p. 1294-1299, set. 2021.

BORGES, G. M. et al. Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 10, 2020.

BRASIL (2021a). **Coronavírus Brasil**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 14 abr. 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-118-boletim-coe-coronavirus.pdf/view>. Acesso em: 25 jul. 2022.

BRASIL, 2022a. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde (org.). **Boletim Epidemiológico Especial: doença pelo novo coronavírus - covid-19**. 118. ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022. 108 p. Disponível em:

BRASIL, 2022b. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19**: capítulo 2: tratamento farmacológico. In: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (org.). **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**: relatório de recomendação. Brasília: Conitec, 2021. Cap. 2, p. 101.

BRASIL, 2022c. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atualização das Recomendações do Tempo de Isolamento para Casos de COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 7 slides, color.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Produtos para a saúde**. Brasil. 2020. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeTecnico=coronav%C3%ADrus> Acesso em: 10 de setembro de 2021.

BRUNTON, Laurence L.; DANDAN, Randa Hilal; KNOLLMAN, Björn C. As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13ª Edição Editora AMGH. Acervo digital da Universidade São Judas Tadeu, 2019.

BUTLER, Christopher C. et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10279, p. 1063-1074, 2021.

CALDERÓN-PARRA J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, MuñozRubio E, Fernández Carracedo E, et al. (2021) Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE* 16(5): e0251340.

CARELLI, Guilherme Zart et al. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 12, p. e30191211115-e30191211115, 2020.

CAVALCANTE, Tânia Maria et al. Covid-19 e tabagismo: aspectos epidemiológicos, biológicos, psicossociais e implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. Tema Atual, 2020.

COPPOCK D, Baram M, Chang AM, Henwood P, Kubey A, Summer R, et al. (2021) COVID-19 treatment combinations and associations with mortality in a large multi-site healthcare system. *PLoS ONE* 16(6): e0252591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252591>

CORRÊA RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, (editores) LFeS, Diretriz GT. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601

COSTA, T. R. M., Correia, R. S., dos Santos Silva, P. H., Barbosa, G. S. L., de Oliveira, L. M., da Cruz, V. T., ... & da Silva Júnior, A. P. (2020). A obesidade como coeficiente no agravamento de pacientes acometidos por COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(9), e395997304-e395997304.

CUCINOTTA, Domenico; VANELLI, Maurizio. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, [S.L.], v. 91, n. 1, p. 157-160, 19 mar. 2020. Mattioli 1885 srl. <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.

DA ROCHA, M.A.N. et al. Vacinação COVID-19: importância, eficácia e relação com idosos. VIII Congresso Internacional de Envelhecimento Humano. ISSN: 2318-0854. Jan 2022.

DIETZ, William; SANTOS-BURGOA, Carlos. Obesity and its implications for COVID-19 mortality. **Obesity (Silver Spring)**, v. 28, n. 6, p. 1005, 2020.

FANG, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), e21

FIOCRUZ. Observatório Covid-19. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/boletim_extraordinario_2021-setembro-08-red.pdf> Acessado em: 18/02/2022.

FRANÇA, E. B. et al. Óbitos por COVID-19 no Brasil: quantos e quais estamos identificando? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.23, 2020

FRANCO, GOGD et al. THE MANAGEMENT OF COVID-19 IN HOSPITALIZED ADULTS. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, Vol.34, n.2, pp.27-33 (Mar – Mai 2021).

FURTADO, Remo H. M. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *The Lancet* 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31862-6/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31862-6/fulltext). Acesso em: 09 set. 2021

GABARRE, Paul et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 7, p. 1339-1348, 2020.

GODRI Pollitt, K. J., Peccia, J., Ko, A. I., Kaminski, N., Dela Cruz, C. S., Nebert, D. W., Reichardt, J., Thompson, D. C., & Vasiliou, V. (2020). COVID-19 vulnerability: the potential

impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Human genomics*, 14(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00267-3>

GRAY, E.; MULLOY, B.; BARROWCLIFFE, T. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 99, n. 11, p. 807–818, 30 nov. 2008.

GUAN WJ, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 2020; 328: 1708-1720

HANI, C.; et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*, v.101, n.5, p.263-268, may 2020.
Doi:10.1016/j.diii.2020.03.014

HARAPAN H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, 2020; 13: 667–673.

HIMOTO, Y et al. Diagnostic performance of chest CT to differentiate COVID-19 pneumonia in non-high-epidemic area in Japan. *Japanese Journal of Radiology* (2020) 38:400–406
<https://doi.org/10.1007/s11604-020-00958-w> 1 3 SPECIAL REPORT.

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

HORBY PW, Landray MJ. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID19. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.

HSIEH I-N, White M, Hoeksema M, Deluna X, Hartshorn K (2021) Histone H4 potentiates neutrophil inflammatory responses to influenza A virus: Down-modulation by H4 binding to Creactive protein and Surfactant protein D. *PLoS ONE* 16(2): e0247605.

HUANG C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395:497–506.

HUSSAIN A, et al. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020; 162: 01-09

ISER, B. P. M. et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 3, 2020.

KATHLEN, Cruz Almeida et al. Prevalência e correlação das comorbidades por idade e sexo dos óbitos por COVID-19 no estado de Sergipe - Brasil: Parte I. *REAS/EJCH* | Vol.12(11) | e4806.2020. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e4806.2020>.

LANGFORD, Bradley J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.

LIMA, C. M. A. D. O. (2020). Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), V-VI.

LIMA, F. L. O., et al (2020). Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. *Research, Society and Development*, 9(9), e259997162-e259997162.

LIPPI, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.

LIU, J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>.

MAJMUNDAR M, Kansara T, Lenik JM, Park H, Ghosh K, Doshi R, et al. (2020) Efficacy of corticosteroids in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia from the New York Metropolitan region. *PLoS ONE* 15(9): e0238827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238827>

MATRICARDI, Paolo Maria *et al*. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. ***Pediatric Allergy And Immunology***, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 454-470, 5 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13271>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

MORALE-RODRIGUEZ AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta- analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101623.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> . Acesso em: 14 abr. 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2022. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> . Acesso em: 25 abr. 2021.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. ***Epidemiol. Serv. Saúde***, Brasília, v. 29, n. 2, e2020044, 2020

OMS (2021), COVID-19 Manejo Clínico: orientação dinâmica. 25 de janeiro de 2021. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

PALIOGIANNIS, P., & Zinellu, A. (2020). Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: a pooled analysis. *Liver International*, 40(7), 1787–1788. <https://doi.org/10.1111/liv.14477>.

PATEL VB, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clinical Science*, 2013; 126: 471-482.

PINHEIRO, Daniel Oliveira et al. ACHADOS NA TOMOGRAFIA DE TÓRAX NO PACIENTE COM COVID-19. **Cadernos ESP-Revista Científica da Escola de Saúde Pública do Ceará**, v. 15, n. 1, p. 122-128, 2021.

QIN, Chuan et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.

RHEN T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711–23.

RUAN Q, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 2020; 46: 846-848.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 708-711, 2020.

SHAHID, Zainab; KALAYANAMITRA, Ricci; MCCLAFFERTY, Brendan; KEPKO, Douglas; RAMGOBIN, Devyani; PATEL, Ravi; AGGARWAL, Chander Shekher; VUNNAM, Ramarao; SAHU, Nitasa; BHATT, Dhirisha. COVID -19 and Older Adults: what we know. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 926-929, 20 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16472>.

SHARIFPOUR M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM et al. Emory COVID19 Quality & Clinical Research Collaborative. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020 Nov;15(11):e0242400.

SILVA, D. F.; OLIVEIRA, M. L. C. DE. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. *Comunicação em Ciências da Saúde*, v. 31, p. 61–74, 8, maio/2020.

SIVANDZADEH, Gholam Reza et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. **World Journal of Clinical Cases**, v. 9, n. 22, p. 6178, 2021.

SOUZA, A. S. R. et al. General aspects of the COVID-19 pandemic. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 21, p. 29–45, fev. 2021.

STRUYF, T. et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 7, 2020.

TADIC M, et al. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *The Journal of Clinical Hypertension*, 2020; 22: 943-948.

UMAKANTHAN, Skikanth *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgrad Med J**, Trinidad And Tobago, n. 96, p. 753-758, jul. 2020. Disponível em: <http://pmj.bmj.com/>. Acesso em: 11 abr. 2021.

VEKARIA, B., Overton, C., Wisniowski, A., Ahmad, S., Aparicio-Castro, A., Curran-Sebastian, J., & Elliot, M. (2020). Hospital Length of Stay For COVID-19 Patients: Data-Driven Methods for Forward Planning [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs56855/v1>.

VIEIRA, Luisane Maria Falci *et al.* COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. an updating article. **Sao Paulo Medical Journal**, [S.L.], v. 138, n. 3, p. 259-266, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0240.14052020>.

VILELA FILHO, A. de S. V., Bianchetti, B. M., Peixer, C. M., Córdón, M. S., Rocha, M. de O. F., & Vasconcelos, V. C. R. (2022). Vacinas para Covid-19: Uma revisão de literatura / Covid-19 Vaccines: A Literature Review. *Brazilian Journal of Development*, 8(1), 1880–1901. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n1-121>

WANG, Jiao *et al.* Mask use during COVID-19: a risk adjusted strategy. **Environmental Pollution**, [S.L.], v. 266, p. 115099, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115009>

WIERSINGA, W. Joost *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 8, p. 782, 25 ago. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Acesso em: 30 de abril de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2021. COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021. World Health Organization.

XIANG, C et al. CT Findings in a Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia at Initial Presentation. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2020, Article ID 5436025, 10 pages <https://doi.org/10.1155/2020/5436025>.

YANG W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80:388–93.

YI, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E., & Xu, R.-H. (2020). COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753–1766. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>.

ZHAO D, Yao F, Wang L, Zheng L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. ciaa247, doi:10.1093/cid/ciaa247.

ZHENG, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xia, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260.

ZHOU, C. *et al.* COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 4, p. 510, Apr. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30156-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30156-0/fulltext). Acesso em: 2 ago. 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 270-273, Mar. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 2 ago. 2020.

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do CEP/CEUB

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo clínico e terapêutico de pacientes graves acometidos por COVID-19 em um hospital público do Distrito Federal

Pesquisador: Fabiana Xavier Cartaxo Salgado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53018421.9.0000.0023

Instituição Proponente: Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.134.340

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa e/ou do Projeto Detalhado.

- TIPO DO ESTUDO: estudo transversal, descritivo de caráter retrospectivo com revisão de banco de dados do NCIH (Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar) de pacientes graves acometidos por COVID-19 no Box de Emergência e na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF), no período de janeiro/2021 a dezembro/2021.

- NÚMERO PARTICIPANTE DAS PESQUISA: 200

- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: Para seleção da amostra, serão incluídos pacientes admitidos no Box de Emergência e na UTI do HRAN com diagnóstico de COVID-19 confirmado pelo exame de RT-PCR.

- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO: Serão excluídos pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos no

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.205, 2º andar

Bairro: Setor Universitário CEP: 70.790-075

UF: DF Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3066-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

Continuação do Parecer: 5.134.340

Outros	TERMO_DE_CONCORDANCIA_DE_INSTITUICAO_CO_PARTICIPANTE.pdf	26/10/2021 20:53:16	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pdf	26/10/2021 20:52:02	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf	26/10/2021 20:50:46	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Termo_de_Aceite_Institucional.pdf	26/10/2021 20:49:52	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	REQUERIMENTO_DE_DISPENSA_DE_TCLE.pdf	26/10/2021 20:48:48	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Manejo_clinico_e_terapeutico_d_e_pacientes_graves_acometidos_por_COVID_19_em_um_hospital_publico_do_DF.pdf	26/10/2021 20:47:31	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PROJETO_AO_CEP_FEPECS.pdf	26/10/2021 20:46:51	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 29 de Novembro de 2021

Assinado por:
Marília de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador(a))

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.205, 2º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

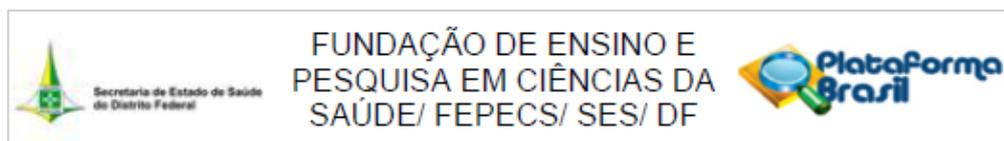
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

ANEXO B – Aprovação do CEP/FEPECS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo clínico e terapêutico de pacientes graves acometidos por COVID-19 em um hospital público do Distrito Federal

Pesquisador: Fabiana Xavier Cartaxo Salgado

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 53018421.9.3001.5553

Instituição Proponente: Hospital Regional da Asa Norte - HRAN

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.262.712

Apresentação do Projeto:

1. Tipo de Projeto: Segunda versão de Projeto de Pesquisa para o Programa de Iniciação Científica do UniCEUB

2. Instituição Proponente: Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

3. Trata-se de um Estudo Multicêntrico?

() Sim (x) Não

4. Se Multicêntrico, qual a origem?

() Nacional () Internacional

5. Se Internacional, qual o país de origem da Pesquisa?

- não se aplica

6. A pesquisa é patrocinada ou de financiamento próprio?

() Patrocinada (x) Financiamento Próprio

7. Se for pesquisa patrocinada, citar o(s) patrocinador (es): não se aplica

8. Qual o tamanho da amostra a ser estudada na SES-DF?

- 200 participantes

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 5.262.712

Outros	TCLE_Manejo_clinico_e_terapeutico_de_pacientes_graves_acometidos_por_COVID_19.docx	11/02/2022 20:18:14	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_do_projeto_modelo_FEPECS.pdf	07/12/2021 17:57:02	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Declaracao_de_confidencialidade_dos_dados_NCIH.pdf	26/10/2021 20:59:58	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Curriculo_do_Sistema_Lattes_Maria_Clara_Rocha_Zica.pdf	26/10/2021 20:58:53	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Curriculo_do_Sistema_Lattes_Carolina_Martins_Hummel.pdf	26/10/2021 20:58:05	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Curriculo_do_Sistema_Lattes_Fabiana_Xavier_Cartaxo_Salgado.pdf	26/10/2021 20:56:18	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONCORDANCIA_DE_INSTITUICAO_CO_PARTICIPANTE.pdf	26/10/2021 20:53:16	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pdf	26/10/2021 20:52:02	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR.pdf	26/10/2021 20:50:46	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	Termo_de_Aceite_Institucional.pdf	26/10/2021 20:49:52	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	REQUERIMENTO_DE_DISPENSA_DE_TCLE.pdf	26/10/2021 20:48:48	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Manejo_clinico_e_terapeutico_de_pacientes_graves_acometidos_por_COVID_19_em_um_hospital_publico_do_DF.pdf	26/10/2021 20:47:31	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PROJETO_AO_CEP_FEPECS.pdf	26/10/2021 20:46:51	Fabiana Xavier Cartaxo Salgado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 24 de Fevereiro de 2022

Assinado por:

Maria Cristina de Paula Scandiuzzi
(Coordenador(a))

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br