

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**CAROLINE MAFFEI SPINASSÉ
JÚLIA ANDRADE RODRIGUES ALVES
JÚLIA MAGALHÃES MONTEIRO**

**ASSOCIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DA
COAGULAÇÃO IMUNE COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM
60 ANOS OU MAIS DE IDADE PORTADORES DE COVID-19**

**VITÓRIA
2024**

CAROLINE MAFFEI SPINASSÉ
JÚLIA ANDRADE RODRIGUES ALVES
JÚLIA MAGALHÃES MONTEIRO

**ASSOCIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DA
COAGULAÇÃO IMUNE COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM
60 ANOS OU MAIS DE IDADE PORTADORES DE COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Renato Lírio Morelato

VITÓRIA
2024

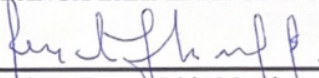
CAROLINE MAFFEI SPINASSÉ
JÚLIA ANDRADE RODRIGUES ALVES
JÚLIA MAGALHÃES MONTEIRO

**ASSOCIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DA COAGULAÇÃO
IMUNE COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM 60 ANOS OU MAIS DE
IDADE PORTADORES DE COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
coordenação do curso de graduação em Medicina da
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 31 de OUTUBRO de 2024

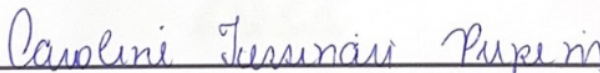
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Renato Lirio Morelato

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

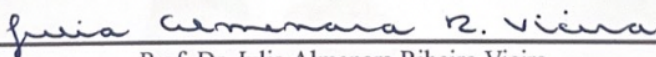
Orientador



Prof. Dr. Caroline Tessinari Pupim

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

(Banca Interna)



Prof. Dr. Julia Almenara Ribeiro Vieira

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

(Banca Interna)

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos especialistas que nos apoiaram, especialmente ao nosso orientador, Prof. Renato Lírío Morelato, pela sua dedicação, paciência, cuidado e orientação, dedicando-se totalmente para resolver os desafios que enfrentamos ao longo deste estudo. Às nossas queridas famílias, aos amigos e aos pacientes, nossa principal motivação.

Quando aceitamos nossos limites,
consequimos ir além deles.

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: O coronavírus-2, agente da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), é altamente transmissível e patogênico. Os mecanismos fisiopatológicos e as manifestações clínicas são influenciados pelo envelhecimento e fragilidade, com biomarcadores frequentemente elevados, indicando maior propensão ao desenvolvimento de formas graves de COVID-19. **Objetivo:** Investigar a associação de biomarcadores inflamatórios e da coagulação com mortalidade em pessoas com 60 anos ou mais de idade com COVID-19. **Método:** Estudo ecológico analítico, observacional, tipo coorte histórica de 206 pacientes com 60 anos ou mais de idade internados em UTI, destinado à pacientes com COVID-19. As variáveis analisadas foram idade, sexo, tempo de permanência hospitalar e os biomarcadores inflamatórios, sendo esses proteína c reativa (PCR), relação neutrófilo-linfócitos (RNL), procalcitonina, fibrinogênio, ferritina e d-dímero. Foi empregada curva ROC a regressão logística binária (RC: IC 95%) no Modelo Linear Generalizado (GLM) para análise dos dados. **Resultados:** Ocorreram 101 óbitos (49% da amostra total), distribuídos por faixa etária: 37,5% (60-69); 50% (70-79); 67,5 % (80-89); e 75% na idade superior a 90 anos ($p = 0,006$). Cento e cinquenta e dois pacientes (73,8%) necessitaram de ventilação mecânica; 73,9%, 68,6%, 80% e 87,5%, respectivamente, nas faixas etárias: 60-69, 70-79, 80-89 e maiores de 90 anos. Noventa e quatro dos pacientes (61,8%) que necessitaram ventilação mecânica faleceram ($p < 0,001$) com RC 10,8 (IC 95% 4,61-25,68). Os pacientes que não sobreviveram apresentaram valores maiores de procalcitonina, RNL, PCR e d-dímero, sendo o valor menor de fibrinogênio. A RNL ocupou a maior área sob curva ROC nos (ACR 0,859) neste grupo. **Conclusão:** Os pacientes com 80 anos ou mais necessitaram mais de ventilação mecânica invasiva e apresentaram maior mortalidade. Os biomarcadores inflamatórios foram associados com mortalidade, e a RNL apresentou melhor acurácia.

Palavras-chave: síndrome de COVID-19; biomarcadores; mortalidade; idosos.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus-2, the agent of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), is highly transmissible and pathogenic. The pathophysiological mechanisms and clinical manifestations are influenced by aging and frailty, with frequently elevated biomarkers indicating a higher propensity for developing severe forms of COVID-19. **Objective:** To investigate the association of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in people aged 60 years and older with COVID-19. **Method:** An analytical, observational ecological study, historical cohort type, of 206 patients aged 60 years and older admitted to the ICU for COVID-19. The variables analyzed were age, sex, length of hospital stay, and inflammatory biomarkers, including C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), procalcitonin, fibrinogen, ferritin, and D-dimer. ROC curve and binary logistic regression (OR: 95% CI) in the Generalized Linear Model (GLM) were used for data analysis. **Results:** There were 101 deaths (49% of the total sample), distributed by age group: 37.5% (60-69); 50% (70-79); 67.5% (80-89); and 75% in those over 90 years old ($p = 0.006$). One hundred and fifty-two patients (73.8%) required mechanical ventilation; 73.9%, 68.6%, 80%, and 87.5%, respectively, in the age groups: 60-69, 70-79, 80-89, and over 90 years. Ninety-four patients (61.8%) who required mechanical ventilation died ($p < 0.001$) with OR 10.8 (95% CI 4.61-25.68). Non-surviving patients had higher values of procalcitonin, NLR, CRP, and D-dimer, with lower fibrinogen values. NLR had the largest area under the ROC curve (AUC 0.859) in this group. **Conclusion:** Patients aged 80 years and older required more invasive mechanical ventilation and had higher mortality. Inflammatory biomarkers were associated with mortality, and NLR showed the best accuracy.

Keywords: COVID-19 syndrome; biomarkers; mortality; aged.

LISTA DE FIGURAS

Tabela 1- Comprometimento pulmonar pela Tomografia Computadorizada por faixa etária.	14
Tabela 2- Análise de biomarcadores dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes de COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva.	15
Figura 1- Biomarcadores inflamatórios e pró trombóticos associados à mortalidade em pacientes com COVID-19 em unidade de terapia intensiva	16

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM	Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
3 MÉTODO	13
3.1 DESENHO DO ESTUDO	13
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
3.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO	13
3.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	13
3.5 PROCESSAMENTO E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS	13
3.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	14
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	14
4 RESULTADOS	15
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	21
ANEXOS	23
ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA	23
ANEXO B – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	24
ANEXO C - CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO INTERNACIONAL	27

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) é um patógeno altamente transmissível e perigoso que surgiu no final de 2019, desencadeando uma pandemia global caracterizada por uma doença respiratória aguda, denominada 'doença do coronavírus 2019' (COVID-19).¹ A linha do tempo para sintomas leves pode ser tão curta quanto 1 semana, enquanto casos graves podem se estender muito além disso.² Um estudo retrospectivo de 191 pacientes hospitalizados em Wuhan (China) relatou que o tempo médio desde o início da doença até o início da ventilação mecânica foi de 14,5 dias, e que desde o início da doença até o dia da alta foi de 22 dias.³ A mortalidade é mais prevalente entre pacientes de meia-idade e idosos com condições preexistentes, como malignidades, cirrose, hipertensão, doença coronariana, diabetes, insuficiência renal, imunodeficiência, doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas.³ Os mecanismos fisiopatológicos e as manifestações clínicas da COVID-19 são fortemente influenciados pelo envelhecimento, definido como a diminuição da integridade fisiológica ao longo do tempo, e pela fragilidade, que serve como um indicador da idade biológica em vez da idade cronológica. Diversos marcadores biomoleculares, especialmente os de inflamação, apresentam níveis elevados com o envelhecimento e também podem indicar um risco aumentado de desenvolver formas graves de COVID-19.^{4,5}

O envelhecimento está associado a respostas imunes menos eficazes, quando comparadas as dos pacientes mais jovens, em razão de seu fenótipo, definido como “imunossenescência”, e uma resposta inflamatória mais acentuada.⁶ A infecção viral via Sars-CoV-2 desencadeia uma reação desregulada referida como a “tempestade de citocinas” durante o estágio inicial da infecção. No decorrer da tempestade de citocinas, uma série de citocinas inflamatórias e quimiocinas, como IL-6, IL-8, IL-12, IL-1 β , CXCL-10, CCL-2, IFN- γ e TNF- α , encontram-se aumentadas.⁷ Assim, a maioria dos biomarcadores investigados em pacientes com COVID-19, como proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, procalcitonina (PCT), contagem de leucócitos, relação neutrófilo/linfócitos, ferritina, fibrinogênio, D-dímero, pertencem às vias inflamatórias e de coagulação.⁸ Em estudo realizado no Brasil, demonstrou-se que níveis elevados de D-dímero e PCR na primeira semana de admissão foram associados a aumento da mortalidade hospitalar.

2 OBJETIVO

Avaliar a associação de biomarcadores inflamatórios e pró trombóticos à mortalidade em pacientes com 60 anos de idade ou mais internados com COVID-19 em unidade de terapia intensiva.

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo coorte retrospectiva.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com 60 anos ou mais de idade, internados em UTI destinada à COVID-19, diagnosticados através do teste padrão ouro (reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2, em amostras de nasofaringe), no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no período de 01 de abril de 2020 a 30 de abril de 2021.

3.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis independentes analisadas nesse estudo foram idade (estratificado em: 60-69 anos, 70-79 anos, 80-90 anos e maiores de 90 anos), sexo, tempo de permanência hospitalar (em dias) e biomarcadores inflamatórios, conforme se seguem, com seus respectivos valores de referência (VR): PCR (VR: inferior a 6,0 mg/L), relação neutrófilo-linfócitos (RNL) (VR na população adulta: 0,78 a 3,53, com estudos ainda limitados na população idosa),¹⁰ procalcitonina (VR: inferior a 0,05 ng/mL), fibrinogênio (VR: de 180 a 350 mg/dL), ferritina (VR, em homens, de 30 a 322 ng/mL e, em mulheres, de 25 a 280 ng/mL) e D-dímero (VR: inferior a 500 ng/mL). Ademais, foram consideradas as imagens de tomografia computadorizada de tórax características, laudadas como opacidades em vidro fosco, combinadas com espessamento e consolidação do septo reticular e/ou interlobular foram incluídas na análise; estratificadas em categorias: leve: <25%, moderado: 25-50%, grave: 50-75% e muito grave: > de 75%. Foram avaliados apenas os pacientes que permaneceram internados até o desfecho final (alta ou óbito).

3.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Os pacientes selecionados foram submetidos à análise de prontuário eletrônico hospitalar.

3.5 PROCESSAMENTO E TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Para a apresentação amostral e comparação entre os grupos, as variáveis dicotômicas foram analisadas pelo teste qui quadrado (χ^2) e para as contínuas o teste t para amostras

independentes ou de Mann-Whitney, após avaliação da distribuição amostral pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com análise da área sob a curva (ACR) foi empregada para avaliar a acurácia dos biomarcadores associados à mortalidade nos pacientes com COVID-19.⁶ Foi empregada a regressão logística binária (razão de chance no intervalo de confiança de 95%) no Modelo Linear Generalizado (GLM) – valores $< 0,05$ foram considerados significantes. Os dados foram tabulados em planilha EXCEL e analisados pelo software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25, licenciado para a instituição.

3.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Entre as limitações observadas, pode ser citado o fato de o estudo ser pertencente a um único centro e ser realizado durante o início da pandemia até o momento em que foi iniciada a vacinação para COVID-19. Além disso, poucos pacientes tiveram avaliação laboratorial da procalcitonina. Outro fator a ser considerado é o fato de não existir, na literatura, valores de referência bem estabelecidos para a relação neutrófilo-linfócito na faixa etária analisada. Por fim, por se tratar de um estudo retrospectivo, através de dados inseridos em prontuário eletrônico do hospital, é suscetível a viés de memória.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Projeto aprovado no CEP – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória-ES, sob o nº: 4.561.123.

4 RESULTADOS

Foram internados nas unidades do hospital destinadas aos portadores de COVID-19 536 pacientes com idade igual ou superior a 60 anos. Destes, 206 pacientes necessitaram de internação em UTI e foram incluídos no estudo.

A média de idade foi de 72 (± 8) anos, distribuída da seguinte forma: 42,7% (n = 88) de 60-69, 34% (n = 70) de 70-79, 19,4% (n = 40) de 80-89 e 3,9 % (n = 8) com mais de 90 anos. Destes, 54,9% (n = 113) eram mulheres e 45,1% (n = 93) homens. A média de permanência hospitalar foi de 21 dias.

Ocorreram 101 de óbitos (49% da amostra total), distribuídos por faixa etária: 37,5% (n = 33/88) 60-69 anos; 50% (n = 35/70) 70-79; 67,5 % (n = 27/40) 80-89 e 75% (n = 6/8) nas pessoas com idade superior a 90 anos (p = 0,006).

Cento e cinquenta e dois pacientes (73,8%) foram submetidos à ventilação mecânica; 73,9% (n = 65), 68,6% (n = 48), 80% (n = 32) e 87,5% (n = 7), respectivamente nas faixas etárias: 60-69, 70-79, 80-89 e maiores de 90 anos. Noventa e quatro pacientes (61,8%) que necessitaram de ventilação mecânica faleceram (p < 0,001), com uma razão de chances (RC) de 10,8 (IC 95% 4,61-25,68, p < 0,001). Cento e setenta e dois pacientes (83,5%) apresentaram comprometimento pulmonar, conforme representado por faixa etária na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta as variáveis da amostra dos sobreviventes e não sobreviventes de COVID 19 internados na Unidade de Terapia Intensiva. Os biomarcadores associados à ventilação mecânica e óbito estão representados na Figura 1.

Tabela 1 – Comprometimento pulmonar pela Tomografia Computadorizada por faixa etária.

COMPROMETIMENTO PULMONAR				
	FAIXA ETÁRIA			
	60-69 anos	70-79 anos	80-89 anos	Mais de 90 anos
	79 pacientes	57 pacientes	29 pacientes	7 pacientes
< 25%	13,9% (n = 11)	14% (n = 8)	31% (n = 9)	48,9% (n = 3)
25-50%	35,4% (n = 28)	33,3% (n = 19)	13,8% (n = 4)	28,6% (n = 2)
50-75%	38% (n = 30)	42,1% (n = 24)	51,7% (n = 15)	28,6% (n = 2)
> 75%	12,7% (n = 10)	10,5% (n = 6)	3,4% (n = 1)	0%

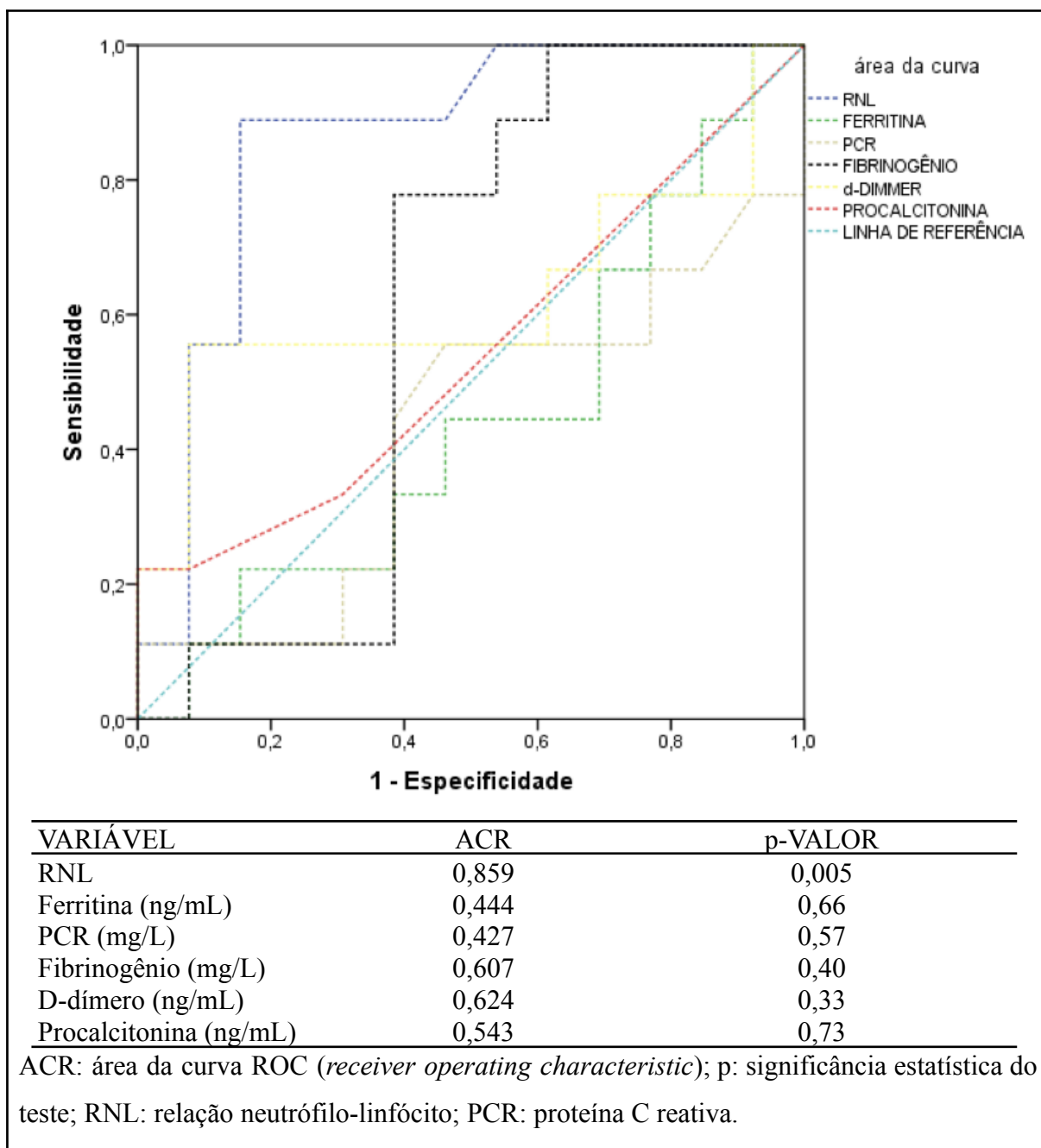
Teste χ^2 p = 0,13

Tabela 2 – Análise de biomarcadores dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes de COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva.

	ÓBITO	(n)	MÉDIA	DP	p-VALOR
Idade*	S	105	70,51	7,67	0,001
	NS	101	74,63	9,21	
Procalcitonina (ng/mL)*	S	18	0,28	0,57	0,01
	NS	21	4,71	7,03	
RNL*	S	105	7,65	5,93	<0,001
	NS	101	13,80	7,47	
Ferritina (ng/mL)+	S	76	2059,45	7081,61	0,45
	NS	49	3018,29	6695,31	
Fibrinogênio (mg/dL)*	S	64	447,81	172,69	0,02
	NS	46	371,54	158,77	
PCR (mg/L)*	S	105	149,42	78,79	<0,001
	NS	99	200,40	92,44	
D-dímero (ng/mL)+	S	88	8000,56	14393,13	0,04
	NS	64	17273,50	39067,02	

S: sobrevivente; NS: não sobrevivente; n: quantidade de pacientes que realizaram o teste; DP: desvio padrão; p: significância estatística do teste; RNL: relação neutrófilo-linfócito; PCR: proteína C reativa; *teste t de student para amostras independentes;+ teste de Mann-Whitney

Figura 1 - Biomarcadores inflamatórios e pró trombóticos associados à mortalidade em pacientes com COVID-19 em unidade de terapia intensiva



5 DISCUSSÃO

Este estudo, realizado em 206 pacientes idosos com COVID-19 internados em UTI, observou que o principal marcador inflamatório associado à mortalidade foi a RNL ($p=0,005$).

A procalcitonina, o D-dímero e a PCR apresentaram níveis séricos elevados, e o fibrinogênio, elevado porém menores, nos não sobreviventes na análise bivariada, respectivamente, como também apresentaram significância estatística quando relacionados a desfechos fatais e risco de complicações em pacientes portadores de COVID-19 internados em UTI, conforme demonstrado na Tabela 2. Os marcadores D-dímero e a PCR apresentaram correlações com o desenvolvimento de prognóstico desfavorável, o que possibilitou a intervenção médica precoce, melhorando o prognóstico de doença e seus desfechos.⁹

A PCR é um tipo de proteína produzida pelo fígado, que tem atuação como marcador precoce de infecção e de inflamação.¹⁰ Apresenta uma concentração sanguínea inferior a 10 mg/L. No entanto, pode aumentar expressivamente no período de 6 a 8 horas e apresentar um pico mais alto em 48 horas desde o início da doença.¹¹ Os níveis elevados de PCR podem ser associados a uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias em pacientes graves com COVID-19. Observou-se que pacientes que morreram de COVID-19 apresentaram níveis cerca de 10 vezes maiores de PCR do que os pacientes recuperados, podendo comparar a mediana entre os grupos (100 vs. 9,60 mg/L).¹²

O dímero D, um produto de degradação do fibrinogênio, a hiperinflamação e a lesão induzida pela hipóxia causada pela infecção por Sars-CoV-2 podem causar a disfunção das células endoteliais e estimular a trombose e a elevação do D-dímero.¹³ Uma meta-análise publicada recentemente demonstrou que os níveis séricos de proteína C reativa, interleucina-6 e D-dímero apresentaram elevação significativa em não sobreviventes em comparação com sobreviventes.⁴

O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada pelo tecido hepático. Quando ocorre lesão tecidual e danos vasculares, o fibrinogênio é convertido em fibrina por ação da trombina e, consequentemente, coágulos sanguíneos são formados. Tang et al. relataram que a diminuição da concentração de fibrinogênio e o aumento da protrombina e do D-dímero estão associados a maiores eventos de coagulação intravascular disseminada entre pacientes graves do COVID-19.¹²

A procalcitonina é um precursor da glicoproteína da calcitonina e está tipicamente presente em quantidades muito baixas ou indetectáveis no soro.¹² A elevação da procalcitonina pode ser usada para diferenciar infecções bacterianas de infecções virais, uma vez que a

procalcitonina aumenta em resposta a infecções bacterianas e geralmente permanece em baixas titulações quando em infecções virais.¹² Portanto, quando o biomarcador procalcitonina apresenta-se elevado em casos graves de COVID-19, há um indicativo da presença de uma infecção bacteriana concomitante.¹⁰

Tais evidências podem tornar a procalcitonina ainda mais indicativa de pacientes que tendem a evoluir para casos graves de COVID-19.¹³ Corroborando a ideia, uma meta-análise de 16 estudos identificou procalcitonina elevada em pacientes com COVID-19 grave e letal.¹⁵

A relação neutrófilo-linfócito (RNL) ocupou maior área da curva ROC (ACR 0,859) nos pacientes que não sobreviveram à COVID-19, o que demonstra maior acurácia desse marcador em relação aos demais marcadores analisados.

A contagem elevada de leucócitos ocorre em razão do aumento de neutrófilos acompanhado por uma diminuição nas contagens de linfócitos, monócitos, células dendríticas e eosinófilos no sangue periférico. Assim, tais alterações levam ao aumento dos valores da razão neutrófilo-linfócito (RNL) e dos valores diminuídos da razão linfócito-leucócitos (RLL), um marcador bem conhecido de inflamação sistêmica e infecção.¹⁶

Portanto a RNL e a RLL podem ser consideradas como indicadores preditivos e de monitoramento para formas graves e desfechos fatais de pacientes complicados pela COVID-19.¹⁷

Estudo italiano apresentou a RNL como um preditor independente de risco de mortalidade em pacientes idosos internados em UTI.¹⁸

6 CONCLUSÃO

O trabalho em questão permitiu expor anormalidades no que tange as concentrações dos biomarcadores inflamatórios. Quando analisados isoladamente, tais exames têm a propriedade de sinalizar desordens atreladas aos seus respectivos fenômenos fisiopatológicos, podendo haver interferência pelas condições de base de cada paciente. Porém, quando avaliadas em conjunto e associadas às condições clínicas de cada indivíduo, obtém-se informações valiosas no que tange o prognóstico e chances de sobrevida, auxiliando, assim, na tomada de decisão terapêutica e coordenação de cuidados individualizados.

Diante disso, observou-se que a mortalidade foi maior em pacientes com idade superior a 80 anos, principalmente naqueles submetidos à ventilação mecânica durante a internação. Outrossim, dentre os biomarcadores inflamatórios, a RNL apresentou-se como um bom biomarcador de prognóstico, de melhor acurácia dentre os disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 24;382(8).
2. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Jan 1;9(1):582–5.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
4. Suri A, Singh NK, Perumal V. Association of inflammatory biomarker abnormalities with mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Bulletin of the National Research Centre* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 25];46(1):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35261542/>
5. Wanhella KJ, Fernandez-Patron C. Biomarkers of ageing and frailty may predict COVID-19 severity. *Ageing Research Reviews* [Internet]. 2022 Jan 1;73:101513. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721002609>
6. Lynch SM, Guo G, Gibson DS, Bjourson AJ, Rai TS. Role of Senescence and Aging in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease. *Cells*. 2021 Nov 30;10(12):3367.
7. Keilich SR, Bartley JM, Haynes L. Diminished immune responses with aging predispose older adults to common and uncommon influenza complications. *Cellular Immunology*. 2019 Nov;345:103992.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Apr;18(4):844–7.
9. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2022 Jul 14;0(0).
10. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology* [Internet]. 2005 Nov [cited 2019 Mar

- 1];117(2):104–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661605002809>
11. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991;23(2):118–24.
 12. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 23;
 13. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* [Internet]. 2020 Jun 1;18(6):1324–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306492/>
 14. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Mar 27;18(5).
 15. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020 Jan;14:175346662093717.
 16. Bm H, Mhs de O, S B, M P, G L. Hematologic, Biochemical and Immune Biomarker Abnormalities Associated With Severe Illness and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis [Internet]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286245/>
 17. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*. 2020;
 18. Matteo Regolo, Vaccaro M, Sorce A, Benedetta Stancanelli, Colaci M, Natoli G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Is a Promising Predictor of Mortality and Admission to Intensive Care Unit of COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Apr 16;11(8):2235–5.

ANEXOS

ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO EM REVISTA

<https://doi.org/10.53886/gga.e0220038>

ARTIGO ORIGINAL

Geriatrics, Gerontology and Aging

Associação entre biomarcadores inflamatórios e da coagulação com mortalidade em pacientes com 60 anos de idade ou mais hospitalizados com COVID-19

Association of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in patients aged 60 years or older and hospitalized with COVID-19

Júlia Almenara Ribeiro Vieira^{a,b}  , Rafael Silva da Costa^{a,b} , Julia Magalhães Monteiro^a ,
Júlia Andrade Rodrigues Alves^a , Caroline Maffei Spinassé^a , Caroline Tessinari Pupim^{a,b} ,
Alessandra Tieppo^{a,b} , Renato Lirio Morelato^{a,b} 

^aEscola Superior de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Vitória (ES), Brasil.
^bHospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Vitória (ES), Brasil.

Dados para correspondência

Renato Lirio Morelato – Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 – Vila Rubim – CEP: 29025-023 – Vitória (ES), Brazil.
E-mail: renato.morelato@emescam.br

Recebido em: 19/06/2022

Aceito em: 14/11/2022

Editor Associado Responsável: Roberto Alves Lourenço

How to cite this article: Vieira JAR, Costa RS, Monteiro JM, Alves JAR, Spinassé CM, Pupim CT et al. Association of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in patients aged 60 years or older and hospitalized with COVID-19. *Geriatr Gerontol Aging*. 2022;16:e0220038. <https://doi.org/10.53886/gga.e0220038>

Resumo

Objetivos: Analisar associação de biomarcadores inflamatórios e da coagulação com mortalidade em pacientes geriátricos com COVID-19. **Metodologia:** Estudo do tipo coorte retrospectiva de 206 pacientes com 60 anos de idade ou mais internados em unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19. As variáveis analisadas foram idade, sexo, tempo de permanência hospitalar e biomarcadores inflamatórios, sendo esses proteína C reativa (PCR), relação neutrófilo-linfócitos (RNL), procalcitonina, fibrinogênio, ferritina e D-dímero. Empregou-se a curva ROC, com análise da área sob a curva (ACR), para avaliar a acurácia dos biomarcadores associados à mortalidade nos pacientes com COVID-19. **Resultados:** A média de idade foi de 72 (± 8) anos. Ocorreram 101 óbitos (49,02% da amostra total), significativamente mais frequente ($p = 0,006$) nas faixas etárias mais elevadas, distribuídos por faixa etária: 37,50% (60 – 69 anos); 50% (70 – 79 anos); 67,50% (80 – 89 anos); e 75% (nos maiores de 90 anos). A mortalidade foi associada a aumento dos níveis séricos dos biomarcadores procalcitonina, relação neutrófilos-linfócitos (RNL), proteína C reativa (PCR) e D-dímero, bem como diminuição dos níveis de fibrinogênio. A RNL ocupou a maior área sob a curva ROC (ACR 0,859) nesse grupo. **Conclusões:** Neste estudo, os biomarcadores inflamatórios RNL, procalcitonina, PCR e D-dímero foram associados com mortalidade em pacientes idosos portadores de COVID-19 internados em UTI, e a RNL foi a que apresentou a melhor acurácia.

Palavras-chave: COVID-19; biomarcadores; mortalidade; pessoa idosa.

Abstract

Objectives: To analyze the association of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in geriatric patients with COVID-19. **Methods:** This is a retrospective cohort study of 206 patients aged 60 years or older who were hospitalized with COVID-19 at an intensive care unit. The analyzed variables were age, sex, length of hospital stay, and inflammatory biomarkers (C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, procalcitonin, fibrinogen, ferritin, and d-dimer). We constructed a receiver operating characteristic curve and analyzed the area under the curve to evaluate the accuracy of biomarkers associated with mortality in patients with COVID-19. **Results:** Mean age was 72 (± 8) years. There were 101 deaths (49% of the total sample), which were significantly more frequent ($p = 0.006$) in the older age groups and were distributed as follows: 37.50% (60 – 69 years old); 50% (70 – 79 years old); 67.50% (80 – 89 years old); and 75% (over 90 years old). Mortality was associated with increased serum levels of procalcitonin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and d-dimer, and decreased fibrinogen levels. Neutrophil-to-lymphocyte ratio occupied the largest area under the receiver operating characteristic curve (area under the curve 0.859) in this group. **Conclusions:** In this study, inflammatory biomarkers neutrophil-to-lymphocyte ratio, procalcitonin, C-reactive protein, and d-dimer were associated with mortality in older patients with COVID-19 hospitalized at an intensive care unit, and neutrophil-to-lymphocyte ratio presented the best accuracy.

Keywords: COVID-19; biomarkers; mortality; aged.



Este artigo é publicado em Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Attribution, que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

ANEXO B - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES IDOSOS INTERNADOS COM COVID-19:
ASSOCIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO E DESFECHOS CLÍNICOS

Pesquisador: Renato Lirio Morelato

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 43059221.2.0000.5065

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.561.123

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, retrospectivo, de pacientes idosos internados em enfermaria e UTI destinados à pacientes com COVID-19 no hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – ES.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os autores

Objetivo Primário:

a. AVALIAR A ASSOCIAÇÃO DE LRA EM PACIENTES IDOSOS (> 60 ANOS) COM COVID-19 COM:

a.1- Comorbidades.

a.2- Resposta inflamatória.

a. 3- Fatores pró-trombóticos.

a. 4- Permanência hospitalar.

a. 6 – Necessidade de tratamento renal substitutivo.

a. 7- Necessidade de UTI.

a. 8- Necessidade de ventilação assistida.

a.9 - Óbitos.

b. ANALISAR A FREQUÊNCIA DE LRA EM PACIENTES IDOSOS (> 60 ANOS) COM COVID-19
INTERNADOS EM ENFERMIARIAS DE CLÍNICA

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 4.561.123

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um estudo retrospectivo, tipo caso-controle, com dados secundários de indivíduos internados com infecção pelo vírus SARS-CoV2

em um único hospital, os riscos que a envolvem serão mínimos, tanto de caráter individual, colhidos do software MV soul, que conta com medidas e

regras da LGPD, não havendo quebra da privacidade individual dos participantes da pesquisa, identificados apenas pelo número do prontuário,

sexo e idade por parte dos pesquisadores treinados previamente pelo autor do projeto, como os de caráter coletivo; entretanto, serão (minimizados

pelo melhor conhecimento das complicações ocasionados pela infecção pela COVID 19), com proposta de melhoria na condução de manejo clínico

dos vitimados pela pandemia em nossa comunidade. Será garantido a confidencialidade e privacidade de todos os participantes da pesquisa durante a colheita de dados e na publicação em revistas científicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto relevante para a clínica considerando aspectos relacionados a pandemia pelo covid19 e suas complicações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados.

TCLE com pedido de dispensa.

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;

- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 4.561.123

- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1697757.pdf	25/02/2021 20:27:38		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	proj_lra.pdf	25/02/2021 20:27:21	Renato Lirio Morelato	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	An_covid.pdf	10/02/2021 15:04:08	Renato Lirio Morelato	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	08/02/2021 20:35:34	Renato Lirio Morelato	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 26 de Fevereiro de 2021

**Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))**

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ANEXO C - CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO
INTERNACIONAL

