



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

LUZIA SOARES DIAS

**PERFIL CLÍNICO E CORRELAÇÕES COM COMORBIDADES E FATORES DE RISCO
EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARS-CoV-2**

FORTALEZA/CE

2024

LUZIA SOARES DIAS

PERFIL CLÍNICO E CORRELAÇÕES COM COMORBIDADES E FATORES DE RISCO EM
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARS-COV-2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Translacional.

Orientadora: Profa. Dra. Nylane Maria Nunes Alencar.

FORTALEZA/CE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- D532f Dias, Luzia Soares.
 Ferfil clínico e correlações com comorbidades e fatores de risco em pacientes diagnosticados com sars-cov-2 / Luzia Soares Dias. – 2024.
 56 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2024.
 Orientação: Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar.
1. Covid-19. 2. Comorbidade. 3. Fatores de risco. I. Título.

CDD 610

LUZIA SOARES DIAS

PERFIL CLÍNICO E CORRELAÇÕES COM COMORBIDADES E FATORES DE RISCO EM
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM SARS-CoV-2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcio Viana Ramos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Pedro Filho Noronha de Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, que me deu a vida e me presenteia todos os dias com a energia da vida, que me dá forças e coragem para conseguir atingir os meus objetivos.

A professora (Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar), pela sua orientação, paciência e dedicação. Todo o apoio que me deu foi imprescindível para a concretização deste projeto.

À minha família por sempre acreditar em mim.

AGRADECIMENTOS

Meu Deus, obrigada pelos teus planos para minha vida, pois são sempre maiores que meus próprios sonhos.

É com muita admiração e enorme respeito que venho mostrar toda minha gratidão a minha orientadora Profa. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar, pela confiança, paciência e todas as suas orientações, e que dia após dia mostra sua dedicação e amor por esta profissão tão essencial na vida de todos nós.

Grata ao Prof. Dr. Márcio Viana Ramos. Não deixarei passar nem mais um dia sem reconhecer que hoje eu não seria o mesmo ser humano se você simplesmente não fosse como é. Obrigada por me exigir mais do que eu acreditava que seria capaz de realizar.

As minhas filhas, Maria Eduarda Soares e Esther Soares, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Agradeço a minha mãe, Maria Lucia, heroína que me deu apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Aos membros da banca examinadora, pela gentileza de participar e contribuir com minha Dissertação.

À Universidade Federal do Ceará localizada em Fortaleza, pela oportunidade de realizar este curso de mestrado.

RESUMO

Perfil clínico e correlações com comorbidades e fatores de risco em pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2. Luzia Soares Dias. Orientadora: Nylane Maria Nunes de Alencar. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2024.

Com o objetivo de contribuir para o entendimento das consequências provocadas pela síndrome respiratória aguda grave, em pacientes com diferentes comorbidades ou fatores de risco, associados, este estudo mostrou o desfecho da infecção em uma amostra de 441 pacientes procedentes do Hospital São José (Fortaleza-Ceará). As análises e os dados apresentados foram dependentes das informações prestadas nos prontuários dos pacientes incluídos, os quais foram tomados aleatoriamente, na base de dados, desde que cumprissem os critérios de inclusão e período de internação definidos no estudo. A pesquisa foi autorizada pelo comitê de ética humano e se caracterizou como estudo retrospectivo. Foram reveladas correlações do desfecho com obesidade, asma, hipertensão e diabetes, assim como fatores de risco, tais como alcoolismo, imunossupressão (HIV) e tabagismo. Não houve correlações de desfecho entre mortalidade e obesidade, hipertensão ou diabetes. Entretanto, uma correlação positiva de mortalidade com a condição asmática foi observada. Dentre os fatores de risco, a mortalidade por COVID-19 não se correlacionou com alcoolismo. A ausência de pacientes HIV-positivos na amostra não permitiu avaliação do parâmetro. Entretanto, foi observada uma correlação inversa entre a mortalidade por COVID-19 e pacientes com histórico de prática fumante. Em uma nova e independente avaliação desta correlação, incluindo 100 pacientes adicionais (50 fumantes e 50 não fumantes), o resultado confirmou uma correlação negativa entre a prática do tabagismo e a mortalidade por COVID-19. Em seguida, ferramentas de bioinformática foram usadas para prospectar epítomos na proteína da capa do vírus do mosaico do tabaco (TMV-CP) que poderiam induzir a produção anticorpos contra SARS-CoV-2. A análise de bioinformática previu a presença de epítomos no TMV-CP, sugerindo a possível produção de anticorpos anti-TMV-CP, por linfócitos B, em pacientes fumantes. Os anticorpos TMV-CP, potencialmente presentes em fumantes, poderiam atuar como um agente pró-imune contra o SARS-CoV-2 numa fase mais precoce pós-infecção. Esta hipótese deverá ser abordada em novos estudos. Esses dados são úteis para estudos futuros que avaliem a COVID-19 em fumantes.

Palavras-Chaves: covid-19, comorbidade, fatores de risco.

ABSTRACT

Clinical profile and correlations with comorbidities and risk factors in patients diagnosed with SARS-CoV-2. Luzia Soares Dias. Advisor: Nylane Maria Nunes de Alencar. Master's Thesis. Graduate Program in Translational Medicine. Center for Research and Development of Medicines, Faculty of Medicine, UFC. Fortaleza, 2024.

With the objective of contributing to the understanding of the consequences caused by severe acute respiratory syndrome in patients with different comorbidities or associated risk factors, this study showed the outcome of the infection in a sample of 441 patients from the Hospital São José (Fortaleza-Ceará). The analyses and data presented were dependent on the information provided in the medical records of the included patients, which were randomly taken from the database, as long as they met the inclusion criteria and length of hospital stay defined in the study. The research was authorized by the human ethics committee and was characterized as a retrospective study. Correlations of the outcome with obesity, asthma, hypertension, and diabetes, as well as risk factors such as alcoholism, immunosuppression (HIV), and smoking, were revealed. There were no outcome correlations between mortality and obesity, hypertension, or diabetes. However, a positive correlation between mortality and asthma was observed. Among the risk factors, mortality from COVID-19 was not correlated with alcoholism. The absence of HIV-positive patients in the sample did not allow the evaluation of the parameter. However, an inverse correlation was observed between mortality from COVID-19 and patients with a history of smoking. In a new and independent evaluation of this correlation, including 100 additional patients (50 smokers and 50 nonsmokers), the result confirmed a negative correlation between smoking and COVID-19 mortality. Next, bioinformatics tools were used to prospect epitopes in the tobacco mosaic virus coat protein (TMV-CP) that could induce the production of antibodies against SARS-CoV-2. Bioinformatics analysis predicted the presence of epitopes in TMV-CP, suggesting the possible production of anti-TMV-CP antibodies by B lymphocytes in smoking patients. TMV-CP antibodies, potentially present in smokers, could act as a proimmune agent against SARS-CoV-2 at an earlier post-infection stage. This hypothesis should be addressed in further studies. These data are useful for future studies evaluating COVID-19 in smokers.

Keywords: covid-19, comorbidity, risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ciclo de replicação do SARS-CoV-2	20
Figura 2 – Figura esquemática do vírus	21
Figura 3 – Perfil de mortes por COVID-19 no Estado do Ceará nos doze meses entre abril de 2020 e abril de 2021	27
Figura 4 – Esquema mostrando os epítomos (E) previstos no TMV-CP. (A) epítopo previsto com ElliPro, (B) Epitopia e (C) DiscoTope. A letra E significa os epítomos encontrados pelos sevidores	43
Figura 5 – Peptídeos previstos (E) do TMV-CP que potencialmente interagem com o MHC. (A) MHC classe I e (B) MHC classe II. A letra E significa os peptídeos que podem (B) interagir com o MHC	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Correlações dos níveis sanguíneos de proteína C reativa e desfecho.....	32
Tabela 2 – Correlações entre desfecho e sexo.....	33
Tabela 3 – Correlações entre desfecho e idade.....	34
Tabela 4 – Correlações entre desfecho e asma.....	34
Tabela 5 – Correlações entre desfecho e hipertensão.....	35
Tabela 6 – Correlações entre desfecho e obesidade.....	35
Tabela 7 – Correlações entre desfecho e diabetes.....	36
Tabela 8 – Correlações entre desfecho e alcoolismo.....	37
Tabela 9 – Correlações entre desfecho e HIV.....	38
Tabela 10 – Correlações entre desfecho e tabagismo.....	39
Tabela 11 – Avaliação de pacientes infectados por COVID-19 associado ao tabagismo.....	40
Tabela 12 – Regiões de proteína de revest. de TMV identif. em Silico como epítomos puntativos.....	42

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Cenário pós-pandemia da COVID-19 no Brasil e no Mundo	14
1.2 O problema a ser pesquisado	15
1.3 O Hospital São José de doenças infectocontagiosas	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Diagnóstico da SARS-CoV-2	17
2.2 O vírus da COVID-19 que provoca SARS-CoV-2	19
2.3 Aspectos da fisiopatologia do processo infeccioso	20
2.4 A realidade da COVID-19 no Brasil	22
3 OBJETIVOS DA PESQUISA	23
3.1 Objetivo Geral	23
3.2 Objetivos Específicos	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 Aspectos legais	24
4.2 Considerações éticas	25
4.3 Origem dos dados amostrais	25
4.4 Banco de dados	25
4.5 Tipo de estudo	26
4.6 Definição de Caso	26
4.7 Tamanho amostral	26
4.8 Critérios de inclusão	27
4.9 Critérios de exclusão	27
4.1.2 Caracterização amostral	27
4.1.3 Varáveis investigadas	27
4.1.4 Desfecho principal	29
4.1.5 Estratégia de coleta de dados	29
4.1.6 Estratégia de análise de dados	29
4.1.7 Análise estatística	30
5 RESULTADOS	30
6 CONCLUSÃO	47
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8 ANEXOS	52

1 INTRODUÇÃO

Janeiro de 2021, mais de um ano que o mundo inteiro, enfrentava uma pandemia de dimensões catastróficas para a humanidade. Desde os primeiros casos, ocorridos em uma localidade na China, no final de 2019, a infecção desencadeada pelo vírus indutor da Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS-CoV-2) se espalhou de modo acelerado, sem que houvesse tempo, ao menos, para construir barreiras para combater sua disseminação.

A doença progrediu rapidamente e se mostrou como uma combinação de características clínicas atípicas, envolvendo difícil diagnóstico. Sem histórico algum de dados precedentes, a ausência de abordagens consensuais, para o atendimento de pacientes que desenvolveram as formas graves da doença, foram circunstâncias que contribuíram para o óbito, em muitos casos.

Concomitante os devastadores números de mortes, ao longo da pandemia, já em 2020, os estudos da estrutura do vírus, do seu material genético e de suas proteínas, foram rapidamente cumpridos, face a disponibilidade de tecnologias disponíveis, permitindo um rápido entendimento dos aspectos fundamentais do agente infeccioso (Yao et al., 2020; Islam; Iqbal, 2020).

A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na invasão do vírus, em células saudáveis, permitiu identificar a molécula do vírus que poderia ser o alvo para o desenvolvimento de vacinas. O tempo tem mostrado o sucesso destas estratégias, mesmo que as vacinas tenham sido produzidas e aplicadas ainda em fase de desenvolvimento experimental. Este fato, justificado pela urgência, desencadeou, mundialmente, uma rejeição, sem precedentes às vacinas, fomentada pela desinformação disseminada nas redes sociais, ainda com mais eficiência do que a própria eficácia letal observada pela ação viral.

Passados quase 16 meses desde os relatos dos primeiros casos, as estratégias de diagnóstico laboratorial de elevada precisão revelaram que uma das características do vírus era a sua elevada capacidade de transmissão e sucesso de infecção. Com quase um quarto de bilhão de pessoas infectadas em todo o mundo, naquele momento.

Algumas pessoas são mais resistentes a infecção e se apresentam com sintomas leves ou assintomáticas. O posterior surgimento de variantes do vírus, não apenas complicou os diagnósticos como ampliou a desconfiança sobre a eficácia das vacinas, em desenvolvimento.

Toda a cadeia da área de saúde hospitalar ainda tentava avaliar os casos de infecção que necessitavam internação hospitalar, na tentativa de traçar um perfil clínico mínimo das pessoas que desenvolveram as formas graves da doença. Há duas situações consensuais que acometem todas as formas graves da doença. Estas só foram identificadas a partir do crescimento do número de internações e óbitos.

Uma corresponde a um processo inflamatório agudo, o qual foi chamado de “cascata de citocinas” (Liu et al., 2020) que compromete a função pulmonar, alvo majoritário da infecção do vírus. Assim, os acometidos sentem dificuldade de respirar e o progresso do quadro clínico tem desfecho em óbito ou recuperação (longa-mais de 30 dias ou moderada até 15 dias), sem que haja um padrão a ser relatado.

Portanto, a despeito do desenvolvimento de vacinas, há um imenso déficit de entendimento sobre o perfil clínico das pessoas que morrem ou se recuperam após serem acometidas por saturação de oxigênio deficitária. A correlação destes desfechos com comorbidades tais como obesidade tem sido proposto, mas não há dados científicos suficientes que consolidem esta hipótese.

Outras comorbidades como diabetes, asma, cardiopatia, hipertensão, ou quaisquer outras adversidades como fatores de risco tais como o tabagismo ou alcoolismo, imunossupressão (ex. HIV, transplantados) também não foram confirmadas como eventos complicadores das respostas das pessoas infectadas. Estudos desta natureza passaram a surgir mais recentemente na literatura, já na fase final da pandemia.

Também outras particularidades têm demonstrado estar potencialmente correlacionadas com a doença, como, por exemplo, a idade ou carência de vitamina D (Biesalsky, 2021; Nascimento et al., 2020). Uma infinidade de suspeições a espera de estudos ancorados no rigor científico e na amostragem de dados disponíveis.

Surgiram na China alguns tratamentos que podem atuar especificamente contra a infecção de SARS-CoV-2. Porém ainda não está sendo utilizado no Brasil.

Com base nas características patológicas e nas diferentes fases clínicas da COVID-19, particularmente em pacientes com sintomas moderados a graves, as classes de drogas utilizadas foram agentes antivirais, inibidores da inflamação /drogas anti-reumáticas, heparinas de baixo peso molecular, plasma e imunoglobulinas hiperimunes. Durante o longo período de emergência do surto de COVID-19, os pesquisadores clínicos seguiram testando uma variedade de tratamentos, muitos dos quais guiados por hipóteses não comprovadas (Stasi et al., 2020).

Somente o avanço da pesquisa experimental continuada, conjugada com a avaliação adequada e minuciosa dos dados hospitalares, coletados em todo o mundo, poderão fornecer subsídios positivos para todos estes, e outros, questionamentos pendentes.

Este foi o principal fundamento e motivação para este projeto, concebido e iniciado no auge da pandemia e consolidado em 2024. Realizar um estudo preliminar dos casos de SARS-CoV-2, em uma amostragem definida, na tentativa de encontrar correlações entre o perfil clínico do paciente com possíveis comorbidades associadas a ele, fatores de risco ou outras ocorrências identificadas, no curso das análises dos dados (ex: tabagismo, alcoolismo) com o desfecho (alta ou óbito) após internamento e necessidade de auxílio respiratório com uso de oxigênio.

Para subsidiar a pertinência desta pesquisa, seguem abaixo dois exemplos claros de trabalhos publicados que se valeram, da mesma argumentação apresentada aqui.

JOURNAL
OF MEDICAL
MICROBIOLOGY

RESEARCH ARTICLE

Khan et al., *Journal of Medical Microbiology* 2020;69:1114–1123
DOI 10.1099/jmm.0.001231



Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study

Maria Khan^{1,*}, Haris Khan², Shehriyar Khan³ and Maimoona Nawaz⁴

Acta Pharmacologica Sinica

www.nature.com/aps



ARTICLE

Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China

Xue-qing Liu^{1,2}, Shan Xue^{1,2}, Jia-bo Xu^{1,2}, Heng Ge^{2,3}, Qing Mao^{2,4}, Xin-hui Xu^{2,5} and Han-dong Jiang^{1,2}

1.1 Cenário pós-pandemia da COVID-19 no Brasil e no Mundo

Com o advento da disponibilização de várias vacinas experimentais, ainda que algumas pessoas fossem anti-vacinação, à medida que a imunização se ampliou, ao redor do mundo, o número de mortes e internações foram reduzidos progressivamente ao longo do ano de 2022. Este fato permitiu que a OMS declarasse o fim da pandemia em meados do ano de 2023. É importante esclarecer que o vírus continua a circular e causar infecções e óbitos. Entretanto, a imunização fornece anticorpos para a resposta imunoogica, que reduz a progressão para os estágios agudos e graves observados inicialmente na doença (Brasil, 2021).

Ainda em 2023, a OMS relata dados de até 4 mil casos de infecções diárias, anotadas em todo o mundo. No Brasil, no final do ano de 2023 (novembro/dezembro) o número de casos de infecção por COVID-19 voltou a aumentar, de acordo com testes de triagem. Entretanto, não houve comprometimento por aumento de internações e mortes, não foram relatadas (Brasil, 2021).

1.2 O problema a ser pesquisado

Os desdobramentos da pandemia, causada pelo coronavírus, são incalculáveis. As consequências socioeconômicas são de dimensões mundiais. Além do fato de que a pandemia se encontrava, em abril de 2020, em pleno curso de desenvolvimento e expansão, sem vacinação disponível. Potencializada por uma combinação de mutações bem sucedidas do vírus e taxa de transmissão elevadíssima, sua propagação permaneceu fora de controle e ainda ameaçava a redução de eficácia das vacinas experimentais em uso naquele momento (Brasil, 2021).

No Brasil, em particular, a má sucedida condução de ações promovidas pelo Estado brasileiro à época e a limitada obediência da população, às propostas de isolamento social rígido, amplificaram os maus prognósticos para as regiões brasileiras com elevada densidade demográfica.

No contexto da pesquisa científica, dos protocolos e procedimentos, atualmente seguidos nos sistemas de saúde, e a despeito do desenvolvimento e disponibilidade de várias vacinas, há um amplo espectro de desconhecimento sobre o impacto da COVID-19 em caráter individual. Esta obscuridade envolve ainda as possíveis sequelas remanescentes, na saúde daqueles que sobrevivem a doença, quer sejam estas de caráter transitória ou permanente.

Assim, toda a cadeia de investigação científica, no âmbito da saúde, encontra-se, ainda defasada, no que se refere ao conhecimento do perfil das pessoas infectadas, assim como sobre o percurso patofisiológico daquelas que passam por internamento hospitalar, com ou sem êxito final (Stasi et al., 2020).

Por fim, como ainda não há informações consolidadas sobre a saúde daquelas pessoas que têm êxito na recuperação, no período subsequente à alta hospitalar, é evidente e ainda urgente que todas essas lacunas sejam seriamente abordadas. Há, por exemplo, dados rudimentares que apontam para um grande aumento do número de problemas cardíacos e casos de acidente vascular cerebral, sucedidos após o período crítico da pandemia e que ainda persistem, fato que tem alimentado as redes sociais com a infundada hipótese que estes eventos estariam associados às vacinas e não a circunstâncias provocadas pela previa infecção (e/ou reinfecção do vírus), (Liu et al., 2020).

Quais são as características, apresentação clínica e desfecho de pacientes internados por COVID-19 com ou sem comorbidades, com ou sem fatores de risco associados, num Hospital de referência no Ceará? Seria possível estabelecer correlações entre desfecho e comorbidades/fatores de risco ou outros dados clínicos disponíveis?

Pragmaticamente, o problema a ser abordado neste projeto foi investigar, dentro de uma amostragem, acessada, por período de internações, de pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, correlações entre o perfil dos pacientes internados e o desfecho de cada um quanto ao êxito de cura ou óbito. Para tal, o banco de dados do Hospital, do qual se disponibiliza os prontuários detalhados de cada paciente, foi acessado para a coleta de dados.

Dados primários, os quais são periféricos ao mérito da pesquisa, tais como gênero e idade foram inclusos. Entretanto, o que se buscou foram as ocorrências de obesidade, diabetes, hipertensão e asma. Quaisquer outras comorbidades não foram consideradas para análise. Não que não fossem valiosas, mas a pesquisa necessitava de uma dimensão definida. Informações que indiquem fatores de risco, aqui elencados como tabagismo, alcoolismo ou Imunossupressão por HIV, serão igualmente avaliadas.

Outras informações que estejam documentadas nos prontuários, tais como necessidade de ventilação, procedimento de intubação, tempo de necessidade, etc. serão suporte para interpretação. Todos os dados serão cruzados e avaliados estatisticamente visando correlações com o desfecho. Portanto a questão é se é possível encontrar correlações clínicas dos pacientes com suas performances diante da doença e período de internamento.

1.3 O Hospital São José de doenças infectocontagiosas

O Hospital São José, fundado há 50 anos, é referência estadual em tratamento de doenças infectocontagiosas. Atua como Hospital escola. Atende pacientes de todo Estado do Ceará, regulados ou demanda emergencial pelo SUS. Possui 126 leitos, duas UTI'S com 28 leitos no total, ambulatório, emergência, farmácias, centro cirúrgico, refeitório e rouparia. Esta configuração sofreu modificações transitórias para atender a demanda de pacientes com COVID-19.

O Hospital possui seis unidades de Enfermagem que usualmente separam/classificam internados por características das enfermidades transmissíveis. Desde o início da pandemia, entretanto, uma unidade para COVID-19 foi criada e nos picos de internamentos, um ambiente externo ao Hospital foi montado, criando uma unidade de Enfermagem suplementar exclusiva para atendimento de COVID-19 com vinte leitos adicionais e ambiente para coleta de material para exames de diagnóstico.

Historicamente o hospital realiza atendimentos especializados em pacientes portadores de HIV, meningites, bacteriana e viral, herpes zoster, leishmaniose cutânea e visceral, varicela Zoster e agora com covid-19.

O Sistema eletrônico de prontuários do Hospital Possui um banco de dados com inúmeras informações em prontuários eletrônicos de pacientes internados, incluindo altas, óbitos e transferências. Equipe médica é especialista em infectologia.

O Banco de dados sobre internações associadas ao COVID-19, disponível no Hospital São José, é potencialmente o maior do Estado do Ceará. "O Hospital - Hospital São José." Hospital São José, 4 June 2024, www.hsj.ce.gov.br/o-hospital. Accessed 7 Aug. 2024.

2 REVISÃO DA LITERATURA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com COVID-19 podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos (poucos sintomas). Em aproximadamente 20% dos casos detectados, os infectados requerem atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória significativa (Silva et al., 2021). Deste contingente, aproximadamente 5% evoluem para casos graves e podem necessitar de suporte ventilatório. A insuficiência respiratória, caracterizada pela baixa saturação de oxigênio, é resultada por um estado de inflamação pulmonar agudo (Silva et al., 2021).

Uma das principais adversidades ao controle da disseminação da doença é exatamente a extraordinária capacidade e sucesso de transmissão que o vírus SARS-CoV-2 possui. O vírus que causa a COVID-19 é transmitido principalmente por meio de gotículas geradas quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou exala, inclusive enquanto fala. Essas gotículas são rapidamente depositadas em pisos ou superfícies.

Passado mais de um ano de pandemia e estando o Estado do Ceará totalmente imerso na problemática, nenhuma, de todas as tratativas do poder executivo nacional ou estadual foi capaz de frear a transmissão do vírus ou estabilizar o número de internações. As estatísticas que atualizadas, em 10 de abril de 2021, epicentro temporal da pandemia, contabilizaram 580 mil casos e 15.268 óbitos registrados (Brasil, 2021).

Embora o número de infecções diagnosticadas, assim como o contingente de internações tenha sido imenso, não há ainda, em curso, pesquisas amplas e análises destes dados que estão disponíveis, com o objetivo de conhecer melhor o perfil socioeconômico ou clínico dos doentes submetidos a internação em cada região geográfica global. Não há entendimento sobre o que pode levar uma pessoa a superar a infecção ou ir a óbito. Entretanto, muitos estudos iniciais e com dados importantes têm sucessivamente alimentado a literatura científica acerca de diferentes aspectos da COVID-19 (Khan et al, 2020; Zeng et al., 2020; Liu et al., 2021).

2.1 Diagnóstico da SARS-CoV-2

No início da pandemia, o diagnóstico após infecção por COVID-19 podia ser realizado a partir de critérios clínicos, laboratoriais e de imagem.

O diagnóstico clínico era realizado pelo médico atendente levando em consideração: sinais e sintomas (Tosse, Febre, Coriza, Dor de garganta, dificuldade para respirar, perda de olfato

(anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrintestinais (náuseas/vômitos/diarreia), cansaço(astenia), diminuição do apetite (hiporexia), dispneia (falta de ar), histórico de contato próximo ou domiciliar nos últimos 14 dias com pessoas infectadas (Brasil, 2021).

O diagnostico laboratorial incluía diferentes estratégias.

- De biologia molecular, (RT-PCR em tempo real) que diagnostica tanto a COVID-19, a Influenza ou a presença de Vírus Sincicial Respiratório (VSR) normalmente até o oitavo dia de início de sintomas.
- Imunológico, que detecta, ou não, a presença de anticorpos em amostras coletadas a partir do oitavo dia de início dos sintomas. Sendo eles:
 - Ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA);
 - Imunocromatografia (teste rápido) para detecção de anticorpos;
 - Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (ECLIA).
- Pesquisa de antígenos: resultado reagente para SARS-CoV-2 pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno.

O diagnóstico pode ser por imagem: O exame mais indicado é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). O uso do meio de contraste endovenoso, em geral, não está indicado, com exceção de situações específicas a serem definidas pelos médicos. É um exame que envolve elevado custo e menor disponibilidade.

A radiografia de tórax também é um método de imagem importante que pode ser usada para avaliar os pulmões e possíveis danos. Até o momento, os achados mais comuns são os descritos abaixo:

Radiografia de tórax:

- Opacidade de espaço aéreo multifocais, de modo similar a outras infecções virais.

Vale a pena ressaltar que os achados da radiografia de tórax são tardios em comparação com a TCAR.

Tomografia de Alta Resolução de tórax:

- Opacidades com atenuação em vidro-fosco periféricas, focais ou multifocais, e bilaterais em 50-75% dos casos.
- Com a progressão da doença, entre 9 e 13 dias, há o aparecimento de lesões com padrão de pavimentação em mosaico e consolidações.

Observa-se também que nos exames pediátricos, as alterações são menos extensas quando comparados aos de adultos. E o desaparecimento das lesões, em geral, é lento, com duração de um mês ou mais.

Foram muitos os caminhos e tentativas integradas para construir os diagnósticos no início e explosão das infecções. Atualmente, em 2023, o kit de detecção de infecção por COVID-19 pode ser seguramente alcançado nas farmácias com testes de imunoreconhecimento que entrega um resultado seguro em quinze minutos (Brasil, 2021).

2.2 SARS-CoV-2 o vírus que provoca a COVID-19

SARS-CoV-2 foi descrito como uma partícula com envelope e RNA, não segmentado e de sentido positivo que está incluído no grupo sarbecovírus, ortho corona virinae subfamília que é amplamente distribuída como agentes infectantes de humanos e outros mamíferos (Huang et al, 2019). Seu diâmetro é de cerca de 125 nm, contendo filamentos de RNA. A partícula tem estrutura em forma de pontas e o conjunto lembra a forma de uma coroa na parte externa da superfície. Nas pesquisas iniciais com COVID-19, muitos estudos demonstraram que os morcegos eram suspeitos como o reservatório principal dos vírus, encontrado em 96,2% de sequenciamentos do genoma idêntico de SARS-CoV-2 com CoV de morcego RaTG13 (Guo Y-R et al. 2019). Depois de muitos estudos em separado, esta hipótese foi considerada como validada.

O vírus possui uma glicoproteína, presente em sua superfície, que utiliza para se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em humanos. Após a ligação, uma protease serínica, TMPRSS2, facilita a entrada do vírus na célula (Matricardi et al., 2020). A estrutura da partícula viral que lembra uma coroa deu origem ao termo corona (coroa em espanhol) e o formato pontiagudo da proteína S, responsável pela ligação da partícula sobre as células alvo, originou o nome Spike o qual deriva do inglês Spik que significa espinho (Ysrafil, 2020). A Figura 1 mostra um desenho esquemático da composição do vírus, assim como a imagem de sua estrutura real e a estrutura molecular da proteína Spike.

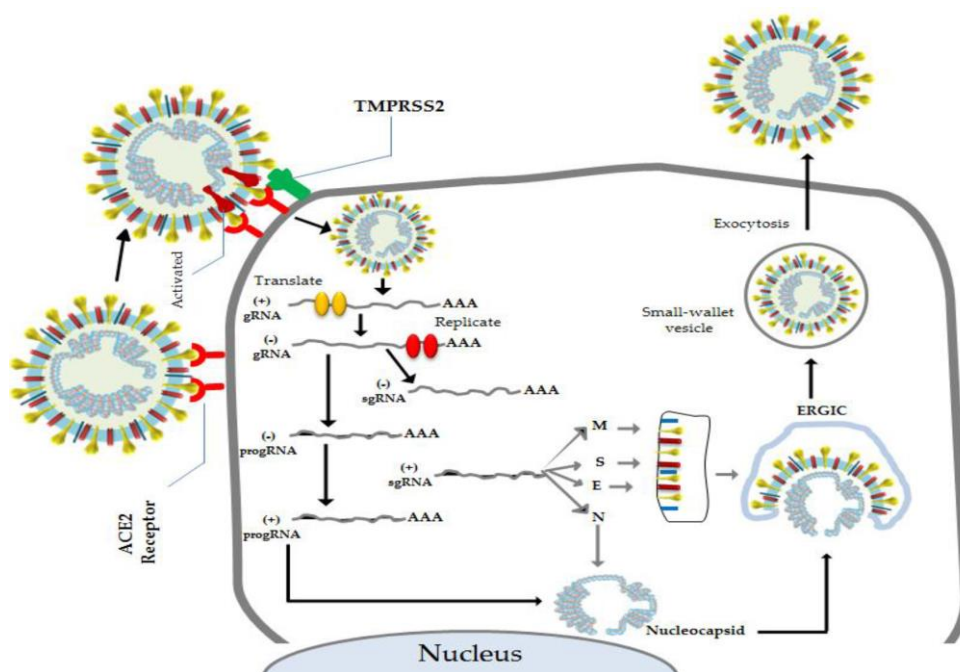
A proteína Spike (espinhosa) tornou-se o alvo de desenvolvimento de todas as vacinas de RNA que hoje estão disponíveis e que foram aplicadas massivamente na população mundial (outras vacinas de vírus atenuado também foram desenvolvidas), ainda que estivessem em fase experimental.

O controle da pandemia alcançado após a vacinação, forneceu amostragem para confirmar a eficácia destas vacinas, ainda que estivessem em desenvolvimento experimental. Entretanto, nem estes fatos consolidados eliminaram, por completo, as associações de problemas derivados da COVID, como se fossem devidos às vacinas.

2.3 Aspectos da fisiopatologia do processo infeccioso

Este vírus pode entrar no corpo humano por meio de seus receptores, ACE2, que são encontrados em células de vários órgãos, como o coração, pulmões, rins e trato gastrointestinal, facilitando assim entrada nas células-alvo (Matricardi et al., 2020).

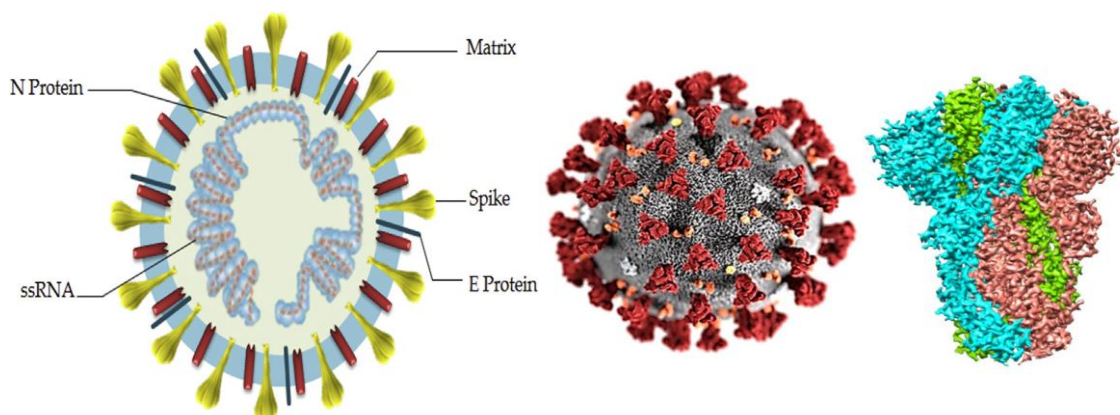
FIGURA 3 – Esquema representativo de etapas sequenciais envolvendo a interação da partícula viral com receptores ACE2 na superfície celular, seguido de invasão citoplasmática e desencadeamento da replicação viral.



O processo de infecção se inicia com a partícula viral entrando na célula hospedeira com a ligação da glicoproteína Spike ao receptor, o ACE2, nas células hospedeiras (como nos pneumócitos do tipo II no pulmões). Esta ligação ocorre no domínio de ligação da proteína Spike dos receptores SARS-CoV-2 e pode ligar-se fortemente a ACE2 humana e ACE2 de morcego. Os processos de entrada e ligação são seguidos pela fusão da membrana viral e da célula hospedeira. Após a fusão ocorrer, uma protease do tipo serínica transmembranar, tipo II (TMPRSS2) que está presente na superfície da célula hospedeira irá retirar o ACE2 e ativar as proteínas Spike, semelhantes a espículas, ligadas ao receptor (Sungnak et al. 2020).

A ativação das proteínas *Spike* leva a mudanças conformacionais e permite que o vírus entre nas células. Ambas as proteínas (TMPRSS2 e ACE2) são os principais determinantes da entrada deste vírus. Com base na pesquisa de (Sungnak et al. 2020) células epiteliais nasais, especificamente células caliciformes secretoras e células ciliadas, exibem o maior expressão de ACE2 em todo o trato respiratório. Além disso, após a entrada, o vírus irá posteriormente lançar seu material genômico no citoplasma e são traduzidos no núcleo, levando a montagem de múltiplas partículas virais novas que serão posteriormente liberadas no sangue (Ysrafil, 2020). O processo segue o curso de qualquer infecção viral, até que o ciclo de infecção se cumpra. Estima-se em quinze dias este período.

FIGURA 2 – (Esquerda): Imagem esquemática do vírus Coronavírus, indutor da síndrome respiratória severa aguda e (centro): uma visão estrutural da partícula viral e (esquerda): da proteína *spike* obtidas pela técnica de criomicroscopia.



Fonte: Imagens de (Ysrafil, 2020) a esquerda, e derivada de criomicroscopia (Neuman et al., 2020), as duas estruturas moleculares (a cápsula viral e a proteína *Spike*).

O curso da infecção, com a multiplicação viral, produz casos assintomáticos, casos sintomáticos com tosse, dor de garganta, perda de olfato ou paladar, ocorrência de febre e dores no corpo. Estes sintomas ocorrem de forma irregular no período da infecção, assim como podem ocorrer combinados ou independentes (Brasil, 2021).

Não há regras esclarecidas. Nos casos em que sintomas graves são incorporados, há inflamação desencadeada por aumento agudo de citocinas pró-inflamatórias e dificuldade de respirar, havendo necessidade de internação e não raramente, suporte adicional de ventilação por oxigênio suplementar. Estes prognósticos muito frequentemente evoluíam para casos críticos, exigindo intubação do paciente (Brasil, 2021). Dentre estes casos se contabilizou o maior número de mortes por COVID-19.

2.4 A realidade da COVID-19 no Brasil

A pandemia de COVID-19 no Brasil teve início em 26 de fevereiro de 2020, após a confirmação de que um homem de 61 anos de São Paulo que retornou da Itália testou positivo para o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Desde então, em 3 de abril de 2021, confirmaram-se 12 910 082 casos, segundo o Ministério da Saúde, causando 328 206 mortes. O número de pessoas recuperadas da doença, naquela data, era de 11 276 628.

Entretanto, estes números se defasavam diariamente. A transmissão comunitária foi confirmada para todo o território nacional. Como é sabido, até o controle da pandemia, por meio de vacinação, o Brasil se tornou um dos líderes dentre os maiores números de mortalidade, alcançando quase 700 mil óbitos em todo o período de pandemia, segundo status determinado pela organização mundial da saúde.

Uma combinação adversa de fatores, tais quais, providências tardias, negação da realidade comprovada, número de testes de diagnósticos insuficientes, combinados com a resistência da população em atender as recomendações sanitárias e distanciamento social, levaram o Brasil a uma condição extremamente difícil.

No contexto pandêmico, o Brasil liderou o número de mortes diárias por COVID-19 no mundo. Na luta desordenada contra a pandemia, a demanda dos infectados levou ao caos todas as unidades de saúde dos grandes centros metropolitanos. O excesso de internações e incapacidade técnica, infra estrutural e de materiais e insumos, necessários aos tratos de medicina e enfermagem, contribuíram para as estatísticas diárias de mortes de pessoas atendidas ou a espera de atendimento adequado.

Independente de todo este cenário, existe um conjunto adicional de adversidades que impacta o prognóstico de pacientes no âmbito do Estado do Ceará. A má nutrição, o desconhecimento de comorbidades existentes e doenças respiratórias, muitas vezes desconhecidas, pelo paciente, sem diagnóstico ou acompanhamento adequado, foram circunstâncias recorrentes observadas em uma parcela significativa de pessoas internadas no Hospital São José de doenças contagiosas. Estes fatores se constituem em adversidades importantes quando se enfrenta uma nova doença, cujas características clínicas ainda não são totalmente conhecidas e o seu curso de agravamento, quando ocorre, é extremamente rápido.

Diante deste contexto, há uma imensa lista de parâmetros a serem pesquisados quanto ao perfil fisiopatológico de cada paciente internado com COVID-19, e sua performance no curso da infecção, tanto quanto é primordial que haja um acompanhamento de cada pessoa que, passando

por um período de internação, tenha tido sucesso na recuperação. Entretanto, não informações de estas providências estejam em curso no Brasil.

Apenas como exemplo de importância, no relato de Zaidi et al (2020) foi informado que muitas doenças virais têm mostrado associação com os grupos sanguíneos ABO. O SARS-CoV-2, sendo um deles, apresentou resultado positivo para associação com o grupo sanguíneo A com um alto número de casos positivos no grupo sanguíneo A. O grupo sanguíneo O, por outro lado, teve uma incidência menor de infecção em comparação com outros grupos. Um novo estudo, mais recente, voltou a avaliar estas correlações entre grupos sanguíneos e susceptibilidade a infecção por corona virus (Zaidi et al., 2020).

A avaliação da literatura mais recente sugeriu que o grupo sanguíneo A pode ser um factor de risco para a infecção por COVID-19 enquanto que o grupo sanguíneo O poderia representar uma condição de maior proteção. Entretanto, os autores reportaram que não é ainda possível determinar uma associação clara de tipos sanguíneos com mortalidade.

Dois estudos em pré-inclusão da China e dos EUA mostraram um padrão semelhante para SARS-CoV-2. Assim, a hipótese de uma ligação entre grupos sanguíneos ABO e SARS-CoV-2 é pertinente. Acredita-se que esta correlação deve ser explorada para uma melhor compreensão da fisiopatologia de COVID-19, bem como para a segurança dos ensaios clínicos de terapia com plasma convalescente.

Assim, se justifica investigar todos e quaisquer parâmetros clínicos dos históricos dos pacientes acometidos de COVID-19, na busca de se estabelecer correlações entre eventos clínicos natos do paciente, eventos clínicos evidenciados durante o período de infecção e a performance de cura ou óbito de cada paciente.

3 OBJETIVOS DA PESQUISA

3.1 Objetivo Geral

Investigar correlações clínicas de pacientes internados com COVID-19 no Hospital São José de Doenças Contagiosas com o desfecho individual, no curso da infecção/internamento, por meio de identificação com comorbidades, fatores de risco e outras ocorrências registradas em prontuário, quando pertinente.

3.2 Objetivos Específicos

- ✓ Traçar um perfil epidemiológico preliminar acerca dos pacientes internados com COVID-19 em um hospital de referência no Ceará.
- ✓ Produzir dados consolidados que possam contribuir para o melhor entendimento da doença e do perfil de pacientes com respeito a vulnerabilidade e taxa de sucesso do tratamento utilizado.
- ✓ Investigar correlações entre cura e óbitos em pacientes sem comorbidades ou com comorbidades (obesidade, hipertensão, diabetes e asma).
- ✓ Investigar correlações entre cura e óbitos em pacientes imunossuprimidos por HIV; com uso abusivo de álcool ou tabagismo.
- ✓ Investigar, por meio de exames laboratoriais, correlações entre estado clínico dos pacientes para os parâmetros ferritina, Proteína C reativa, lactato desidrogenase (LDH), D-dímero (nível de coagulação).

Todas as análises propostas foram dependentes de existência das referidas informações presentes nos prontuários estudados.

Por não haver um protocolo estabelecido para a doença, no período em que esta pesquisa foi realizada, observou-se uma grande variabilidade/irregularidade de dados disponíveis nos prontuários e alguns dos parâmetros desejados estavam ausentes de informações documentadas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos legais

Anterior ao início da pesquisa, o projeto foi submetido a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José (<https://www.hsj.ce.gov.br/>) com fins de registro e aprovação. Com este propósito, a proposta foi cadastrada na plataforma Brasil (<https://www.gov.br/pt-br/servicos/submeter-na-plataforma-brasil-de-projetos-de-Pesquisa-envolvendo-seres-humanos-para-avaliacao-etica>). Após aprovação, a pesquisa recebeu o código de autorização (nº 49895321 8 0000 5044).

4.2 Considerações éticas

As informações obtidas nesse estudo foram utilizadas somente para fins científicos, garantindo confidencialidade de acordo com a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, relativa à pesquisa envolvendo seres humanos (Brasil, 2012).

Por tratar-se de uma pesquisa documental, o risco está relacionado apenas a quebra do sigilo. Para eliminar este risco, somente os pesquisadores tiveram acesso aos dados dos prontuários e assumiram o compromisso de manter sigilo absoluto das informações individuais e identidade dos indivíduos registrados em prontuário e além disso os prontuários foram identificados por números de registro e não por nomes. Os resultados obtidos a partir dos dados coletados foram usados somente para fins científicos previstos nesta pesquisa.

4.3 Origem dos dados amostrais

Neste estudo, a origem amostral, avaliada, foi fixada em dados referentes à pacientes internados no Hospital São José, pertencente a rede de saúde pública do Estado do Ceará e integrante do Sistema Único de Saúde. Sendo um hospital de especialidades infecciosas transmissíveis, o Hospital São José assumiu imediatamente uma liderança nas estratégias de internação e tratamento de pacientes acometidos por COVID, desde o primeiro momento da pandemia, até o declínio da mesma. Como procedimento imediato, todas as entradas no Hospital, com suspeita de COVID, tiveram avaliação clínica e determinação laboratorial para teor de proteína C reativa no sangue.

4.4 Banco de dados

O Banco de dados acessado para extrair os dados para a pesquisa foi aquele mantido pelo o sistema gerencial de informática do hospital, no qual são mantidos todos os históricos individuais de pacientes, com descrição detalhada de todos os procedimentos realizados e observações clínicas relatadas para cada caso. O acesso a estes dados foi permitido após a aprovação do Comitê de Ética Institucional do Hospital. As consultas aos prontuários, registrados no banco de dados foi presencial com autorização previa e senha fornecida pelo próprio hospital. Portanto, não há acesso público aos dados originais acessados por esta pesquisa.

4.5 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte observacional retrospectivo de caráter quantitativo. Foi aplicada as orientações do guia internacional para condução de estudos observacionais como coorte (Malta et al., 2010).

4.6 Definição de Caso

Os casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave coronavírus 2, identificados com bases nas normas técnicas do ministério da saúde (<https://coronavirus.saude.gov.br/notas-tecnicas>) e descrição clínica em prontuário, mais exames laboratoriais e de imagem, sugestiva para essa condição.

4.7 Tamanho amostral

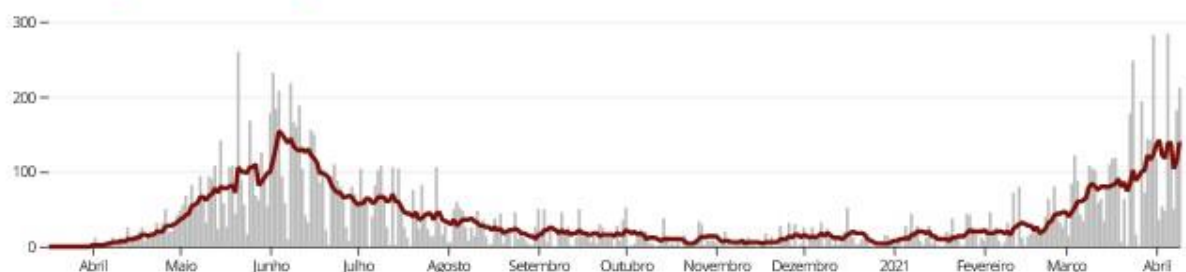
A população total se constituiu de pacientes que foram admitidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas nos anos de 2020 e 2021, com o diagnóstico laboratorial ou por imagem, positivo para Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2. Considerando que no curso da pandemia, houve dois picos de casos/internações/óbitos evidentes, em quaisquer das amostragens analisadas (nacional, estadual ou municipal), que estes são acompanhados de maior número de internações e de óbitos, a amostra da população pesquisada foi obtida de dois grupos de internações, representativas de cada período crítico. Uma, relativa ao primeiro pico (internações entre 15 de maio e 15 de junho de 2020) e outra relativa ao segundo pico (22 de março a 22 de abril de 2021) (Brasil, 2021)

De cada período de pico de internação/mortes foram tomados de amostras aleatórias sem reposição, 441 protocolos de internação, sendo 300 correspondentes ao primeiro período e 141 ao segundo. Os 441 prontuários que atenderam aos critérios de inclusão foram utilizados como amostra para todos os eventos investigados. Adequações a estas estratégias foram adotadas conforme o desenvolvimento da pesquisa, sempre com o objetivo de direcionar com melhor especificidade o objetivo do trabalho e tratamento estatístico adequado.

O gráfico da Figura 3 demonstra o curso temporal de mortes contabilizadas no período citado para o estudo.

FIGURA 3 – Perfil de mortes por COVID-19 no Estado do Ceará nos doze meses entre abril de 2020 e abril de 2021.

Mortes por Covid-19 por dia



(Fonte: G1 em 10 de abril, 2021).

4.8 Critérios de inclusão

Foram inclusos os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, com idade superior a 18 anos, dentro dos períodos de tempo, entre Maio de 2020 a Junho 2021, definidos na amostragem, os quais tiveram diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2, positivo, confirmado por testes laboratoriais (Swab nasofaringe) ou de imagem (tomografia). Não há gestante na amostra, uma vez que o referido hospital não interna esse público.

4.9 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes (1) com idade inferior a 18 anos completos, (2) aqueles cujo desfecho foi transferência para outro hospital; (3) Pacientes admitidos em cuidados paliativos no período da pesquisa; (4) Pacientes diagnosticados com COVID-19, no Hospital, estando no curso de internação por outra motivação e (5) pacientes com tempo de internação de até três dias.

4.1.2 Caracterização amostral

A amostra foi caracterizada pelo gênero, faixa etária, independente do tempo de internamento e necessidade de intubação. Os resultados foram apresentados como percentuais do total e estes se constituíram em parâmetros de discussão para as estatísticas observadas.

4.1.3 Variáveis investigadas

Foram contabilizados na amostragem o desfecho de cada caso, classificados como “alta hospitalar” ou óbito.

Foram contabilizados os tipos de comorbidades estudadas presentes na amostra e correlacionadas quantitativamente com os tipos de desfechos. As comorbidades foram identificadas

quando anotadas nos prontuários. Outras condições, alheias aos objetivos do trabalho, quando reportadas, em prontuários, não foram consideradas.

As comorbidades, de interesse e inclusas no estudo, foram quantificadas e qualificadas como obesidade, diabetes, asma e hipertensão e foram identificadas de acordo com as descrições dos prontuários.

Foram contabilizados a ocorrência de fatores de risco na amostra e correlacionada com o tipo de desfecho observado. Os fatores de risco considerados para inclusão foram tabagismo, alcoolismo e imunossupressão por HIV.

Os testes laboratoriais para PCR, LDH, D-Dímero e ferritina, quando disponíveis nos prontuários, foram coletados dos dados amostrais e classificados como níveis normais ou alterados. Os resultados serviram para buscar correlações separadas com cada um dos parâmetros de comorbidades e desfecho dos casos. Da mesma forma com os fatores de risco.

Para efeito de avaliação neste estudo, foram descritos três circunstâncias de caracterização para a gravidade e risco de vida, atribuída aos pacientes. Foram considerados pacientes moderados aqueles que receberam ventilação por cânula nasal. Pacientes que fizeram uso do dispositivo denominado de capacete Elmo, foram classificados como severos e pacientes que foram intubados foram definidos como em estado clínico crítico.

Os parâmetros clínicos, quando disponíveis foram os que seguem:

A ferritina é uma proteína produzida pelo fígado, responsável pelo armazenamento do ferro no organismo. Assim, o exame de ferritina é feito com o objetivo de verificar a falta ou excesso de ferro no organismo, associando-se com possível anemia. O método de detecção laboratorial realizado rotineiramente no Hospital é: IMUNOMÉTRICO.

O D-Dímero é um marcador de coagulação sanguínea que pode se elevar desde o estágio inicial da doença, momento em que os sintomas não são severos e que outros marcadores, como a contagem de plaquetas, tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial (PTT), ainda permanecem inalterados. O método: utilizado é IMUNOENSAIO TURBIDIMÉTRICO.

A proteína C-reativa, também conhecida por PCR, é uma proteína produzida pelo fígado que, geralmente, está aumentada quando existe algum tipo de processo inflamatório ou infeccioso acontecendo no corpo, sendo um dos primeiros indicadores a estar alterado no exame de sangue. O método de dosagem será TURBIDIMETRIA.

O LDH, também chamado de desidrogenase láctica ou lactato desidrogenase, é uma enzima presente dentro das células responsável pelo metabolismo da glicose no organismo. Essa enzima pode ser encontrada em diversos órgãos e tecidos. O aumento de LDH sanguíneo é um indicativo de dano celular/tecidual. O método de diagnóstico é o SFBC.

4.1.4 Desfecho principal

A variável dependente foi as comorbidades e fatores de risco como fator agregante para complicações da Síndrome Respiratória Aguda Grave coronavírus 2, entendida como dificuldade para o reestabelecimento da saúde que a pessoa pode encontrar quando infectada pela doença. Isto foi identificado por meio da leitura em prontuário do paciente, com registro de alterações nas evoluções e em exames realizados durante a internação, percebida/avaliada por profissional de saúde. Esta variável foi categorizada de forma dicotômica com possibilidade de resposta para “alta hospitalar” ou “óbito”, referente a correlação com as comorbidades para as complicações enfrentadas pelos pacientes internados.

4.1.5 Estratégia de coleta de dados

A pesquisa (acesso aos dados dos prontuários) foi iniciada após a liberação do Comitê de Ética em Pesquisa, em 22 Novembro de 2023. O quantitativo e a numeração do prontuário dos pacientes que foram hospitalizados nos períodos definidos entre maio 2020 a junho 2021 a amostragem, com o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 foram acessados.

Os prontuários foram obtidos no setor de vigilância epidemiológica e o prontuário eletrônico foi acessado no setor de arquivo médico (SAME), após apresentação do termo de fiel depositário com senha e usuário fornecido pelo próprio Hospital disponível para acesso durante a pesquisa, os pacientes foram identificados por número de prontuários, retirados da base de dados. A compilação dos dados foi realizada em tabelas criadas no word. Os dados foram posteriormente compilados em software Excel e a estatística adequada aplicada.

Considerando a complexidade de informações primárias, a serem comparadas, um especialista em estatística, auxiliou nas análises de coorte e auxiliou nos testes estatísticos adequados e suas interpretações.

A coleta de dados foi realizada diariamente, no período de julho 2022 a dezembro de 2022, de 18:00 as 20:00horas, durante a semana e horários estendidos em finais de semana e feriados, sempre em horários que não interferiam no funcionamento dos serviços setorial do hospital.

4.1.6 Estratégia de análise de dados

As variáveis quantitativas foram resumidas por meio das estatísticas: média, desvio padrão, quartis, mínimo e máximo. A normalidade das características de natureza quantitativa foram estudadas utilizando o teste de Shapiro-Wilk.

A análise bivariada para associações estatísticas entre as variáveis e o desfecho principal desse estudo foi realizada em dois blocos: o primeiro composto pelas variáveis socioeconômicas e demográficas, o segundo pelas variáveis de clínicas e assistenciais.

A significância entre as variáveis independentes (ou explicativas) e o desfecho principal será verificada por meio dos testes não paramétricos ou paramétricos, a depender da distribuição da amostra.

Os resultados foram apresentados em tabelas. A significância estatística será identificada quando o valor de p apresentar-se $\leq 0,05$.

4.1.7 Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e associados com a frequência de óbitos por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. As variáveis associadas significativamente foram submetidas a modelo de regressão logística multinomial e foram calculadas as odds ratio não ajustadas e ajustadas de cada associação. Todas as análises foram realizadas no SPSS v20.0 para Windows adotando uma confiança de 95%.

5 RESULTADOS E DISCURSÃO

Inicialmente deve-se ter em mente que esta pesquisa ocorreu em momento anterior a imunização com as diferentes vacinas experimentais que viriam a ser disponibilizadas para a população. Nenhum dado amostral incluiu pessoas que havia recebido pelo menos uma dose de vacina anti-COVID.

A coleta de dados, por outro lado, abrangeu períodos de internações, específicos, situados dentro dos dois períodos de internações e mortes, registrados, no Brasil, em que se observou números de internações rapidamente crescentes, que caracterizam picos de internações e mortes e que foram, à época chamados de primeira e segunda onda de COVID. Estas estatísticas eram tornadas públicas, irrestritamente, veiculadas pela imprensa nacional, assim como estavam disponíveis nos domínios governamentais do Ministério da Saúde.

A primeira, mais intensa se caracterizou por um quantitativo de mortes de mais de quatro mil óbitos por dia, colapso total do sistema de saúde e demanda por estruturas de enfermarias e UTI

que foram provisoriamente criadas em diferentes locais, tais como estacionamentos e até estádio de futebol.

A imagem do gráfico ilustrada na Figura 2, situa os referidos períodos de pico da pandemia, em seus momentos de calamidade, dos quais a coleta de dados foi realizada. A amostra submetida à análise estatística foi constituída de 441 prontuários.

Um quantitativo de 300 prontuários foi pesquisado no primeiro período e um segundo quantitativo de 141 no segundo período. Na primeira fase foram coletados prontuários inclusos no período de março a dezembro de 2020. Na segunda fase, foram coletados dados de prontuários relativos aos períodos de janeiro a abril de 2021. A análise, entretanto, não foi realizada separadamente para cada período.

As variáveis elencadas para estudo de correlações com o desfecho dos internamentos não se caracterizam por intervenção temporal. A análise dividida, por períodos, produziria resultados parciais similares e seria massivo repetir toda a estrutura textual com o mesmo perfil descritivo.

Os dados foram expressos em forma de frequência absoluta e percentual e associados com a frequência de óbitos por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. As variáveis associadas significativamente foram submetidas a modelo de regressão logística multinomial e foram calculadas as odds ratio não ajustadas e ajustadas de cada associação.

Todas as análises foram realizadas no SPSS v20.0 para Windows adotando uma confiança de 95%. Na primeira análise, contempla-se as características sociodemográficas da amostra. Foram contabilizadas(os) 172 mulheres e 269 homens. Deste total, 120 com idade igual ou inferior que 50 anos e 321 pacientes com idade superior a 50, independente do sexo.

Quando admitidos em unidade hospitalar, com suspeição de diagnóstico por COVID-19, após a fase de anamnese, de modo protocolar, os pacientes eram submetidos a um conjunto de investigações clínicas amplo, devido ao ainda desconhecimento de caminhos estabelecidos para diagnóstico. Ainda assim, havia diferenças em encaminhamentos de acordo com o médico responsável. Estes tinham os teores de proteína C reativa determinados e o teste do D-Dímero realizado.

A utilização de oxímetro e aferição de gasometria eram realizados ocasionalmente e não documentados em prontuário. Enquanto o teste do D-Dímero é indicativo de degradação de fibrina e se correlaciona com infecções, caracterizada por febre alta, o que era recorrente em pacientes com COVID-19, o teste ferritina era, por vezes realizado, com o intuito de se estabelecer correlações com anemia. Os valores clínicos de proteína C reativa informam a ocorrência de inflamação. Estes dados, quando presentes em prontuário, foram coletados e avaliados.

Não foi encontrado dados para ferritina, documentados nos prontuários investigados. O mesmo observou-se para dados de teste de D-Dímero.

Embora o teste do D-Dímero fosse realizado, como forma de monitoramento casual, não havia nos prontuários estudados, dados documentados sobre este parâmetro.

Após investigação de correlação dos níveis de Proteína C Reativa e desfecho de pacientes internados por COVID-19, foi verificado que dentro da amostra de 441 pacientes internados, havia 259 pacientes com valor de PCR maior que 40 e estes foram a óbito. Outros 182 pacientes, com valor inferior ou igual a 40 tiveram alta. A análise estatística mostrou uma correlação com a Proteína C Reativa e o desfecho de pacientes internados por COVID-19. Na prática Pacientes com PCR > 40 apresentam 8,27 vezes maior frequência de óbitos.

TABELA 1 - Correlações dos níveis sanguíneos de proteína C reativa e desfecho

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC	
		Não	Sim				
95% Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
PCR							
Até 40	182 (41.3%)	160 (100.0%)*	22 (7.8%)	<0,001	8,27	5,59	12,24
>40	259 (58.7%)	0 (0.0%)	259 (92.2%)*				

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

Este resultado, o qual correlaciona o nível de proteína C reativa, quantificada no sangue, dos pacientes com a possibilidade de óbito, confirma que este teste é de fundamental importância ser realizado no momento do internamento, assim como deve ser adotado como parâmetro de monitoramento de risco, ao longo de todo o tempo de internação.

As interpretações de correlações entre os desfechos e estes parâmetros clínicos (PCR), adotados, desde o início da pandemia de COVID-19, são indicativos de que os dados amostrais deste estudo seriam representativos para outras análises de correlações. Nesse sentido, esta pesquisa focou em dois conjuntos independentes de correlações. A primeira abordagem teve por objetivo buscar possíveis correlações entre comorbidades e desfecho.

As comorbidades abordadas incluíram, dentre outras, aquelas que imediatamente confrontadas com as características dos perfis clínicos dos pacientes, foram propostas como fatores de risco para os mesmos, quando a pandemia estava se disseminando fora de controle. Nestas foram inclusas correlações com asma, obesidade, hipertensão e diabetes. O segundo grupo de análise contemplou fatores de risco incluindo HIV-positivos (condição clínica de imunossupressão), alcoolismo e tabagismo.

Na Tabela 2, apresentada abaixo, foi avaliado se existia correlação entre o fator sexo e o desfecho de pacientes internados por COVID-19. Em uma amostra de 441 pacientes, foram identificados 172 pacientes do sexo feminino e 269 pacientes do sexo masculino. Sendo que dos

281 óbitos, 166 eram do sexo masculino, e 115 óbitos do sexo feminino. Foi observado uma maior prevalência de mortalidade em pacientes do sexo masculino internados por COVID-19.

TABELA 2 - Correlações entre desfecho e sexo

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC	
		Não	Sim				
95% Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Sexo							
Feminino	172 (39.0%)	57 (35.6%)	115 (40.9%)	0,273	0,80	0,53	1,19
Masculino	269 (61.0%)	103 (64.4%)	166 (59.1%)				

***p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.**

Na Tabela 3 ao analisar a correlação com o fator idade entre pacientes internados por COVID-19 e desfecho, na tabela foi observado que em uma amostra de 441 pacientes, 120 pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos tiveram sobrevidas, enquanto que 321 pacientes foram a óbito com idade maior que 50 anos.

TABELA 3 - Correlações entre desfecho e idade

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC	
		Não	Sim				
95% Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Idade							
Até 50	120 (27.2%)	61 (38.1%)*	59 (21.0%)	<0,001	2,32	1,51	3,56
>50	321 (72.8%)	99 (61.9%)	222 (79.0%)*				

***p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.**

Quanto as comorbidades, propriamente ditas, foi investigado se havia correlações entre a condição asmática e o desfecho de pacientes acometidos de COVID-19. Na amostra do estudo, foram identificados 48 pacientes com condição asmática. Destes, 10 receberam alta, enquanto que 38 foram a óbito.

A análise estatística (TABELA 4) indicou haver correlação entre a condição asmática e a mortalidade por COVID-19 observada nestes pacientes, visto que pacientes asmáticos apresentaram

um índice de mortalidade 2,35 vezes maior que os não asmáticos. Estes dados sugerem que a condição asmática poderia ser um potencial agravante para os pacientes.

Neste contexto, o estudo reportado por SILVA et al (2023) apresentou evidências genéticas adicionais que corroboram com esta observação. Os autores informaram que variantes genéticas associadas à infecção por SARS-CoV-2 também afetam a função pulmonar e a gravidade da asma.

TABELA 4 - Correlações entre desfecho e asma

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Asma							
Não	393 (89.1%)	150 (93.8%)*	243 (86.5%)	0,018	2,35	1,14	4,85
Sim	48 (10.9%)	10 (6.3%)	38 (13.5%)*				

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

Na análise da correlação entre pacientes com hipertensão acometidos por COVID-19, e desfecho, os dados são apresentados na Tabela 5.

Foi verificado que 201 pacientes de uma amostra de 441, eram hipertensos, e 240 não tinham hipertensão. Destes, 150 pessoas não hipertensas foram a óbito e 131 pacientes hipertensos receberam alta. A estatística dos dados não revelou correlação significativa entre os eventos.

TABELA 5 - Correlações entre desfecho e hipertensão

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Hiper							
Não	240 (54.4%)	90 (56.3%)	150 (53.4%)	0,561	1,12	0,76	1,66
Sim	201 (45.6%)	70 (43.8%)	131 (46.6%)				

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

A hipertensão é uma condição de comorbidade que pode ser razoavelmente controlada com o uso de medicamentos. Embora os prontuários revelem a condição, nem sempre a anotação da medicação em uso, pelo paciente, está disponível e ainda que estivesse, a diversidade de princípios ativos para o controle se constituiria em uma nova variável.

De fato, mesmo no agravamento dos casos que foram ao óbito, a condição hipertensa não foi adotada como relevante/prioritária para encaminhamento do tratamento quando da fase crítica da pandemia. Talvez a hipertensão não medicada, a qual eleva a tensão arterial, possa ter

implicações no processo inflamatório desencadeado pelo curso da infecção, nos capilares, mas esta possibilidade está desprovida de dados para apoiá-la neste estudo.

No que se refere a comorbidade obesidade, após a investigação sobre a correlação entre pacientes obesos e desfecho acometidos por COVID-19, verificou-se que de uma mostra de 441 pacientes internados, 279 não foram anotados, em prontuário, como obesos, enquanto que 162 tinham sobrepeso, e ainda que 173 foram a óbito sem associação com obesidade, enquanto que apenas 108 pacientes tiveram alta (TABELA 6).

TABELA 6 - Correlações entre desfecho e obesidade

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Obesidade							
Não	279 (63.3%)	106 (66.3%)	173 (61.6%)	0,327	1,23	0,82	1,84
Sim	162 (36.7%)	54 (33.8%)	108 (38.4%)				

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

A obesidade caracteriza-se fundamentalmente por um peso corpóreo acima do que é definido clinicamente por uma medida de correlação entre altura e peso do indivíduo, valor final que se define como índice de massa corpórea. Portanto, acima do valor limite admitido como dentro da normalidade, se inicia um amplo gradiente de valores que caracteriza de sobrepeso até a obesidade mórbida.

O aumento progressivo de peso, nestes indivíduos, se associa, exclusivamente, pelo acúmulo de gordura, que se deposita em torno de diversos órgãos e de modo quase generalizado abaixo da epiderme. É comum, na condição obesa, a redução da capacidade cardiorrespiratória devido a sobrecarga de gordura agregada em torno do coração, assim como a progressão de arteriosclerose, que por sua vez contribui para a condição de hipertensão. Estas correlações não foram investigadas aqui. Entretanto, no curso inicial da pandemia, este perfil definido pela obesidade foi incluso, teoricamente, como mais um fator de risco para indivíduos acometidos por COVID-19.

Na amostragem investigada, ficou evidente que a obesidade está presente quase que paritariamente com a não obesidade, na população extraída para o estudo. Entretanto, a análise estatística não associou a condição de obesidade com prevalência de morte por COVID-19. Isto pressupõe que para encontrar esta possível associação, se faz necessário mais detalhamento e mais parâmetros a serem integrados na análise.

Após a análise de dados correlacionando pacientes diabéticos e o desfecho destes pacientes, internados por COVID-19, observou-se que de uma amostra de 441 pacientes, 149 sofriam da condição diabética. Destes, 99 foram a óbito, enquanto que 50 foram de alta (TABELA 7).

TABELA 7- Correlações entre desfecho e diabetes

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Diabetes							
Não	292 (66,2%)	110 (68,8%)	182 (64,8%)	0,395	1,20	0,79	1,81
Sim	149 (33,8%)	50 (31,3%)	99 (35,2%)				

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

Não houve uma associação entre esta comorbidade e a mortalidade amostral. A primeira consideração é que o diabetes ocorre em duas circunstâncias, clinicamente denominadas de diabetes tipo I e diabetes tipo II, cujas algumas implicações fisiológicas são distintas e associadas a princípios bioquímicos e fisiológicos distintos, em suas causas (Xu et al., 2018).

A primeira caracteriza-se pela não produção ou síntese quantitativamente insuficiente do hormônio insulina, agente protagonista da absorção de glicose pelas células, nos tecidos. O diabetes tipo II envolve um comprometimento da absorção de glicose pelas células, mesmo na presença de insulina, devido uma acentuada redução da sensibilização do receptor de insulina, presente na face externa da membrana celular, acarretando a patologia. Este segundo tipo é comum entre obesos.

Nenhuma destas questões foi cientificamente considerada no tratamento de pacientes com COVID-19, no âmbito da unidade hospitalar associada a este relato. Ainda que uma correlação fosse estatisticamente estabelecida entre mortalidade por COVID-19 e diabetes, as correlações metabólicas e fisiológicas envolvidas seriam de elevada complexidade para serem estabelecidas. Neste caso, específico, não é proveitoso especular. Na realidade, também no âmbito da pandemia, esta associação não foi valorizada entre as principais hipóteses aventadas como prioritárias na época.

Findadas as buscas de correlações entre comorbidades e mortalidade por COVID-19, foi realizada uma análise correlacionada com fatores de risco. Seguindo o mesmo princípio adotado para o primeiro conjunto de busca, foram inclusos no estudo os fatores de risco, considerados à época, como potencialmente negativos para indivíduos acometidos por infecção de COVID-19. Estes fatores foram alcoolismo, imunossupressão e tabagismo. Os dados analisados foram aqueles disponíveis nos prontuários dos respectivos indivíduos inclusos no estudo.

Ao analisar a correlação com o alcoolismo, entre pacientes internados por COVID-19 e desfecho, foi observado que em uma amostra de 441 pacientes, apenas 18 pacientes eram etilistas, dos quais 8 pacientes foram a óbito e outros 10 pacientes tiveram alta hospitalar. Estatisticamente não foi observada correlação entre pacientes etilistas com a mortalidade por COVID-19 (TABELA 8).

TABELA 8 - Correlações entre desfecho e alcoolismo

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Alcoolismo							
Não	423 (95,9%)	150 (93,8%)	273 (97,2%)	0,082	0,44	0,17	1,14
Sim	18 (4,1%)	10 (6,3%)	8 (2,8%)				

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

No que se refere a condição de imunossupressão, aqui caracterizada por pacientes portadores de HIV, a análise de correlação com pacientes portadores de HIV indicou que na amostra de 441 pacientes, pesquisada, não foi identificado nenhum paciente portador de HIV (TABELA 9). Portanto a possível correlação não foi realizada. Entretanto, chama a atenção a total ausência de pacientes com este perfil, considerando que o Hospital São José é o centro de referência para a profilaxia e atendimento a todos os portadores de HIV no Estado do Ceará. Não deixa de ser um dado a ser posteriormente explorado.

Medicamentos profiláticos adotados para os pacientes portadores de HIV poderiam, de alguma forma, proteger estes indivíduos de infecções graves por COVID-19? São questões pertinentes de investigações.

No estudo de Gatechompol et al. (2021), o qual avaliou COVID-19 em pessoas que vivem com HIV: Implicações clínicas da dinâmica da resposta imunitária ao SARS-CoV-2, os autores afirmaram que o estudo não revelou um risco aumentado ou severidade de COVID-19 em pacientes infectados por HIV. Os autores também consideraram que investigações sobre o possível envolvimento das drogas anti-retrovirais sobre o processo infeccioso por COVID-19, em pacientes com HIV deveria ser considerado em estudos posteriores. Em um segundo estudo mais focado nas relações de infecção por COVID-19 em pacientes com HIV, os autores escreveram que os fatores de risco para COVID-19 grave entre pessoas com HIV foram semelhantes aos daqueles sem HIV, como idade avançada e condições médicas comórbidas.

TABELA 9 - Correlações entre desfecho e HIV

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
HIV							
Não	441 (100.0%)	160 (100.0%)	281 (100.0%)	1,000	NC	NC	NC
Sim	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)				

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

Por fim, a aceitação da prática tabagista como um fator de risco para a COVID-19 foi uma unanimidade desde as primeiras observações de que as infecções por COVID-19 podiam progredir para circunstâncias letais após agravamento de quadro clínico respiratório deficiente.

Considerando que o agravamento de infecções por COVID-19 estava intimamente relacionado com a dificuldade respiratória e hiper inflamação pulmonar, era muito coerente associar riscos com a prática tabagista. Esta hipótese foi passivamente aceita, sem qualquer resistência, embora de forma informal, desprovida de dados científicos consolidados, como foram as demais propostas de possíveis associações.

Também pouco é sabido, no momento atual (2024) se há implicações entre a prática tabagista ativa, no momento da infecção, ou se mesmo uma prática exercida por longo período, no passado e interrompida, poderia ter consequência ao tempo de uma infecção por COVID-19.

Na amostragem deste estudo foi investigada se havia correlações entre o uso de tabagismo e o desfecho de pacientes acometidos de COVID-19. Na amostra do estudo, foram identificados 16 pacientes fumantes. Destes 16, nenhum foi a óbito. A análise estatística indicou haver correlação entre a condição fumante, não fumante e a mortalidade por COVID-19 observada nestes pacientes (TABELA 10).

TABELA 10 - Correlações entre desfecho e tabagismo

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)				
Tabagismo							
Não	425 (96.4%)	144 (90.0%)	281 (100.0%)*	<0,001	0,34	0,30	
Sim	16 (3.6%)	16 (10.0%)*	0 (0.0%)				

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %). OR = odds ratio; IC95% = Intervalo de confiança 95% da OR.

Esta correlação negativa, ou seja, pacientes fumantes não chegaram a óbito, enquanto a mortalidade foi totalmente documentada entre os não fumantes é muito forte. Entretanto, somente esta observação não teria força de convencimento, embora a análise estatística seja reveladora. Há de se considerar que o número de pacientes fumantes era reduzido em relação ao número de não fumantes, na amostra pesquisada. Diante deste questionamento, uma nova triagem independente foi realizada.

Em pleno curso da pandemia, quando as internações ocorriam intensamente a cada dia, uma nova abordagem foi realizada com o objetivo de ampliar a investigação, focada, especificamente na comparação de desfechos entre fumantes e não fumantes. Ainda aqui, as possíveis variações associadas a condição fumante não foram estratificadas, por falta de informações relacionadas. Uma amostragem de 100 pacientes adicionais foi avaliada.

À medida que eram encaminhados para internamento, os pacientes eram classificados em fumante ou não fumante, de acordo com a informação de prontuário e sucessivamente foram compondo dois grupos distintos de 50 pacientes cada um.

Todos foram diagnosticados clinicamente com infecção por SARS-CoV-2, positivo, confirmado por exames laboratoriais (Nasofaríngeo swab) ou imagem (tomografia) e internados (entre maio de 2020 e junho de 2021) no Hospital público São José de Doenças Infecciosas (Fortaleza, Brasil).

Foram excluídos pacientes (1) menores de 18 anos, (2) aqueles cujo desfecho foi transferência para outro hospital; (3) Pacientes internados em cuidados paliativos no período da pesquisa; (4) Pacientes com diagnóstico de COVID-19, no Hospital, internados por outro motivo e (5) pacientes com internação hospitalar de até três dias.

Os pacientes não foram identificados no texto. Apenas seus registros médicos, depositados no repositório documental do Hospital, foram registrados para coleta de dados. Os dados foram classificados em grupos fumantes e não fumantes de acordo com os seguintes parâmetros: óbito ou recuperação; tempo de internação hospitalar (dias) e classificados como não graves (sem necessidade de suporte ventilatório); grave (com uso de métodos não invasivos suporte de oxigênio) e infecção crítica (com uso de fornecedor de oxigênio invasivo) por COVID-19.

Dois parâmetros laboratoriais adicionais, níveis de proteína C reativa (marcador inflamatório) e de lactato desidrogenase (marcador bioquímico), foram anotados para melhor caracterizar o estado clínico dos pacientes incluídos no estudo. Esses dados foram coletados, se informados em seus registros médicos.

Todos os indivíduos incluídos no estudo tinham idade superior a 18 anos. Sexo e idade não foram considerados posteriormente.

Ferramentas de bioinformática foram usadas para prospectar epítomos na proteína da capa do vírus do mosaico do tabaco (TMV-CP), um vírus vegetal, que poderiam induzir a produzir

anticorpos contra SARS-CoV-2. Foi observado que mortalidade de pacientes foi três vezes maior em não fumantes do que em fumantes. Assim, esta nova amostragem ratificou a observação da amostra estudada anteriormente. No entanto, os parâmetros bioquímicos que foram avaliados não separaram os grupos. A análise de bioinformática previu a presença de epítomos no TMV-CP, sugerindo a possível produção de anticorpos anti-TMV-CP, por linfócitos B, em pacientes fumantes. Os fumantes desenvolveram formas graves de SARS-CoV-2, mas a sobrevivência, observada, foi superior no grupo avaliado do que em não fumantes. Os anticorpos TMV-CP, potencialmente presentes em fumantes, poderiam atuar como um agente pró-imune contra o SARS-CoV-2 numa fase mais precoce pós-infecção. Esses dados são úteis para estudos futuros que avaliem o SARS-CoV-2 em fumantes.

Dos cinquenta pacientes fumantes incluídos no grupo, 45 receberam alta hospitalar e cinco foram a óbito. Dentre os não fumantes, a relação foi bem diferente. Dos cinquenta, 34 sobreviveram e 16 foram a óbito.

Um conjunto adicional de informações presentes nos prontuários foram coletadas e todos os dados estão elencados na TABELA 11.

TABELA 11 - Avaliação de pacientes infectados por COVID-19 associado ao tabagismo

Parâmetros	Fumantes (n = 50)		Não fumantes (n = 50)		p-Value
	Sobrevivência (n=45)*	Morte (n=5)	Sobrevivência (n = 34)	Morte (n=16)	
Desfecho					<0,001 ^a
Tempo médio de internamento (dias)	13 ± 7	12 ± 6	13 ± 11	13 ± 9	0,999 ^b
LDH (U/L)	286,42 ± 99,31 (n=24)	444,00 ± 12,73 (n=2)	300,89 ± 86,05 (n=9)	447,50 ± 155,25 (n=4)	0,014 ^b
*Proteína C reativa (mg/dL)	82,37 ± 6,99 (n=26)	112,00 ± 96,01 (n=3)	60,29 ± 47,73 (n=9)	101,03 ± 81,36 (n=4)	0,156 ^b
Uso de cânula nasal (não severa)	9 (20%)	0	13 (38%)	0	0,083 ^a
Uso de capacete ELMO (severa)	34 (75%)*	0	16 (47%)	0	0,018 ^a
Intubação orotraqueal(critica)	2 (5%)	5 (100%)*	5 (15 %)	16 (100 %)*	<0,001 ^a

* Teste qui-quadrado ou exato de Fisher (n, %).; bANOVA/teste de Bonferroni (média ± DP).

A Proteína C Reativa é um marcador de inflamação e geralmente está elevada em doenças inflamatórias e infecciosas. Muito sensível, sobe após estímulo (4 a 6 horas), podendo atingir até cem vezes. A LDH é um marcador bioquímico de danos teciduais e aumentos ocorrem associados à inflamação e ao estresse oxidativo. Dados de LDH e proteína C reativa foram registrados como material informado nos métodos. Os dados brutos são apresentados como material suplementar.

Conforme observado, a prevalência de morte documentada entre indivíduos não fumantes, infectados pela COVID-19 foi de três vezes maior do que entre indivíduos com histórico de

tabagismo (Tabela 10). É notável que o melhor desempenho de sobrevida dos pacientes fumantes não se correlacionou com a redução do tempo de internação hospitalar.

Dois marcadores inflamatórios agudos ou crônicos, níveis de proteína C reativa (PCR) e lactato desidrogenase (LDH), foram aceitos como critérios imediatos para a progressão do COVID-19. Embora os níveis determinados de PCR e O LDH estivessem altamente elevados em todos os pacientes infectados com COVID, ambos os marcadores foram igualmente mais elevados naqueles com morte ou resultado de sobrevivência, fosse fumante ou não fumante (Tabela 11). Portanto, ambos os marcadores foram adequados para confirmação do estado de inflamação aguda de todos os pacientes, mas a sua detecção aumentada não se correlacionou com o tabagismo e indivíduos não fumantes.

Estratificar o desempenho dos pacientes de acordo com a necessidade de O₂ suplementar não produziu uma imagem clara entre os grupos (Tabela 11). Portanto, a única diferença aparente entre os grupos foi que houve maior gravidade e sobrevida entre os fumantes.

Subsidiado pelos dados da Tabela 10, o TMV-CP foi analisado por meio de ferramentas de bioinformática para avaliar a possibilidade de gerar epítomos para células B. Os dados brutos estão na Tabela 10. Três ferramentas de simulação *in silico* foram empregadas conforme descrito nos métodos. Quinze epítomos potenciais foram previstos pelas três ferramentas empregadas na sequência do TMV-CP (Tabela 12). Cinco foram identificados por ElliPro (Fig. 4), três por Epitopia (Fig. 4) e sete por DiscoTope (Fig. 4).

TABELA 12- Regiões de proteína de revest. de TMV identif. em Silico como epítomos Putativos.

Epítomos na proteína de revestimento do TMV	Posições na sequência	Número de resíduos	Sequências de aminoácidos
<i>Epítomos previstos com ElliPro</i>			
E1	96-112	17	VENQANPTTAETLDATR
E2	1-10	10	SYSITTPSQF
E3	146-158	13	SSSGLVWTSGPAT
E4	56-67	12	PQVTVRFPSDF
E5	28-35	8	TNALGNQF
<i>Epítomos previstos com Epitopia</i>			
E6	36-43	8	QTQQARTV
E7	96-112	17	VENQANPTTAETLDATR
E8	136-154	19	TGSYNRSSFESSGLVWTS
<i>Epítomos previstos com DiscoTope</i>			
E9	1-10	10	SYSITTPSQF
E10	19-29	11	DPIELINLCTN
E11	56-67	12	PQVTVRFPSDF
E12	67-85	21	SDFKVYRYNAVLDPLVTALLG
E13	115-122	8	DDATVAIR
E14	125-132	8	INNLEVEL
E15	146-158	13	SSSGLVWTSGPAT

Curiosamente, houve alguns epítomos identificados independentemente por duas ferramentas. Por exemplo, o epítomo VENQANPTTAETLDATR foi identificado por ambos, ElliPro e EpiToptia. Os epítomos SYSITTPSQF, SSSGLVWTSGPAT e PQVTVRFPDSDF foram identificados por ElliPro e Discotope (Tabela X).

EpiToptia e Discotope não previram epítomos comuns. Na predição de epítomos também foi realizada predição sobre a presença de peptídeos no TMV-CP que poderiam interagir com MHC-I ou MHC-II (Tabela x). A análise, executada no TepiTool, previu oito peptídeos, cinco potencialmente interagindo com MHC-I (Fig. 5) e três com MHC-II (Fig. 5). Curiosamente, a sequência SYSITTPSQF previsto por ElliPro e Discotope (Tabela 12) como epítomo também foi previsto com a capacidade de interagir com MHC-I. Previu-se que o epítomo VENQANPTTAETLDATR identificado por ElliPro e EpiToptia interagisse com MHC-II (Tabela X). Estas previsões sugerem que anticorpos contra TMV-CP podem ser encontrados em pacientes fumantes.

FIGURA 4. Esquema mostrando os epítomos (E) previstos no TMV-CP. (A) epítomo previsto com ElliPro, (B) EpiToptia e (C) DiscoTope. A letra E significa os epítomos encontrados pelos servidores.

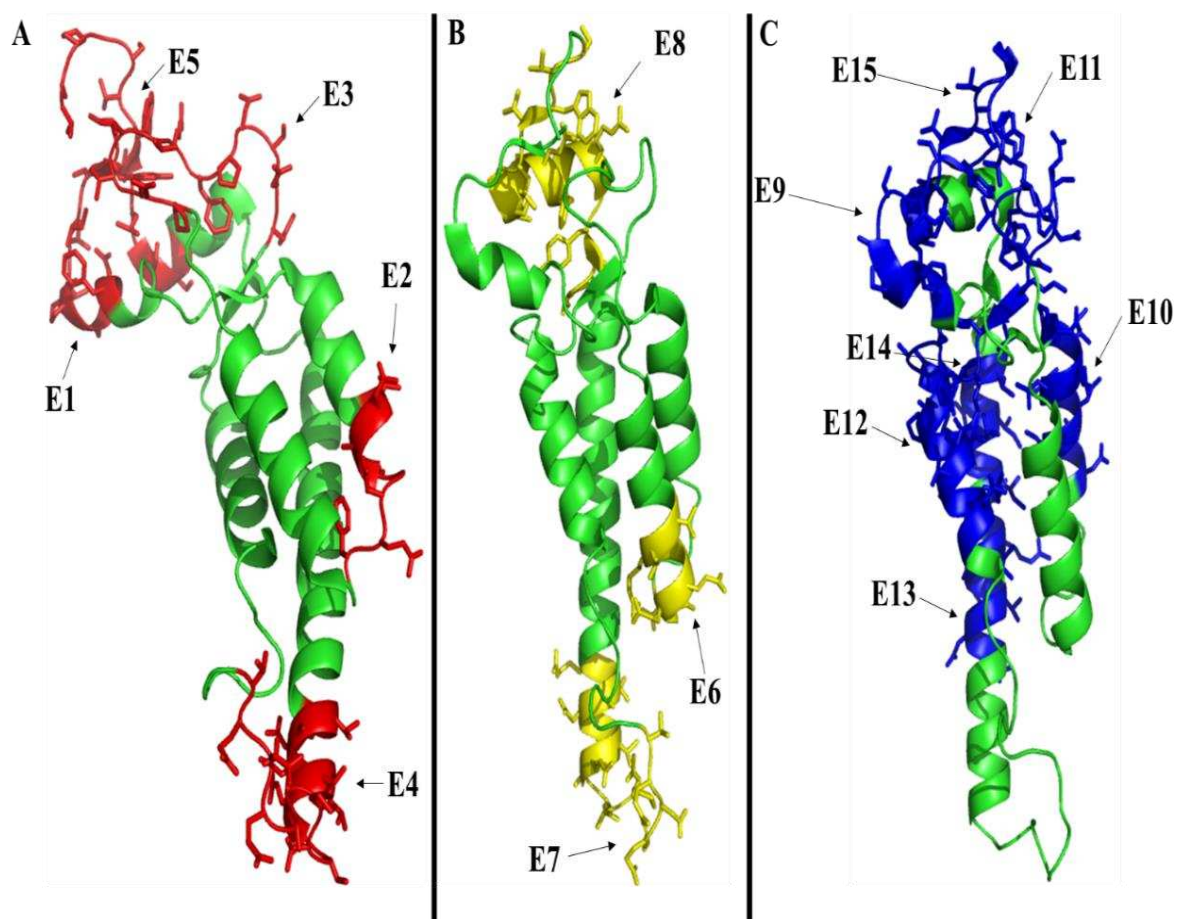
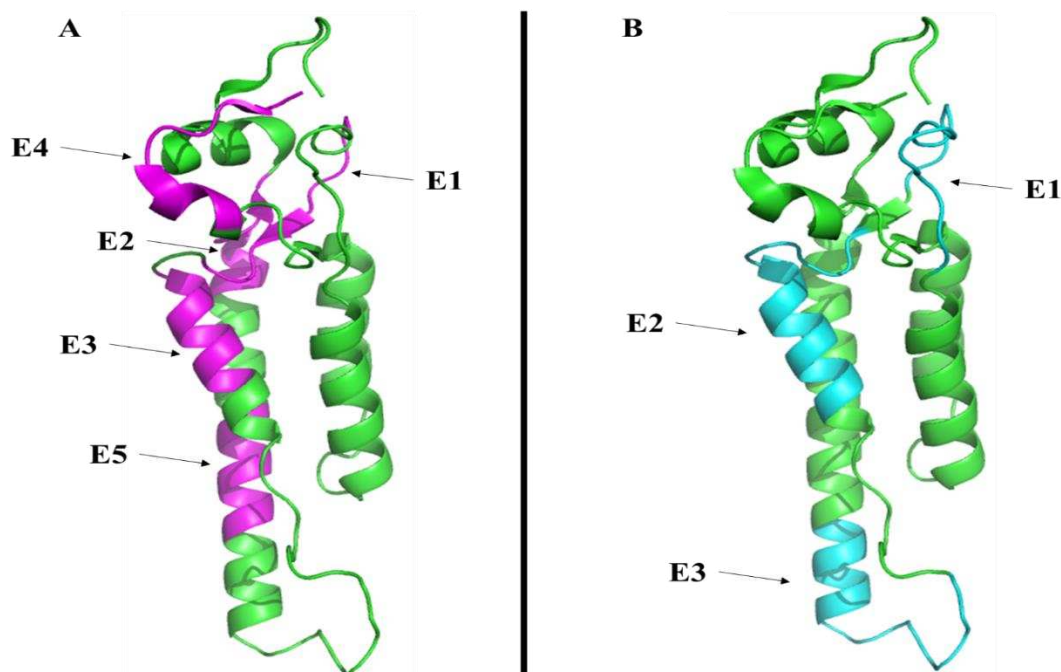


FIGURA 5. Peptídeos previstos (E) do TMV-CP que potencialmente interagem com o MHC. (A) MHC classe I e (B) MHC classe II. A letra E significa os peptídeos que podem interagir com o MHC.



A imunidade inata e a adquirida diferenciam-se em numerosos aspectos bioquímicos, fisiológicos e aspectos imunológicos. Embora ambos os processos biológicos sejam respostas desencadeadas pelas mais amplas circunstâncias enfrentadas pelo corpo (infecções, danos nos tecidos, traumas, edemas, etc.), cada via executa um complexo, ação multimídia parcialmente independente e altamente orquestrada (De Bernardis; Busà, 2020). O curso do tempo do inato e do adquirido imunidade aparentemente tem implicações profundas no rápido curso da infecção por COVID-19.

Espera-se que os indivíduos infectados, pela primeira vez, com COVID-19, não possuam imunidade adquirida contra o vírus. Portanto, o sistema inato medeia a única resposta fisiológica motriz que desencadeia uma resposta inflamatória imediata e desfocada, uma vez que o vírus está disseminado no organismo, apesar do seu sítio de ligação preferencial (ACR-2). Isto está de acordo com a tempestade de citocinas sempre observada em pacientes graves com COVID-19.

Assim, tanto os não fumantes e os indivíduos fumantes, incluídos na presente análise, demonstraram ter níveis altamente aumentados de dois principais marcadores inflamatórios. A imunidade adquirida necessita da ajuda da imunidade inata para iniciar o seu papel de proteção, processo que culminará com a síntese e liberação de anticorpos específicos capazes de inativar ou regular negativamente a atividade viral (Shah et al., 2020; Sette et al., 2021; Jordan, 2021).

A observação de que os indivíduos fumantes apresentam melhor desempenho na infecção por COVID-19 do que os não fumantes foi comentado anteriormente no estudo de Landoni et al. (2020). Outros estudos discutiram o estabelecimento da COVID-19 em três grupos: 1) fumantes atuais, 2) ex-fumantes e 3) não fumantes (Vardavas; Nikitara, 2020). Os dados apresentados por Vardavas e Nikitara (2020) revelaram que os fumantes tiveram 1,4 e 2,4 vezes mais possibilidade, respectivamente, para desenvolver sintomas graves de COVID-19 e necessidade de ventilação mecânica, ou morrer, em comparação com não fumantes. Esses resultados contrastam com os mostrados aqui (Tabela 11). No presente conjunto de dados, de 50 fumantes morreram e dentre os 50 não fumantes, 16 morreram de COVID-19 (Tabela 11). Estes dados apoiam a hipótese de que os fumantes poderiam ter uma resposta diferencial pós infecção por COVID-19, posto por Bernardisa e Busàb (2020). No entanto, esta crença não envolve a regulação negativa de doenças agudas, reação inflamatória ou redução da tempestade de citocinas, estabelecida principalmente na mediação da resposta inata.

Muitos outros estudos indiretamente também apoiam esta hipótese. Durante a infecção por um novo patógeno (ou seja, SARS-CoV-2), o sistema imunológico requer tempo para responder adequadamente. Às vezes, os patógenos são mais rápidos em causando infecção do que o sistema imunológico produz uma resposta, levando à morte. Em relação aos vírus respiratórios como o SARS-CoV-2, os interferons tipo I e III compõem o antiviral essencial resposta (Cheroni et al., 2021; Stanifer et al., 2020). Por exemplo, um estudo revelou que o pré-tratamento com interferon tipo I e III reduziu a replicação de SARSCoV-2 *in vitro* (Vabret et al., 2020). Contudo, *in vivo*, o momento da liberação do interferon é crítico para o hospedeiro, e a desregulação na liberação de interferon pode levar a uma tempestade de citocinas, contribuindo para o agravamento da COVID-19 (Vabret et al., 2020).

Os interferons também são cruciais para a defesa do corpo contra vírus de plantas, como o TMV (Orchansky et al., 1982). Embora o TMV não possa causar infecção em humanos, induz aumento dos níveis de interferon, e assim pode ser importante no primeiro contato com SARS-CoV-2. No caso de fumantes ativos, a exposição diária ao TMV, uma partícula viral não patogênica, mas imunogênica, pelo uso oral do tabaco poderia cronicamente, ao longo dos anos, estimular uma resposta antiviral natural mediada por anticorpos na mucosa respiratória conferindo resistência inicial às etapas iniciais da infecção por SARS-CoV-2. O RNA do TMV está presente em amostras de escarro e saliva de fumantes e ausente em não fumantes, como esperado (Balique et al., 2021; Leclair, 1967).

Em um estudo interessante de Li et al. (2011) foi relatado que a transfecção de RNA de TMV em células HeLa leva à produção de TMV-CP e, assim, indução de autofagia ativada por receptores Toll-like iniciando respostas antivirais. Além disso, um estudo de produção de anticorpos

revelou que tanto ratos como humanos produziram anticorpos anti-TMV anticorpos após exposição ao TMV (Balique et al., 2013; Liu et al., 2013).

No caso humano, os autores identificaram o aumento dos níveis de IgG (subclasses IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), IgM e IgA (Liu et al., 2013). A indução de IgA é excitante e o anticorpo IgA é abundante e essencial para a defesa da mucosa contra infecções respiratórias (Bonner et al., 2008). Entretanto, o estudo de Liu et al (2013) fornece dados muito interessantes. Estes autores investigaram a presença de anticorpos anti-TMV e relataram sua presença e fumante e não fumantes. A presença de anti-corpos anti-TMV pode representar um efeito relacionado ao fumante passivo. Pessoas que não fumam mas, estando, próximo de fumantes, inpiram a fumaça e podem absorver partículas virais por esta rota. Isto explicaria porque a quantificação dos anticopos anti-TMV foi estatisticamente superior nos fumantes, sendo então menor nos não fumantes. Este dado, aponta para uma condição imunológica distinta entre os grupos fumante e não fumante e que o último teria uma condição imunológica superior para enfrentar a infecção.

Então, é viável sugerir aqueles anticorpos IgA produzidos pelo TMV em fumantes poderiam ajudá-los a não desenvolver uma versão leve da COVID-19, acaso uma reação cruzada imunológica cruzada ocorra com proteínas do vírus humano. Esses resultados e argumentos concordam com os resultados de bioinformática. As análises de simulação computacional demonstraram que a proteína TMV-CP tem muitas sequências internas que podem atuar como epítomos para células B e, portanto, podem induzir a produção de anticorpos (Tabela 12 e Figura 4). Além disso, a análise bioinformática previu que o TMV-CP também poderia gerar peptídeos que desencadeiam o MHC I e II para induzir uma resposta imune (Tabela 12 e Fig. 5).

Em conjunto, os resultados aqui apresentados e da literatura reforçam a hipótese de que de alguma forma e no histórico prévio de tabagismo de alguns pacientes pode ajudá-los a lutar contra o SARS-CoV-2, pelo menos na fase inicial de infecção. A predição da produção de anticorpos (IgA) induzida pelo TMV-CP pode estar agindo por reação imunológica cruzada para neutralizar o SARS-CoV-2. Embora estes resultados tenham dado mais robustez sobre este efeito paradoxal de fumantes no estabelecimento do COVID-19, estudos mais aprofundados até, incluindo a genética da população e muito mais marcadores bioquímicos, são necessários para compreender melhor a correlação entre o tabagismo e o resultado da COVID-19.

6 CONCLUSÃO

As comorbidades e fatores de riscos desempenham papéis importantes na infecção por SARS-CoV-2. Os resultados deste estudo apoiam, de acordo com estudos anteriores a ideia de que as doenças de base alteram desfecho em pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Em comparação com a população saudável, as pessoas com comorbidades existentes, são mais vulneráveis a resultados graves do COVID-19.

A análise estatística indicou haver correlação entre a condição fumante, não fumante e a mortalidade por COVID-19 observada neste estudo.

Foi observado que o tabagismo está associado a um menor índice de mortalidade a infecção por SARS-CoV-2. O achado de menor chance de mortalidade entre fumantes encorajam novas pesquisas sobre a física da nicotina anticolinérgica.

É importante lembrar que a infecção por SARS-CoV-2 sempre causou uma ampla variedade de sintomas. Mesmo antes das vacinas, algumas pessoas mal adoeciam ou nem sequer apresentavam sintomas.

Vale ressaltar que a vacina trata-se da redução de riscos que observamos em uma população. Casos individuais não servem para a gente dizer se uma vacina é boa ou não. Precisamos olhar como essa vacina se comporta em uma população. Dados cientificamente comprovados mostraram a eficácia da vacina, porém nenhuma vacina oferece proteção de 100% contra doenças, mas elas reduzem os riscos.

Segundo o epidemiologista britânico Adam Kucharski, estava em andamento uma nova onda de covid-19, que vinha passando quase despercebida. Os picos alarmantes de mortes e hospitalizações por covid-19, que todos nós observamos durante os dias sombrios de 2020 e 2021, foram substituídos por uma implacável sucessão de mortes diárias.

Em conjunto, os resultados aqui apresentados e da literatura reforçam a hipótese de que de alguma forma e no histórico prévio de tabagismo de alguns pacientes pode ajudá-los a lutar contra o SARS-CoV-2, pelo menos na fase inicial de infecção. A predição da produção de anticorpos (IgA) induzida pelo TMV-CP pode estar agindo por reação imunológica cruzada para neutralizar o SARS-CoV-2.

Embora estes resultados tenham dado mais robustez sobre este efeito paradoxal de fumantes no estabelecimento do COVID-19, estudos mais aprofundados até, incluindo a genética da população e muito mais marcadores bioquímicos, são necessários para compreender melhor a correlação entre o tabagismo e o resultado da COVID-19.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYOUBKHANI, D. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. **BMJ**, v. 372, p. n693, 31 mar. 2021.

ASTUTI, I.; YSRAFIL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 407–412, abr. 2020.

AYOUBKHANI, D. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. **BMJ**, v. 372, p. n693, 31 mar. 2021.

BALIQUE, F. et al. Tobacco Mosaic Virus in the Lungs of Mice following Intra-Tracheal Inoculation. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. e54993, 30 jan. 2013.

BALIQUE, F.; COLSON, P.; RAOULT, D. Tobacco mosaic virus in cigarettes and saliva of smokers. **Journal of Clinical Virology**, v. 55, n. 4, p. 374–376, dez. 2012.

BIESALSKI, H. K. Obesity, vitamin D deficiency and old age a serious combination with respect to coronavirus disease-2019 severity and outcome. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. Publish Ahead of Print, 15 set. 2020.

BIESALSKI, H. K. Obesity, vitamin D deficiency and old age a serious combination with respect to coronavirus disease-2019 severity and outcome. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. Publish Ahead of Print, 15 set. 2020.

BONNER, A. et al. Location of secretory component on the Fc edge of dimeric IgA1 reveals insight into the role of secretory IgA1 in mucosal immunity. **Mucosal Immunology**, v. 2, n. 1, p. 74–84, 8 out. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2024.

CHERONI, C. et al. Novel interferon-sensitive genes unveiled by correlation-driven gene selection and systems biology. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 18043, 10 set. 2021.

CLIFT, A. K. et al. Smoking and COVID-19 outcomes: an observational and Mendelian randomisation study using the UK Biobank cohort. **Thorax**, v. 77, n. 1, 12 set. 2021.

Covid-19 Casos e Óbitos. Disponível em: <https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html>.

CREAGER, A. N. H. Tobacco Mosaic Virus and the History of Molecular Biology. **Annual Review of Virology**, v. 9, n. 1, p. 39–55, 29 set. 2022.

DE BERNARDIS, E.; BUSÀ, L. A putative role for the tobacco mosaic virus in smokers' resistance to COVID-19. **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 110153, out. 2020.

EDELMAN, A. et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. **Obstetrics & Gynecology**, v. Publish Ahead of Print, 5 jan. 2022.

EJAZ, H. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 12, ago. 2020.

GATECHOMPOL, S. et al. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. **AIDS Research and Therapy**, v. 18, n. 1, 5 maio 2021.

GUO, Y.-R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, 13 mar. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020.

ISLAM, K. U.; IQBAL, J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 10 nov. 2020.

JORDAN, S. C. Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 in Humans: Relevance to Acquired Immunity and Vaccine Responses. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 204, n. 3, 3 fev. 2021.

KHAN, M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. **Journal of Medical Microbiology**, 12 ago. 2020.

KLUG, A. The tobacco mosaic virus particle: structure and assembly. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 354, n. 1383, p. 531–535, 29 mar. 1999.

LANDONI, G. et al. Recent exposure to smoking and COVID-19. **Critical Care and Resuscitation**, v. 22, n. 3, p. 253–256, 1 set. 2020.

LECLAIR, R. A. Recovery of culturable tobacco mosaic virus from sputum and thoracentesis fluids obtained from cigarette smokers with a history of pulmonary disease. **PubMed**, v. 95, n. 3, p. 510–1, 1 mar. 1967.

LI, L. et al. The invasion of tobacco mosaic virus RNA induces endoplasmic reticulum stress-related autophagy in HeLa cells. **Bioscience Reports**, v. 32, n. 2, p. 171–184, 21 nov. 2011.

LIMA-MARTÍNEZ, M. M. et al. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, out. 2020.

LIU, J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, v. 55, p. 102763, 1 maio 2020.

LIU, R. et al. Humans Have Antibodies against a Plant Virus: Evidence from Tobacco Mosaic Virus. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e60621, 3 abr. 2013.

LIU, X. et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. **Acta Pharmacologica Sinica**, 19 mar. 2021.

MALTA, M. et al. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. **Revista De Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 559–565, 1 jun. 2010.

MATRICARDI, P. M.; DAL NEGRO, R. W.; NISINI, R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. **Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 31, n. 5, p. 454–470, 1 jul. 2020.

NASCIMENTO, V. A. et al. Características clínicas e efeitos do Covid-19 nos pacientes idosos: uma revisão integrativa. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 9, n. 6, p. 617–622, 20 dez. 2020.

Neuman BW, Adair BD, Yager M, Buchmeier MJ. Purification and Electron Cryomicroscopy of Coronavirus Particles. 2020, *Methods in Molecular Biology*, vol. 454: SARS- and Other Coronaviruses, Edited by: D. Cavanagh, DOI: 10.1007/978-1-59745-181-9 C 12, Humana Press, New York, NY

ORCHANSKY, P.; RUBINSTEIN, M.; SELA, I. Human interferons protect plants from virus infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 79, n. 7, p. 2278–2280, 1 abr. 1982.

PALEIRON, N. et al. Impact of Tobacco Smoking on the Risk of COVID-19: A Large Scale Retrospective Cohort Study. **Nicotine & Tobacco Research**, p. ntab004, 9 jan. 2021.

PEREZ, A. et al. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. **Current Hypertension Reports**, v. 23, n. 6, jun. 2021.

PRAKASH GANGADARAN et al. COVID-19 and diabetes: What do we know so far? **Experimental Biology and Medicine**, v. 247, n. 15, p. 1330–1334, 27 jul. 2022.

REGENMORTEL, VAN. The antigenicity of tobacco mosaic virus. **Philosophical Transactions of the Royal Society B**, v. 354, n. 1383, p. 559–568, 29 mar. 1999.

RODGERS, A. et al. Smoking and COVID-19: A Literature Review of Cohort Studies in Non-Chinese Population Settings. **Tobacco Use Insights**, v. 14, p. 1179173X2098867, jan. 2021.

SETTE, A.; CROTTY, S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. **Cell**, v. 184, n. 4, p. 861–880, jan. 2021.

SHAH, V. K. et al. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 1949, 7 ago. 2020.

SILVA, G. M. DA et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

STANIFER, M. L. et al. Importance of Type I and III Interferons at Respiratory and Intestinal Barrier Surfaces. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 11 dez. 2020.

STASI, C. et al. Treatment for COVID-19: An overview. **European Journal of Pharmacology**, v. 889, p. 173644, 15 dez. 2020.

VABRET, N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. **Immunity**, v. 52, n. 6, maio 2020.

VARDAVAS, C.; NIKITARA, K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. **Tobacco Induced Diseases**, v. 18, n. March, 20 mar. 2020.

WARADON SUNGNAK et al. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. **PubMed**, 13 mar. 2020.

XU, G. et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. **BMJ**, v. 362, n. 1, p. k1497, 4 set. 2018.

YAO, H. et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. **Cell**, v. 183, n. 3, p. 730-738.e13, out. 2020.

ZAIDI, F. Z. et al. COVID-19 and the ABO blood group connection. **Transfusion and Apheresis Science**, p. 102838, jun. 2020.

ZAIDI, F. Z. et al. COVID-19 and the ABO blood group connection. **Transfusion and Apheresis Science**, p. 102838, jun. 2020.

ZENG, Z. et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 27 ago. 2020.

ZHOU, Y. et al. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID -19). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 37, n. 2, 26 jun. 2020.

8 ANEXOS

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS DA SECRETARIA DE SAÚDE DE FORTALEZA - HSJ



Continuação do Parecer: 6.523.705

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

- O propósito desta submissão é apresentar o relatório Parcial do estudo.
- Foi anexado RELATÓRIO referente aos resultados obtidos na presente pesquisa.
- SERÁ FEITA A DISCURSÃO E CONCLUSÃO EM NOVEMBRO/2023.
- A DISSERTAÇÃO SERÁ DEFENDIDA EM DEZEMBRO/2023

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Apresentar Relatório Final

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	RELATORIO_DE_PESQUISADOR.doc	13/11/2023 18:14:31	LUZIA SOARES DIAS	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 22 de Novembro de 2023

Assinado por:
LISANDRA SERRA DAMASCENO
(Coordenador(a))

Para cadastrar um novo projeto, clique aqui: [Nova Submissão](#) Para cadastrar projetos aprovados anteriores à Plataforma Brasil, clique aqui: [Projeto anterior](#)

BUSCAR PROJETO DE PESQUISA:

Título do Projeto de Pesquisa: CAAE:

Pesquisador Responsável: Última Modificação: Tipo de Projeto:

Palavra-chave:

« SITUAÇÃO DA PESQUISA

- | | | |
|--|---|--|
| ☒ Marcar Todas | ☒ Não Aprovado no CEP | ☒ Recurso Submetido ao CEP |
| ☒ Aprovado | ☒ Pendência Documental Emitida pela CONEP | ☒ Recurso Submetido à CONEP |
| ☒ Em Avaliação Ética | ☒ Pendência Documental Emitida pelo CEP | ☒ Recurso não Aprovado no CEP |
| ☒ Em Edição | ☒ Pendência Emitida pela CONEP | ☒ Retirado |
| ☒ Em Recepção e Validação Documental | ☒ Pendência Emitida pelo CEP | ☒ Retirado pelo Centro Coordenador |
| ☒ Não Aprovado - Não Cabe Recurso | | |
| ☒ Não Aprovado na CONEP | | |

[Buscar Projeto de Pesquisa](#)

[Limpar](#)

LISTA DE PROJETOS DE PESQUISA:

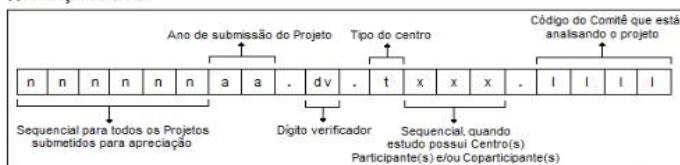
Tipo *	CAAE *	Versão *	Pesquisador Responsável *	Comitê de Ética *	Instituição *	Origem *	Última Avaliação *	Situação *	Ação
P	49895321.8.0000.5044	2	LUZIA SOARES DIAS	5044 - Hospital São José de Doenças Infecciosas da Secretaria de Saúde de Fortaleza - HSJ		PO	PO	Aprovado	

LEGENDA:

(*) Tipo

P = Projeto de Centro Coordenador Pp = Projeto de Centro Participante Pc = Projeto de Centro Coparticipante

(*) Formação do CAAE



(*) Origem / Última Avaliação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador	POp = Projeto Original de Centro Participante	POc = Projeto Original de Centro Coparticipante
E = Emenda de Centro Coordenador	Ep = Emenda de Centro Participante	Ec = Emenda de Centro Coparticipante
N = Notificação de Centro Coordenador	Np = Notificação de Centro Participante	Nc = Notificação de Centro Coparticipante

(*) Lista de Projetos de Pesquisa

- A exibição da ação  indica que existem uma ou mais emendas em fila, ou seja, que aguardam apreciação.

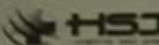
Tabela 1:

	Total	Óbito		p-Valor	OR	IC 95%	
		Não	Sim				
Total	441	160 (36,3%)	281 (63,7%)	-	-	-	-
Sexo							
Feminino	172 (39.0%)	57 (35.6%)	115 (40.9%)	0,273	0,80	0,53	1,19
Masculino	269 (61.0%)	103 (64.4%)	166 (59.1%)				
Idade							
Até 50	120 (27.2%)	61 (38.1%)*	59 (21.0%)	<0,001	2,32	1,51	3,56
>50	321 (72.8%)	99 (61.9%)	222 (79.0%)*				
Asma							
Não	393 (89.1%)	150 (93.8%)*	243 (86.5%)	0,018	2,35	1,14	4,85
Sim	48 (10.9%)	10 (6.3%)	38 (13.5%)*				
Obesidade							
Não	279 (63.3%)	106 (66.3%)	173 (61.6%)	0,327	1,23	0,82	1,84
Sim	162 (36.7%)	54 (33.8%)	108 (38.4%)				
Hiper							
Não	240 (54.4%)	90 (56.3%)	150 (53.4%)	0,561	1,12	0,76	1,66
Sim	201 (45.6%)	70 (43.8%)	131 (46.6%)				
Diabetes							
Não	292 (66.2%)	110 (68.8%)	182 (64.8%)	0,395	1,20	0,79	1,81
Sim	149 (33.8%)	50 (31.3%)	99 (35.2%)				
Tabagismo							
Não	425 (96.4%)	144 (90.0%)	281 (100.0%)*	<0,001	0,34	0,30	0,39
Sim	16 (3.6%)	16 (10.0%)*	0 (0.0%)				
Alcoolismo							
Não	423 (95.9%)	150 (93.8%)	273 (97.2%)	0,082	0,44	0,17	1,14
Sim	18 (4.1%)	10 (6.3%)	8 (2.8%)				
HIV							
Não	441 (100.0%)	160 (100.0%)	281 (100.0%)	1,000	NC	NC	NC
Sim	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)				
PCR							
Até 40	182 (41.3%)	160 (100.0%)*	22 (7.8%)	<0,001	8,27	5,59	12,24
>40	259 (58.7%)	0 (0.0%)	259 (92.2%)*				

Tabela 2:

	p-Valor	ORa	IC95 %	
Óbito				
Idade>50	<i>*0,043</i>	<i>2,58</i>	<i>1,87</i>	<i>7,63</i>
Asma	0,169	2,74	0,65	11,54
Tabagismo	1,000	0,65	0,07	6,54
PCR>40	0,972	0,57	0,06	5,72

*p<0,05, regressão logística multinomial; ORa = odds ratio ajustada; IC95% = Intervalo de confiança 95% da ORa.

	HOSPITAL SÃO JOSÉ EVOLUÇÃO	 GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ SECRETARIA DA SAÚDE
IDENTIFICAÇÃO PACIENTE/CADASTRO		
Nome: [REDACTED] Data Nascimento: [REDACTED] Mãe: [REDACTED] Endereço: [REDACTED]	Prontuário: [REDACTED] Sexo: Feminino Telefone: [REDACTED] Bairro: ZONA RURAL	Admissão: 02/04/2021 RG: [REDACTED] CEP: [REDACTED]
Profissional: [REDACTED]		Data/Hora: 03/04/2021 10:39
Evolução		
- COVID-19 (SWAB POSITIVO DIA 22/03) - DATA DE INÍCIO DE SINTOMAS: 18/03 - TCAR TÍPICA COM 50-75% DE COMPROMETIMENTO - SEM COMORBIDADES CONHECIDAS HDA: PACIENTE TAQUIDISPNEICA E SEM CONDIÇÕES DE RELATAR DETALHES DA HISTÓRIA. RELATO DE PRONTUÁRIO AFIRMA QUE HÁ CERCA DE 15 DIAS PACIENTE VEM EVOLUINDO COM SÍNDROME GRIPAL. ENOS ÚLTIMOS DIAS SOMOU-SE DISPNEIA. DEU ENTRADA EM MR 10L/MIN COM ST02 92% E COM RELATO DE SANGRAMENTO GENITAL APÓS PASSAGEM DE SVD NA UPA. EM USO DE: - PRECEDEX - DEXAMETASONA 10MG 01X AO DIA (01/04/2021) - OMEPRAZOL 40MG 01X AO DIA PARÂMETROS: TAX: 36,8-37,3°C; PAM: 83-96; FC: 86-107; SAT02: 90-99%; GLICEMIA 102-117-92-103 # EVOLUÇÃO: PACIENTE TAQUIPNEICA E POLIQUEIXOSA EM USO DE TAF FIO2 100% FLUXO 45% REFERINDO FOME INTENSA E SEDE. AINDA COM FALA ENTRECORTADA E POUCO COLABORATIVA. # AO EXAME - EGRUIM, TAQUIPNEICA, POUCO COOPERATIVA - MV+ SEM RA FR. 32 IRPM SEM USO DE MUSCULATURA ACESSÓRIA EM USO DE TAF - RCR 2T BNF SEM SOPROS - ABD: RHA+ PLANO FLÁCIDO ALGO DOLOROSO A PALPAÇÃO - EXT PPP SEM EDEMA OU CIANOSE # EXAMES: - TC DE TÓRAX SEM CONTRASTE 01/04/2021: Opacidades em vidro-fosco dispersas por ambos os pulmões, por vezes associadas a espessamentos septais interlobulares ou aspecto consolidativo incipiente, acometendo cerca de 50 a 75% do parênquima pulmonar bilateral (análise visual subjetiva), podendo representar processo inflamatório / infeccioso, devendo-se incluir entre os diferenciais, etiologia viral. A hipótese de SARS-CoV-2 (COVID-19), deve ser incluída nos diferenciais. Estriasatelectásicas esparsas bilaterais. - LAB (02/04): HB 14,1; KEUCO 12500 (LINF 625); PLAQ 269000; PCR 288 (324); K 2,98; NA 138; CRE 0,6; UREIA 40; GASO ART PH 7,4 PCO2 43 PO2 75,2 BIC 30,4 ST02 95,8 CONDUTA 1. PACIENTE TAQUIPNEICA EM USO DE TAF COM ROX-INDEX 3,2 --> AKTO RISCO DE TOT; 2. CONVERSO COM PCT SOBRE IMPORTÂNCIA DE COOPERAÇÃO PARA OTIMIZAR TRATAMENTO; 3. SOLICITO NOVA GASOMETRIA 4. FAÇO REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO		