



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**NILCYELI LINHARES ARAGÃO**

**RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E CHOQUE SÉPTICO EM  
PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19**

**FORTALEZA-CE**

**2023**

NILCYELI LINHARES ARAGÃO

RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E CHOQUE SÉPTICO EM  
PACIENTES CRÍTICOS COM COVID-19

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin

**FORTALEZA-CE**

**2023**

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)

---

A672r Aragão, Nilcyeli Linhares.  
Relação entre biomarcadores endoteliais e choque séptico em pacientes críticos com COVID-19 / Nilcyeli Linhares Aragão. – 2023.  
61 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin.

Coorientação: Profa. Dra. Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque.

1. COVID-19. 2. Drogas vasoativas. 3. Endotélio. 4. Choque séptico. 5. Biomarcadores vasculares. I. Título.

CDD 610

---

NILCYELI LINHARES ARAGÃO

RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E CHOQUE SÉPTICO EM  
PACIENTES GRAVES COM COVID-19

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruin - Orientador  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Profa. Dra. Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque  
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

---

Profa. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira  
Universidade Federal do Ceará - UFC

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Dr. Pedro Felipe Carvalhedeo de Bruin, por ter aceitado me apoiar e me impulsionar nesta jornada. Agradeço a confiança e os ensinamentos ao longo destes anos.

À Professora Dra. Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque pelo convite para participar deste grande projeto de pesquisa em COVID-19 e pela mão amiga durante os anos difíceis de pandemia.

Ao Professor Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses pelos ensinamentos de bioestatística e pela valiosa contribuição para a construção deste trabalho.

Ao Professor Dr. Geraldo Bezerra da Silva Júnior pela oportunidade de participar deste grande projeto de pesquisa em COVID.

A todos dos laboratórios LABICONTE e LBFBC pela contribuição neste estudo.

Às minhas amigas queridas Natália e Marza pela amizade sólida e verdadeira, que se fortaleceu no enfrentamento da COVID-19 e nas pesquisas.

À Ana Paula Pires Lázaro, colega de pesquisa e de medicina, por ser uma entusiasta incansável dos nossos projetos.

Às queridas Ivone e Lucélia pela dedicação com que administram o Programa de Pós-graduação.

A todos do grupo de pesquisa de COVID, que mesmo durante os picos da pandemia, cansados e temerosos pelo futuro, mantinham-se firmes na missão de prestar assistência aos pacientes graves e de produzir ciência, num duplo compromisso com a profissão e com a cidadania. Tenho muito orgulho de estar entre vocês.

## RESUMO

**Introdução:** O choque séptico por COVID-19 tem importante impacto na mortalidade de pacientes críticos admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Trata-se de uma resposta hiperinflamatória com consequente disfunção orgânica. Tais alterações são mediadas pela descamação do glicocálice, geração de espécies reativas de oxigênio, exposição de moléculas de adesão endotelial e ativação do fator tecidual. A sepse afeta praticamente todas as funções das células endoteliais e é considerada o fator chave na progressão do quadro para falência de múltiplos órgãos. **Objetivo:** Correlacionar biomarcadores vasculares com a presença de choque séptico em pacientes críticos com COVID-19. **Métodos:** Foi realizado um estudo prospectivo com 86 pacientes com COVID-19 grave admitidos em UTI entre junho de 2020 e abril de 2021. Os pacientes foram acompanhados até o 28º dia de internamento. Exames laboratoriais e biomarcadores vasculares, como VCAM-1, sindecan-1, angiopoetina-1 e angiopoetina-2 foram quantificados no momento da admissão na UTI e associados à presença ou não de choque séptico nos primeiros sete dias de internamento. **Resultados:** A idade média dos participantes do estudo foi de  $60 \pm 16$  anos e maioria era do sexo masculino (59% da amostra). O tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão foi de  $11,7 \pm 7,4$  dias. Os participantes permaneceram internados na UTI, em média, por  $12 \pm 7,5$  dias. Trinta e seis (42%) pacientes foram a óbito durante o internamento e 50 (58%) sobreviveram. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (39%), obesidade (31%) e diabetes mellitus (23%). Setenta e dois por cento (72%) da amostra estava em uso de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de internação, com índice de oxigenação médio de  $183,9 \pm 115$ . Os pacientes admitidos com choque séptico caracterizaram-se por apresentar mais taquicardia na admissão ( $107\text{bpm} \pm 22$  versus  $92\text{bpm} \pm 20$ ,  $p = 0,003$ ); maiores escores de SAPS3 [ $68,66$  ( $64,5-75,5$ ) versus  $41,5$  ( $37 - 59,7$ ),  $p < 0,001$ ] e necessidade mais frequente de ventilação mecânica invasiva (63% versus 37%,  $p < 0,001$ ). O grupo que usou vasopressores apresentou níveis mais elevados de D-dímero [ $2,46\text{ng/ml}$  ( $0,6 - 6,1$ ) versus  $1,01\text{ng/ml}$  ( $0,62 - 2,6$ ),  $p = 0,019$ ] e de LDH ( $929\text{U/L} \pm 382$  versus  $766\text{U/L} \pm 312$ ), em comparação com o grupo que não utilizou drogas vasoativas. A frequência de óbitos durante o internamento foi maior no grupo que usou aminas vasoativas nas primeiras 24 horas de UTI, em comparação àqueles que não usaram (70% versus 30%,  $p = 0,002$ ). Sindecan-1 esteve independentemente associado a necessidade de aminas vasoativas, e valores admissionais acima de  $269\text{ ng/ml}$  (95% IC  $0,524 - 0,758$ ,  $p = 0,024$ ) foram capazes de prever a necessidade de vasopressores durante os 7 dias subsequentes ao internamento. **Conclusão:** Pacientes com choque séptico por COVID-19 associaram-se a um maior uso de ventilação mecânica, a maiores escores de SAPS3 e a um maior risco de óbito durante o internamento. Adicionalmente, o sindecan-1 mostrou-se como um biomarcador útil para monitoramento da progressão da COVID-19 para choque séptico. Os dados deste estudo evidenciam que a COVID-19 grave resulta em injúria vascular e degradação do glicocálice endotelial.

**Palavras-chave:** COVID-19, drogas vasoativas, endotélio, choque séptico, biomarcadores vasculares.

## ABSTRACT

**Introduction:** Septic shock due to COVID-19 impacts the mortality of critically ill patients admitted to Intensive Care Units (ICU). It is a hyperinflammatory response with consequent organ dysfunction. Such changes are mediated by glycocalyx desquamation, generation of reactive oxygen species, exposure of endothelial adhesion molecules, and tissue factor activation. Sepsis affects practically all endothelial cell functions and is considered a critical factor in the progression of the condition to multiple organ failure. **Aim:** To correlate vascular biomarkers with septic shock in critically ill patients with COVID-19. **Methods:** A prospective study was carried out with 86 patients with severe COVID-19 admitted to the ICU between June 2020 and April 2021. Patients were followed up until the 28th day of hospitalization. Laboratory tests and vascular biomarkers, such as VCAM-1, syndecan-1, angiopoietin-1, and angiopoietin-2, were quantified upon admission to the ICU and associated with the need or not for vasopressors in the first seven days of hospitalization. **Methods:** A prospective study was carried out with 86 patients with severe COVID-19 admitted to the ICU between June 2020 and April 2021. Patients were followed up until the 28th day of hospitalization. Laboratory tests and vascular biomarkers, such as VCAM-1, syndecan-1, angiopoietin-1, and angiopoietin-2, were quantified upon admission to the ICU and associated with the need or not for vasopressors in the first seven days of hospitalization. **Results:** The mean age of study participants was  $60 \pm 16$  years, and most were male (59% of the sample). The mean time between the onset of symptoms and admission was  $11.7 \pm 7.4$  days. On average, the participants remained in the ICU for  $12 \pm 7.5$  days. Thirty-six (42%) patients died during hospitalization, and 50 (58%) survived. The most frequent comorbidities were hypertension (39%), obesity (31%), and diabetes mellitus (23%). Seventy-two percent (72%) of the sample were using mechanical ventilation in the first 24 hours of hospitalization, with a mean oxygenation index of  $183.9 \pm 115$ . Patients who used vasopressors were characterized by more tachycardia on admission ( $107 \pm 22$  versus  $92 \pm 20$ ,  $p = 0.003$ ); higher SAPS3 scores [ $68.66$  ( $64.5-75.5$ ) versus  $41.5$  ( $37 - 59.7$ ),  $p < 0.001$ ] and more frequent need for invasive mechanical ventilation (63% versus 37%,  $p < 0.001$ ). The group using vasopressors had higher levels of D-dimer [ $2.46$  ( $0.6 - 6.1$ ) versus  $1.01$  ( $0.62 - 2.6$ ),  $p = 0.019$ ], and LDH ( $929 \pm 382$  versus  $766 \pm 312$ ), compared to the group that did not use vasoactive drugs. The frequency of deaths during hospitalization was higher in the group that used vasoactive amines in the first 24 hours in the ICU compared to those that did not use them (70% versus 30%,  $p = 0.002$ ). Syndecan-1 was independently associated with the need for vasoactive amines, and admission values above 269 ng/ml (95% CI 0.524 – 0.758,  $p = 0.024$ ) were able to predict the need for vasopressors during the seven days following admission. **Conclusion:** Patients with septic shock due to COVID-19 are associated with greater use of mechanical ventilation, higher SAPS3 scores, and a higher risk of death during hospitalization. Furthermore, syndecan-1 has been shown to be a valuable biomarker for monitoring the progression of COVID-19 to septic shock. Data from this study show that severe COVID-19 results in vascular injury and endothelial glycocalyx degradation.

**Keywords:** COVID-19, vasopressors, endothelium, septic shock, vascular biomarkers.

## LISTA DE ABREVIATURAS

2019-nCoV	<i>Primeira nomeação do Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
ALT	<i>Aspartato alanintransferase</i>
AST	<i>Aspartato aminotransferase</i>
bpm	Batimentos cardíacos por minuto
CDC	<i>Center Disease Control</i>
COVID-19	<i>Coronavírus Disease-2019</i>
DPP4	Dipeptidill peptidase-4
DVA	Drogas vasoativas
ECA 2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
FR	Frequência respiratória
IJF	Instituto Doutor José Frota
IMC	Índice de massa corporal
irpm	Incursões respiratórias por minuto
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PaO2	Pressão parcial de oxigênio arterial
PCO2	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
pH	Potencial hidrogeniônico
IOX	Índice de oxigenação
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativado

TAP	Tempo de atividade de protrombina
INR	Razão de normalização internacional
PCR	Proteína-C reativa
RNA	Ácido desoxirribonucléico
ROC	Característica de operação do receptor
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SARS-CoV	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Sepsis-3	Terceiro consenso internacional para definição de sepse e choque séptico
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
Tie2	Receptores de angiopoietina - 2
TMPRSS2	Serina protease 2-transmembrana
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Protein 1</i>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estrutura típica de um coronavírus, exibindo suas proteínas estruturais, com envelope circundando o RNA viral .....	13
<b>Figura 2</b> - Representação esquemática da aderência e entrada do vírus coronavírus humano nas células do trato respiratório. A glicoproteína <i>spike</i> do envelope viral adere ao receptor ECA 2 para SARS-CoV e DPP4 para MERS-CoV .....	16
<b>Figura 3</b> - Representação dos leucócitos aderindo à parede endotelial através de moléculas de VCAM, diante da ativação endotelial.	22
<b>Figura 4</b> - Os principais componentes do glicocálice endotelial, com destaque para as glicoproteínas (sindecan-1 e glipecano-1) e proteoglicanos (HS, HA, AS e CS) .....	23
<b>Figura 5</b> - Desenho esquemático evidenciando as estruturas das angiopoietinas 1 e 2 e suas ligações através dos receptores endoteliais Tie2 .....	24
<b>Figura 6</b> - Fluxograma de inclusão dos pacientes para a análise primária.	33
<b>Figura 7</b> - Relação entre óbitos durante o internamento e a presença ou não de choque séptico na admissão da UTI.....	38
<b>Figura 8</b> - Curva ROC e análise de sobrevida de <i>Kaplan-Meier</i> .....	40
7A - Curva ROC analisa os níveis de Sindecan-1 em distinguir a presença de choque séptico na admissão hospitalar .....	40
7B - Curva de sobrevida para início do uso de drogas vasoativas, durante internação na UTI de pacientes críticos com COVID-19 estratificados de acordo com o melhor ponto de corte do nível de Sindecan-1 .....	40
<b>Figura 9</b> - Associação entre níveis de Sindencan-1 e parâmetros laboratoriais .....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características demográficas e parâmetros clínicos dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI .....	35
<b>Tabela 2</b> - Dados laboratoriais dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.....	36
<b>Tabela 3</b> - Biomarcadores endoteliais dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.....	37
<b>Tabela 4</b> - Predição da performance dos biomarcadores endoteliais para uso de drogas vasoativas em pacientes graves com COVID – 19 .....	37
<b>Tabela 5</b> - Relação entre níveis de Sindecán-1 na admissão e choque séptico nos primeiros 7 dias de evolução clínica .....	41

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
1.1. Histórico .....	13
1.2. Epidemiologia .....	14
1.3. Etiologia e transmissão .....	14
1.4. Variantes SARS-CoV-2 .....	15
1.5 Fisiopatogenia .....	16
1.6. Fisiopatologia da lesão endotelial associada à COVID-19 .....	17
1.7. Diagnóstico .....	18
1.8. Quadro clínico .....	19
1.9. Choque séptico associado à COVID-19 .....	20
1.10. Biomarcadores endoteliais e choque séptico .....	21
1.10.1. VCAM-1 .....	22
1.10.2. Glicocálice e Sindecán-1 .....	22
1.10.3. Angiopoiétina -1 e 2.....	24
1.11 Imunização contra COVID-19.....	25
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
2.1. Objetivo Geral .....	26
2.2. Objetivos Específicos .....	26
<b>3. MÉTODOLOGIA .....</b>	<b>27</b>
3.1. Desenho do Estudo .....	27
3.2. Caracterização do Local do Estudo .....	27
3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão .....	27
3.4. Coleta de Material Biológico .....	27

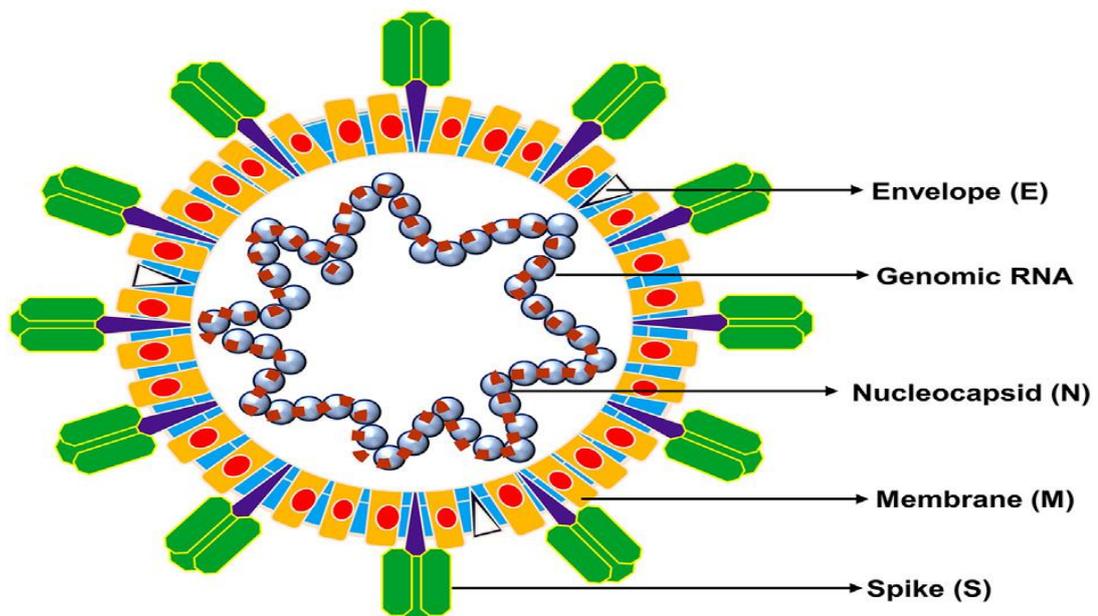
3.5. Parâmetros analisados .....	28
3.5.1. <i>Parâmetros clínicos</i> .....	28
3.5.2. Definição de termos e variáveis .....	28
3.6. Métodos analíticos .....	29
3.7. Medições de Biomarcadores endoteliais .....	30
3.8. Análise estatística .....	30
3.9. Ética .....	32
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
4.1. Características clínicas e desfechos dos pacientes com COVID-19 grave.....	33
4.2 Comparação de características clínicas com a presença de choque séptico na admissão .....	34
4.3 Comparação entre parâmetros laboratoriais e uso ou não drogas vasoativas na admissão .....	34
4.4. Valor prognóstico de biomarcadores endoteliais em pacientes com COVID-19 .....	37
4.5. Associação entre os níveis de sindecán-1 e parâmetros laboratoriais de hipoperfusão tecidual .....	41
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>51</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Histórico

No último dia de 2019, o escritório da Organização Mundial de Saúde (OMS) na China foi notificado sobre um conjunto de casos de uma nova pneumonia viral, de causa desconhecida, na cidade de Wuhan, província de Hubei (CARVALHO, KRAMMER, IWASAKI, 2021). Segundo informações divulgadas pelo *Center Disease Control* (CDC, 2021), autoridades de saúde pública chinesas identificaram um novo coronavírus como o agente causador do quadro (figura 1). Em menos de 2 semanas, o primeiro rascunho do genoma do novo coronavírus foi divulgado pelo GenBank®, um banco de dados de sequenciamento genético da *National Institutes of Health* (NIH). Este vírus rapidamente se espalhou pelo mundo, iniciando a pandemia mais letal do século XXI (CARVALHO, KRAMMER, IWASAKI, 2021).

**Figura 1** - Estrutura típica de um coronavírus, exibindo suas proteínas estruturais, com envelope circundando o RNA viral (KIRTIPAL, BHARADWAJ, KANG, 2020).



No início de fevereiro de 2020, foram contabilizadas as primeiras 1000 mortes por esta doença (CDC, 2021). O novo coronavírus foi inicialmente chamado de 2019-nCoV. Em 11 de fevereiro, foi renomeado para SARS-CoV-2, responsável por causar a doença *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19), de acordo com informações da Organização Panamericana da Saúde (OPAS, 2021).

O primeiro caso de COVID-19 do Brasil foi registrado no dia 26 de fevereiro de 2020. Um homem de 61 anos foi admitido no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, com sintomas gripais e histórico de viagem à Itália. Nesta época, a região da Lombardia apresentava números alarmantes de novos casos de COVID-19 (UNASUS, 2020).

Em 11 de março do mesmo ano, após mais de 118.000 casos confirmados em 114 países e 4.291 mortes, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia (WHO, 2020).

## 1.2 Epidemiologia

Desde o relato dos primeiros doentes em dezembro de 2019 até o dia 11 de fevereiro de 2023, acumulam-se mais de 755 milhões de casos confirmados de COVID-19 ao redor do mundo, incluindo mais de 6,8 milhões de mortes (WHO, 2020).

O Brasil, até o momento, contabiliza 36.097.000 de casos confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2, ocupando o 5º lugar entre os países com o maior número de casos e o 2º lugar em número absoluto de mortes, registrando mais de 697.000 óbitos decorrentes desta doença (WHO, 2020).

O Ceará, estado brasileiro no qual foi conduzido este estudo, registra até a presente data, quase 1.450.000 casos confirmados de COVID-19 e mais de 28 mil mortes (BRASIL, 2023).

## 1.3 Etiologia e transmissão

Os coronavírus são vírus envelopados, com genoma composto por uma molécula de RNA, fita simples, não segmentada, de polaridade positiva. Com base na taxonomia, o SARS-CoV-2 foi classificado pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* como um vírus da família *Coronaviridae*, subfamília

*Coronavirinae*, ordem *Nidovirales*, reino *Riboviria*. Baseado em estudos prévios, o SARS-CoV-2 se agrupa com os SARS-CoV em árvores da espécie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARS-CoV), pertencente ao gênero *Betacoronavirus* (GORBALENYA *et al.*, 2020). Na família dos betacoronavírus, também está presente o MERS-CoV, responsável por causar a síndrome respiratória do oriente médio (MEDAD *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente de pessoa para pessoa, por meio de partículas respiratórias, de tamanhos variados, que são liberados quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala (MA *et al.*, 2021). Considerando que estas partículas, gotículas ou aerossóis estão concentrados a poucos metros de distância da pessoa infectada, é razoável inferir que probabilidade de transmissão diminui com o distanciamento físico, o aumento da ventilação do ambiente (GANDHI, LYNCH, DEL RIO, 2020) e o uso de máscaras (CHU *et al.*, 2020).

O período de incubação da doença varia de 1 a 7 dias, com mediana de 5 dias (LAUER *et al.*, 2020) ou 6,5 dias em outras análises (WU *et al.*, 2022). A transmissão começa 1 a 3 dias antes do início dos sintomas e aumenta durante o período clínico da infecção (WEI *et al.*, 2020).

#### **1.4 Variantes SARS-CoV-2**

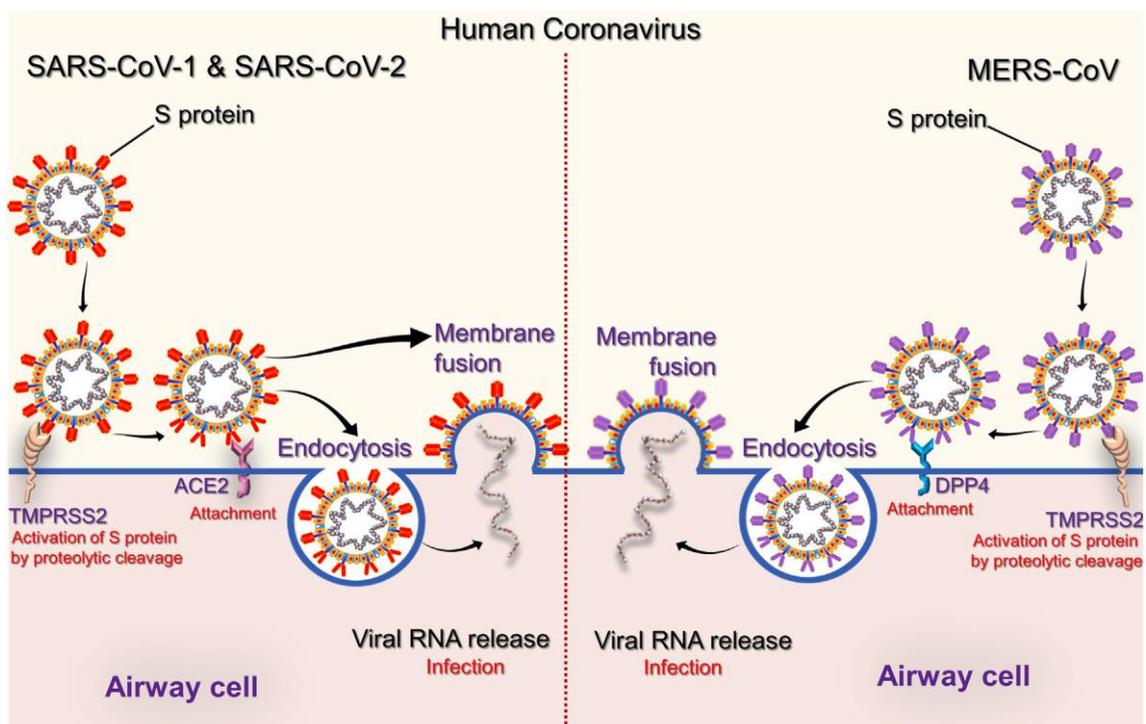
Assim como outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 está constantemente sofrendo novas mutações que, potencialmente, podem alterar sua infectividade ou virulência. Ademais, as mutações podem aumentar a habilidade do vírus de escapar da resposta imune desenvolvida através de infecções ou vacinas prévias (PAN *et al.*, 2023).

Passados quase três anos de pandemia, diversas cepas variantes, tais como alpha (B.1.1.7), beta (B.1351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) e omicron (B.1.1.529), emergiram no cenário mundial, causando múltiplas ondas de contágio e contribuindo para o alarmante número de mortes em todo o planeta (PAN *et al.*, 2023).

## 1.5 Fisiopatogenia

O vírion SARS-CoV-2 é caracterizado por um nucleocapsídeo, uma membrana, um envelope e uma proteína *spike* (proteína S). Segundo Palestra *et al.* (2023), esta última desempenha papel fundamental no processo de infecção, permitindo a entrada do vírus na célula através da interação com dois receptores, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e a serina protease 2-transmembrana (TMPRSS2), conforme ilustrado na figura 2. A infecção pelo SARS-CoV-2 se inicia com a fixação da partícula viral na superfície da célula hospedeira pela proteína S. Para que esta fusão da membrana viral com a membrana da célula hospedeira aconteça, a proteína S deve ser clivada em dois domínios (S1 e S2) pela TMPRSS2. O processo de fusão começa quando o domínio S1 se liga ao receptor ECA2 (KIRTIPAL, BHARADWAJ, KANG, 2020). ECA2 e TMPRSS2 são expressas em diferentes órgãos, incluindo pulmões, rins, intestino e coração (HOFFMANN *et al.*, 2020).

**Figura 2** - Representação esquemática da aderência e entrada do vírus coronavírus humano nas células do trato respiratório. A glicoproteína *spike* do envelope viral adere ao receptor ECA 2 para SARS-CoV e DPP4 para MERS-CoV. (KIRTIPAL, BHARADWAJ, KANG, 2020)



O sítio primário de infecção da COVID-19 é o trato respiratório superior e inferior. O vírus infecta as células caliciformes secretoras da mucosa nasal e pneumócitos alveolares tipo II, ligando-se à ECA2 (HOFFMANN *et al.*, 2020). Na COVID-19 grave, há uma infecção progressiva dos pneumócitos alveolares com replicação viral intensa, resultando em apoptose e necrose celulares. Interferon-gama passa então a aumentar a expressão de ECA2, facilitando a infecção de pneumócitos adjacentes. A reação imune subsequente leva ao edema intersticial progressivo com piora das trocas gasosas, resultando em Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (NAGLE *et al.*, 2020).

À medida que o conhecimento sobre a COVID-19 foi crescendo, relatos apontaram para o acometimento de outros órgãos além dos pulmões, sendo os mais afetados rins e coração (GABARRE *et al.*, 2020). À luz do tropismo tissular do SARS-CoV-2 por células que expressem ECA2, outra maior estrutura do corpo tornou-se um importante alvo da infecção: o endotélio vascular (NAGLE *et al.*, 2020).

## **1.6 Fisiopatologia da lesão endotelial associada à COVID-19**

Sabe-se que a ECA2 está abundantemente expressa no endotélio vascular de pequenos e grandes vasos (HAMMING *et al.*, 2004). A injúria e a disfunção endotelial podem ser resultados da infecção direta por SARS-CoV-2, induzindo estresse oxidativo ou desencadeando um processo inflamatório sistêmico. É razoável concluir que pacientes com disfunção endotelial são vulneráveis a um curso mais grave da doença, dado o papel crucial das células endoteliais para a homeostase vascular e perfusão dos órgãos (NAGLE *et al.*, 2020).

A endotelite sistêmica poderia explicar a lesão de órgãos-alvo nos casos de COVID-19 grave. O vírus induz inflamação e disfunção miocárdica secundária, observadas, por exemplo, através do aumento das troponinas cardíacas (GABARRE *et al.*, 2020).

Adicionalmente, o endotélio vascular desempenha papel fundamental na homeostase e no sistema de coagulação. As células endoteliais expressam fatores que promovem a vasodilatação e o aumento do fluxo sanguíneo, que inibem a coagulação e a agregação plaquetária e que promovem a fibrinólise. Em contrapartida, células endoteliais disfuncionantes, como as infectadas pelo SARS-

CoV-2, mudam o equilíbrio para a vasoconstrição e para a formação de trombos (YAU *et al.*, 2015).

Na COVID-19 grave, marcadores de ativação endotelial e plaquetária estão aumentados em comparação com controles saudáveis (RICHARDSON *et al.*, 2020). A extensa microtrombose promovida e agravada pela disfunção endotelial poderia explicar a elevação de D-dímero e a trombocitopenia na COVID-19 grave. De acordo com esses achados hematológicos, estudos recentes mostram um aumento do risco de eventos trombóticos venosos e arteriais na COVID-19 (BIRNHUBER *et al.*, 2021).

A maioria das terapias em estudo para COVID-19 se concentra na inibição da replicação viral e na supressão da resposta imunológica. Porém, considerando o exposto acima, o entendimento da disfunção endotelial parece promissor em fornecer estratégias alternativas para o tratamento da COVID-19.

## 1.7 Diagnóstico

Testes diagnósticos para identificar pessoas infectadas por SARS-CoV-2 dividem-se em dois grupos: os que detectam a presença de RNA viral e os que detectam a presença de anticorpos contra a doença (JARROM *et al.*, 2022).

A detecção de ácido nucléico do vírus por meio de ensaios de RT-PCR é o método mais amplamente utilizado (BUCHAN *et al.*, 2020). O vírus pode ser detectado pelo menos 48 horas antes do início dos sintomas (casos pré-sintomáticos) e em até 12 a 14 dias após, em amostras do trato respiratório superior (*swabs* nasofaríngeos/orofaríngeos) (PAHO, 2020). Alguns testes têm sido realizados de amostras de saliva, porém, a qualidade do material é amplamente variável. Alguns estudos estão atualmente avaliando outros tipos de amostras, incluindo amostras de fezes (NIH, 2021). Se o teste for negativo, porém a suspeita clínica for alta, a repetição do exame é recomendada. A especificidade da maioria dos ensaios de RT-PCR para SARS-CoV-2 é quase 100% desde que não ocorra contaminação cruzada, com baixo risco de resultados falso negativos (BUCHAN *et al.*, 2020).

Ao contrário do RT-PCR, que detecta a presença do vírus, testes sorológicos ou testes de anticorpos podem detectar infecção recente ou anterior por SARS-CoV-2. Porém, o CDC não recomenda o uso destes testes como a única base para diagnosticar infecção aguda por SARS-CoV-2 (NIH, 2021). A OPAS emitiu uma nota

em 6 maio de 2020, orientando a interpretação destes testes de forma cuidadosa, em pacientes com sintomas gripais. Portanto, a sorologia *per se* não deveria ser usada como critério para descartar um caso ou considerar o paciente como infectado (PAHO, 2020). Mais pesquisas fazem-se necessárias a fim de avaliar a real efetividade de testes sorológicos no diagnóstico de COVID-19 em diferentes populações (JARROM *et al.*, 2022).

Posteriormente, outros exames foram disponibilizados no mercado, como o teste rápido de antígenos de SARS-CoV-2, muitas vezes autoaplicáveis através de *swab* de nasofaringe, porém, com sensibilidade menor que os teste de RT-PCR, não podendo ainda ser indicados como substitutos a estes últimos (MOHAMMED AL-HASHIMI *et al.*, 2023). A especificidade dos dois testes, no entanto, é semelhante. As vantagens do teste rápido para detecção do antígeno incluem baixo custo e rápido resultado, além da possibilidade de ser autoaplicável (NIH, 2021).

## 1.8 Quadro clínico

O espectro clínico da COVID-19 varia desde quadros assintomáticos até evoluções mais dramáticas, com disfunções orgânicas ameaçadoras à vida. Entre os pacientes sintomáticos, o período médio de incubação é de aproximadamente 4 a 5 dias, semelhante ao SARS (JOURDE-CHICHE *et al.*, 2019).

Em uma grande coorte de pacientes sintomáticos, no início da pandemia, 81% dos infectados apresentaram sintomas leves (sem pneumonia ou pneumonia leve), 14% apresentaram a forma grave da doença (dispneia, frequência respiratória acima de 30 irpm, saturação de oxigênio < 93% ou índice de oxigenação (IOX) < 300 e/ou infiltrados pulmonares em mais de 50% dos campos pulmonares) e 5% evoluíram para estado crítico (insuficiência respiratória, choque séptico e /ou disfunção de múltiplos órgãos). A mortalidade neste último grupo foi estimada em 49% (WU *et al.*, 2020).

Os sintomas podem incluir febre, tosse seca, odinofagia, anosmia, mal-estar e mialgias. Alguns pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo anorexia, náuseas e diarreia. Anosmia e ageusia são relatadas em até 68% dos pacientes e são mais comuns em mulheres do que em homens (GATTINONI *et al.*, 2020). Alguns pacientes hospitalizados evoluem com dispneia 5 a 8 dias após o início dos sintomas; fato que, quando presente, sugere evolução desfavorável da doença

(BUCHAN *et al.*, 2020). Achados laboratoriais de pacientes internados podem incluir linfopenia e níveis elevados de D-dímero, LDH, PCR e ferritina. No início do quadro, os níveis de procalcitonina frequentemente estão normais (RICHARDSON *et al.*, 2020).

Pessoas saudáveis, de qualquer idade, podem evoluir para a forma grave da doença, geralmente 1 semana após o início dos sintomas (BERLIM, GUICK, MARTINEZ, 2020). A dispneia é o achado mais comum e é frequentemente acompanhada por hipoxemia. Em alguns casos, os pacientes evoluem para insuficiência respiratória hipoxêmica (WANG *et al.*, 2020). Estes pacientes geralmente preenchem critérios para SDRA, que é definida por um quadro agudo de hipoxemia e edema pulmonar, não explicado por insuficiência cardíaca e/ou sobrecarga hídrica, associada a infiltrados bilaterais pulmonares em exames de imagem (RANIERE *et al.*, 2012).

Os casos mais graves podem apresentar disfunções de múltiplos órgãos como disfunção cardíaca, renal e hepática, além de rabdomiólise, coagulopatia e choque (BERLIM, GUICK, MARTINEZ, 2020).

### **1.9 Choque séptico associado à COVID-19**

A sepse é uma disfunção orgânica, com risco de vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Esta pode ser causada por patógenos bacterianos, fúngicos ou virais (WALSH *et al.*, 2022). O paciente evolui com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), definida pela presença de duas ou mais alterações clínicas a seguir: 1) temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; 2) frequência cardíaca (FC)  $> 90$  bpm; 3) frequência respiratória (FR)  $> 20$  irpm ou  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg e 4) leucócitos  $> 12.000/\text{mm}^3$  ou  $< 4000/\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$  de células imaturas (SINGER *et al.*, 2016).

A consequente deterioração clínica da sepse é denominada choque séptico. Trata-se da presença de hipotensão arterial, a despeito de uma adequada ressuscitação volêmica, com necessidade de vasopressores, além, da presença de hiperlactatemia (lactato arterial  $> 2$  mmol/L). Com esses critérios, a mortalidade hospitalar ultrapassa 40% dos casos (SINGER *et al.*, 2016).

As manifestações apresentadas por pacientes com sepse relacionada à COVID-19 são semelhantes às aquelas exibidas por pacientes com sepse secundária a infecções bacterianas ou fúngicas e incluem alteração do estado mental, dispneia, oligúria, taquicardia e hipotensão (WALSH *et al.*, 2022).

Porém, Cidade *et al* (2022) identificaram que pacientes com COVID-19 grave que necessitaram de vasopressores, com ou sem hiperlactatemia, apresentaram as mesmas taxas de mortalidade. Desta forma, entender os mecanismos e o comportamento do choque na COVID-19 traria ferramentas para o manejo adequado destes pacientes, com melhora da sobrevida.

### **1.10 Biomarcadores endoteliais e choque séptico**

A sepse afeta praticamente todas as funções das células endoteliais e é considerada o fator chave na progressão do quadro para falência de múltiplos órgãos. As disfunções endoteliais causadas pela sepse incluem vasoarreatividade, perda da integridade da parede dos vasos sanguíneos, inflamação e alterações da hemostasia. Tais alterações são mediadas pela descamação do glicocálice, geração de espécies reativas de oxigênio, exposição de moléculas de adesão endotelial e ativação do fator tecidual (INCE *et al.*, 2016).

Um biomarcador representa um indicador mensurável do *status* biológico de um indivíduo em processos normais ou patogênicos, podendo ser útil para indicar uma intervenção terapêutica. Os biomarcadores desempenham um papel fundamental no diagnóstico, reconhecimento precoce de disfunção orgânica, estratificação de risco, prognóstico e manejo do paciente, incluindo, por exemplo, a indicação de terapia antimicrobiana (BARICHELLO *et al.*, 2022).

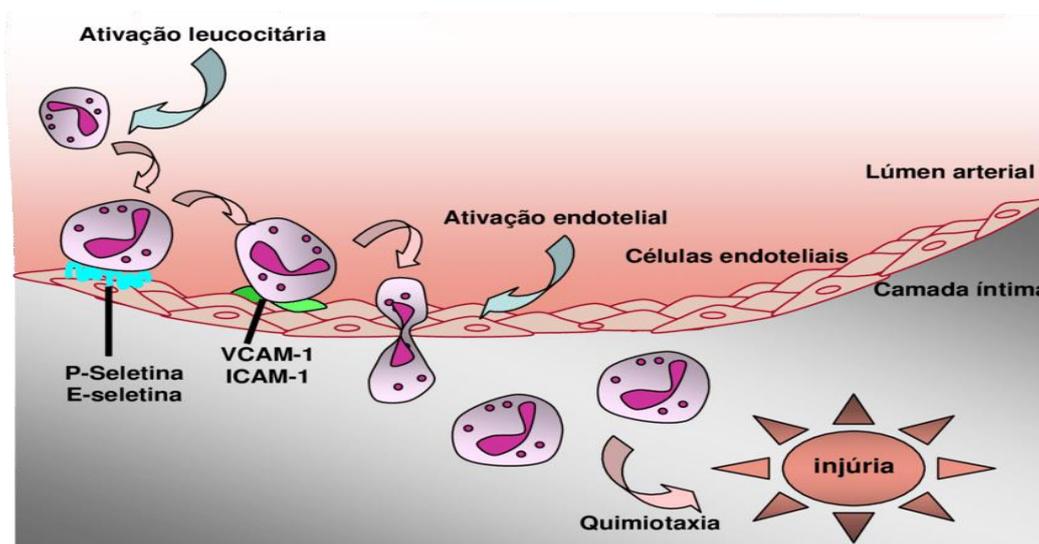
O lactato sérico é o biomarcador mais utilizado como ferramenta prognóstica no choque séptico. Seu aumento pode ser desencadeado pela hipóxia tissular, porém, níveis persistentemente elevados de lactato na sepse não representam apenas a hipoxemia. Tal fato tem estimulado pesquisas que apontem os melhores biomarcadores para choque séptico (YANG; DU; ZHANG, 2020).

Entretanto, no choque séptico associado à COVID-19, não há dados na literatura que apontem os melhores biomarcadores para caracterização do quadro, prognóstico ou estratégias terapêuticas.

### 1.10.1 VCAM-1

A molécula *Vascular Cell Adhesion Protein-1* (VCAM-1) é expressa na membrana de células endoteliais e promove a adesão de leucócitos às paredes do endotélio em resposta a um estímulo inflamatório (LIBBY, LUSCHER, 2020), conforme ilustrado na figura 3. O resultado é o aumento da permeabilidade vascular, dano tecidual e liberação de citocinas pró-inflamatórias (BIRNHUBER *et al.*, 2021).

**Figura 3** – Representação dos leucócitos aderindo à parede endotelial através de moléculas de VCAM, diante da ativação endotelial (SOUSA, 2008).



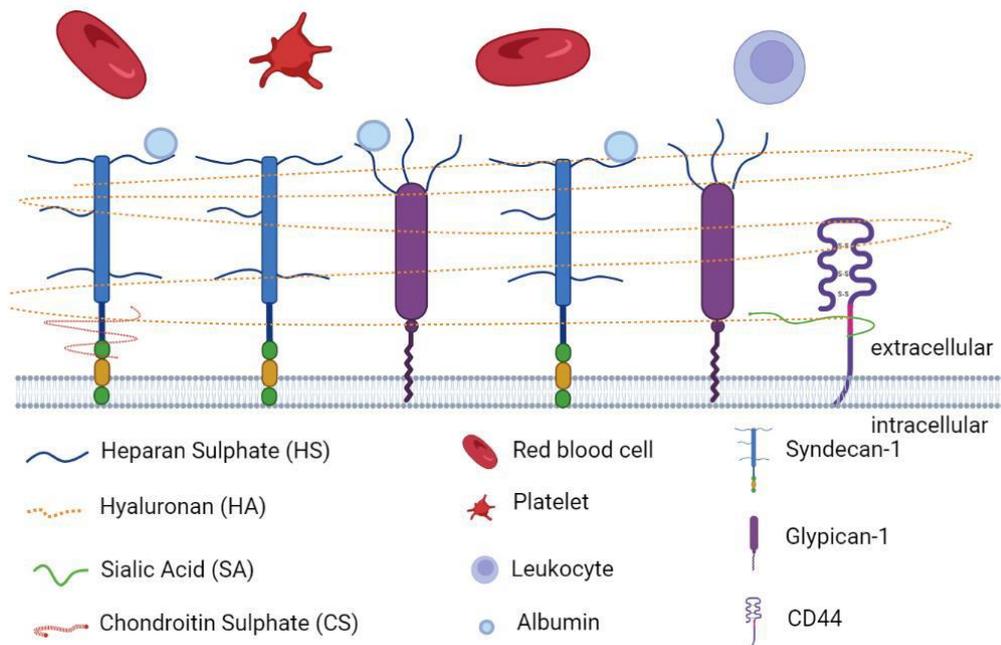
Estas moléculas de adesão são expressas em grande quantidade em pacientes sépticos (AMALAKUHA *et al.*, 2016). A cascata inflamatória decorrente desta tempestade de citocinas contribui para o aumento da mortalidade na sepse (SEGA *et al.*, 2021).

### 1.10.2 Glicocálice e *Syndecan-1*

O glicocálice está localizado no topo do endotélio. É uma camada fina (algumas dezenas de nanômetros) e complexa composta por glicoproteínas e proteoglicanos entre a parede da célula endotelial e o fluxo sanguíneo (INKINEN, 2019) (figura 4). O glicocálice mantém a homeostase da vasculatura, incluindo o controle da

permeabilidade vascular e do tônus microvascular, prevenindo eventos trombóticos e regulando a adesão leucocitária (UCHIMIDO, SCHMIDT, SHAPIRO, 2019).

**Figura 4** - Os principais componentes do glicocálice endotelial, com destaque para as glicoproteínas (sindecán-1 e glipecano-1) e proteoglicanos (HS, HA, AS e CS). (ZHA, FU, QIAN, 2022)



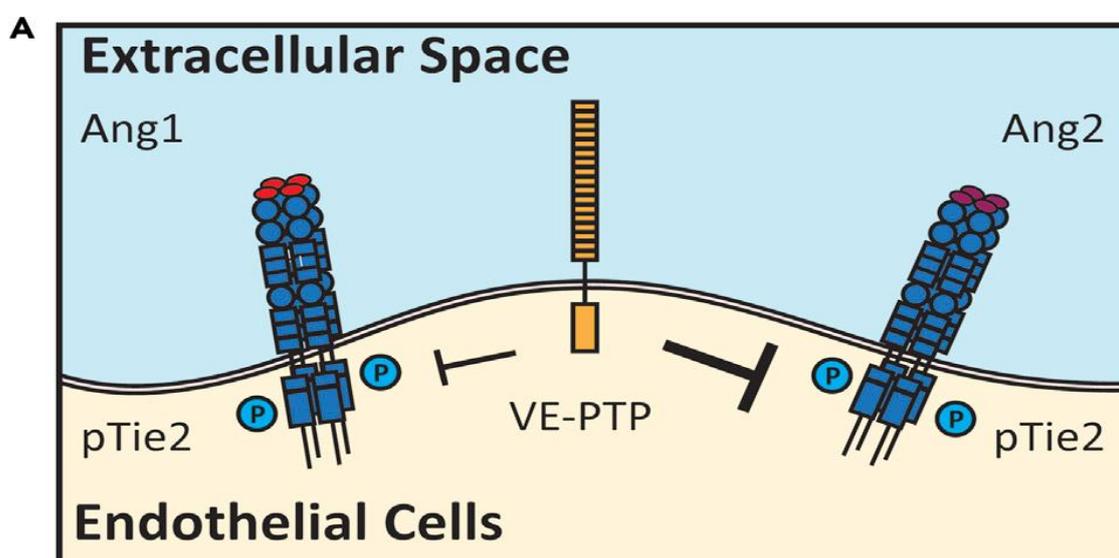
Durante a sepse, o glicocálice é degradado por agentes pró-inflamatórios como metaloproteinases, heparanases e hialuronidases. A degradação do glicocálice mediada por inflamação leva a um aumento da permeabilidade vascular, a uma vasodilatação desregulada, à trombose de microvasos e a uma maior adesão leucocitária (UCHIMIDO, SCHMIDT, SHAPIRO, 2019).

Os sindecans são a maior família de proteoglicanos transmembrana, contendo múltiplas cadeias de sulfato de heparano. Eles estão presentes em praticamente todas as células nucleadas de vertebrados e invertebrados, indicando uma longa história evolutiva (GOPAL *et al.*, 2021). Sindecán-1 é o principal componente e o principal marcador de degradação do glicocálice. Um nível sérico elevado de sindecán-1 está associado à lesão endotelial (ZHANG *et al.*, 2021).

### 1.10.3 Angiopoietina -1 e 2

A formação da rede vascular requer vários fatores de crescimento de células endoteliais. Estes fatores têm um potente efeito angiogênico e sua coordenação precisa é essencial para o desenvolvimento vascular. Dentre eles, as angiopoietinas atuam por meio do receptor Tie2, como destacado na figura 5, cuja sinalização é fundamental para regular a estabilização e remodelação vascular (MORISADA *et al.*, 2006).

**Figura 5** - Desenho esquemático evidenciando as estruturas das angiopoietinas 1 e 2 e suas ligações através dos receptores endoteliais Tie2 (ZHANG *et al.*, 2019).



Existe relação entre os níveis de angiopoietinas 1 e 2 e a mortalidade em 28 dias na sepse grave. Estes dados reforçam a hipótese de que a manutenção da integridade vascular pode servir para limitar a progressão para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos na sepse grave (RICCIUTO *et al.*, 2011).

Portanto, esclarecer o comportamento de biomarcadores de injúria endotelial associados a choque séptico por COVID-19 poderá fornecer uma nova via de estratégia terapêutica para as formas mais críticas da doença.

### **1.11 Imunização contra COVID-19**

Para conter o avanço da pandemia e reduzir o número de mortes, diversas pesquisas para elaboração de vacinas foram desenvolvidas em tempo recorde (PORMOHAMMAD *et al.*, 2021). Desde dezembro de 2020, diferentes países começaram as vacinações em massa de suas populações (SHARIF; ALZAHRANI; AHMED; DEY, 2021). A imunização contra a COVID-19 não apenas previne a propagação do vírus, como também evita a progressão para as formas graves da doença (PORMOHAMMAD *et al.*, 2021).

A eficácia da vacina em prevenir a progressão da COVID-19 foi observada em pacientes imunocompetentes para as variantes alfa, delta e omicron, porém não observada em pacientes imunocomprometidos para delta ou omicron (LAURING *et al.*, 2022).

Deste modo, entender o comportamento dos quadros graves de COVID-19 pode mudar o desfecho de pacientes vulneráveis e suscetíveis à doença.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o envolvimento precoce de biomarcadores endoteliais e choque séptico em pacientes críticos com COVID-19.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar clinicamente pacientes com COVID-19 incluídos no estudo
- Comparar entre pacientes críticos com COVID-19 que apresentaram ou não choque séptico na admissão da UTI:
  - o Parâmetros laboratoriais
  - o Biomarcadores endoteliais
  - o Terapias de suporte tais como, hemodiálise e ventilação mecânica
- Avaliar o uso precoce de biomarcadores endoteliais na predição de choque séptico nos pacientes com COVID-19.
- Correlacionar marcadores laboratoriais de disfunção orgânica com níveis séricos de biomarcadores endoteliais.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo, realizado com pacientes críticos internados na UTI do Instituto Dr. José Frota (IJF) por COVID-19.

#### **3.2. Caracterização do Local do Estudo**

A pesquisa foi realizada nas UTI's do IJF, entre junho de 2020 e abril de 2021. O referido hospital foi unidade de referência para atendimento de pacientes graves com COVID-19, em Fortaleza e região metropolitana do estado do Ceará.

#### **3.3. Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram elegíveis para o estudo pacientes acima de 18 anos, admitidos na UTI COVID do IJF, entre junho de 2020 e abril de 2021, com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que tiveram amostras de sangue colhidas na admissão e enviadas para a análise de biomarcadores endoteliais (sindecan-1, VCAM, angiopoetina-1 e angiopoetina-2).

Foram excluídos aqueles que não apresentaram exame confirmatório de COVID-19 (fragmento de RNA obtidos por reação em cadeia de polimerase - RT-PCR, em amostras de *swab* nasofaríngeo). Deixaram a pesquisa também pacientes que evoluíram para óbito nas primeiras 48 horas da admissão, que tiveram limitações de medidas de suporte de vida estabelecidas pela equipe de Cuidados Paliativos do hospital, que apresentaram outros diagnósticos sobrepostos ao de COVID-19 no momento da admissão ou que se recusaram a participar da pesquisa.

#### **3.4. Coleta de Material Biológico**

Os participantes tiveram amostras de sangue coletadas na admissão hospitalar, através de punção venosa realizada por enfermeiro devidamente treinado para este procedimento. Tais amostras foram centrifugadas, fracionadas e congeladas a -80 °C para posterior análise dos biomarcadores no Laboratório de Bioprospecção

Farmacêutica e Bioquímica Clínica (LBFBC) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará. Amostras de sangue arterial para gasometria foram obtidas em seringas heparinizadas, prontas para uso (seringa para Gasometria BD A-line 3 ml – aspiração 1 ml) e medidas no analisador de gases GEM Premier 3500 (Werfen®). Amostras de sangue venoso periférico para hemograma e exames de bioquímica foram obtidas e armazenadas em tubo com EDTA.

### 3.5. Parâmetros analisados

#### 3.5.1 Parâmetros clínicos

A gravidade clínica foi estimada através do *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS3). Esta ferramenta utiliza dados das primeiras 24 horas de internação. Vinte variáveis, representadas por escores fisiológicos agudos e avaliação de comorbidades prévias são analisadas através um modelo matemático que visa estabelecer um índice preditivo de mortalidade para pacientes admitidos na UTI (MORENO *et al.*, 2005). Hemograma, coagulograma, bioquímica, função renal, gasometria arterial e marcadores inflamatórios foram registrados das primeiras 24 horas de admissão, bem como os registros de maior temperatura e frequência cardíaca.

As variáveis clínicas analisadas foram obtidas através de registros de prontuário eletrônico e de um programa de gerenciamento de dados da UTI (Sistema Epimed™<sup>®</sup>).

#### 3.5.2 Definição de termos e variáveis

**Hemodiálise:** foi registrada a necessidade ou não de hemodiálise (HD) nas primeiras 24 horas de internação, após avaliação clínica conjunta de nefrologista e intensivista. A terapia de substituição renal foi intermitente, com emprego dos sistemas Genius® ou Nipro Medical®, e diariamente prescrita por especialistas.

**Uso de drogas vasoativas:** a indicação de aminas vasoativas foi analisada desde a admissão na UTI, através de registro de prontuário, até o sétimo dia de internamento. Considerou-se a necessidade de noradrenalina, adrenalina, vasopressina ou dopamina, por pelo menos 1 hora, em infusão contínua, a fim de manter uma pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg.

**Febre:** Temperatura maior ou igual a 38° Celsius.

**Choque séptico:** definido de acordo com os critérios do *SEPSIS-3* (SINGER *et al.*, 2016), como um estado de hipotensão persistente, secundário à sepse, requerendo vasopressores a fim de manter uma PAM mínima de 65 mmHg, associado à hiperlactatemia (lactato arterial > 2 mmol/L ou 18 mg/dL), a despeito de uma expansão volêmica apropriada (aproximadamente 30 ml/kg de cristalóides em até 3 horas).

**Sobrevida:** a sobrevida foi estudada no 28º dia de internamento. Foram considerados sobreviventes aqueles que permaneceram internados no dia da avaliação, receberam alta hospitalar ou foram transferidos para outro hospital.

**COVID-19 grave:** pacientes que apresentaram dispneia, frequência respiratória de 30 irpm ou mais, saturação de oxigênio de 93% ou menos, IOX menor que 300 mmHg ou infiltrados em mais de 50% dos campos pulmonares (BERLIM, GUICK, MARTINEZ, 2020) na admissão.

### 3.6. Métodos analíticos

**Creatinina (Cr):** Determinada pela reação de Jaffé. Os resultados foram expressos em mg/dL.

**Ureia (Ur):** Determinada pela reação de urease. Os resultados foram expressos em mg/dL.

**Proteína C Reativa (PCR):** Determinada pelo método de imunoturbidimetria automatizado. Os resultados foram expressos em pg/L.

**Hemoglobina:** Determinada pelo método de absorção espectrofotométrica. Os resultados foram expressos em g/dL.

**Leucócitos:** Determinado pelo método de citometria de fluxo utilizando o semicondutor laser. Os resultados foram expressos em  $\times 10^9/L$ .

**Plaquetas:** Determinada pelo método de impedância elétrica. Os resultados foram expressos em  $\times 10^9/L$ .

**Potássio e sódio:** Determinados pelo método íon-seletivo. Os resultados foram expressos em mEq/L.

**AST (Aspartato aminotransferase) e ALT (Aspartato alanintransferase):** Determinados pelo método de reação ultravioleta. Os resultados foram expressos em U/L.

**LDH (Desidrogenase láctica):** Determinada pelo método de reação ultravioleta. Os resultados foram expressos em U/L.

**Bilirrubinas totais:** Determinada pelo método de reação de Diclorofenildiazônio. Os resultados foram expressos em mg/dL.

**D-dímero:** Determinada pelo método de imunoturbidimetria automatizado. Os resultados foram expressos em ng/mL.

**pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, lactato arterial:** Determinados pelos métodos de amperometria e potenciometria. Os resultados de lactato arterial foram expressos em mmol/L e os demais, em mmHg.

Dosagens de hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram realizadas no analisador hematológico modelo Advia 212 (Siemens®); exames bioquímicos foram realizados no analisador bioquímico modelo CMD 800i (Wiener®); as análises de D-dímero foram realizadas no aparelho CS-2500 (Sysmex®); e exames de gasometria arterial foram realizados no aparelho GEM premier 3500 (Werfen®).

### 3.7. Medições de biomarcadores endoteliais

Os biomarcadores endoteliais foram quantificados por ensaios de ELISA, usando amostras isoladas de soro dos pacientes incluídos. Kits específicos foram adquiridos da R&D Systems® para angiopoietina-1 (cat# DY623) e angiopoietina-2 (cat# DY623). Para mensuração de VCAM-1 e Sindecin-1, foram utilizados os kits da Abcam® (ab47355 e ab47352), respectivamente. Os procedimentos foram seguidos de acordo com as recomendações do fabricante.

### 3.8. Análise estatística

Dados categóricos foram expressos como contagens absolutas e porcentagens. O teste qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* foram utilizados para avaliar a associação entre dados categóricos e necessidade ou não de uso de drogas

vasoativas na chegada à UTI. Os dados quantitativos foram explorados e a normalidade foi determinada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Dados normais foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e dados não normais como mediana e intervalo interquartil. Os dados quantitativos foram comparados segundo a necessidade ou não de uso de droga vasoativa na admissão da UTI por meio do teste T de *Student* ou teste de *Mann-Whitney*, segundo a normalidade dos dados. As variáveis contínuas (plaquetas, bilirrubinas totais, TAP, TTPA e lactato arterial) foram correlacionadas aos níveis de sindecan-1 através do teste não-paramétrico de *Spearman*.

A sobrevida em 28 dias foi estimada através da curva de sobrevida de Kaplan-Meier usando o “óbito” como evento dependente. O teste de log-rank foi usado para avaliar a diferença estatística entre os dois grupos com base na presença ou não de choque séptico na admissão da UTI.

A fim de avaliar o desempenho preditivo dos biomarcadores endoteliais para necessidade choque séptico durante a permanência na UTI, curvas ROC foram construídas e a área sob a curva ROC (AUC-ROC), juntamente com os intervalos de confiança de 95%, foram estimados. O melhor corte para cada biomarcador foi determinado usando o índice de *Youden* mais alto (Índice de *Youden* = sensibilidade + especificidade – 1). Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox não ajustadas e ajustadas foram realizadas usando níveis quantitativos de biomarcadores endoteliais e parâmetros previamente associados à necessidade do uso de drogas vasoativas (usando como condição  $p < 0,05$ ). Níveis de PCR, LDH, sindecan-1, além de necessidade de ventilação mecânica (VM) ou HD na admissão, bem como presença de febre e frequência cardíaca foram analisadas. Para o modelo multivariado, o teste de eliminação retrógrada com razão de verossimilhança foi utilizado como método *stepwise*, com os modelos finais incluindo todas as variáveis. Além disso, os pacientes foram estratificados em dois grupos, a partir do ponto de corte determinado pelo teste de *Youden*, com o objetivo de avaliar o valor prognóstico durante os primeiros 7 dias de internação na UTI por meio da análise de Kaplan-Meier, usando o “choque séptico” como evento dependente. O teste de log-rank foi usado para avaliar a diferença estatística entre os dois grupos com base no ponto de corte dos grupos. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh,

versão 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes analíticos.

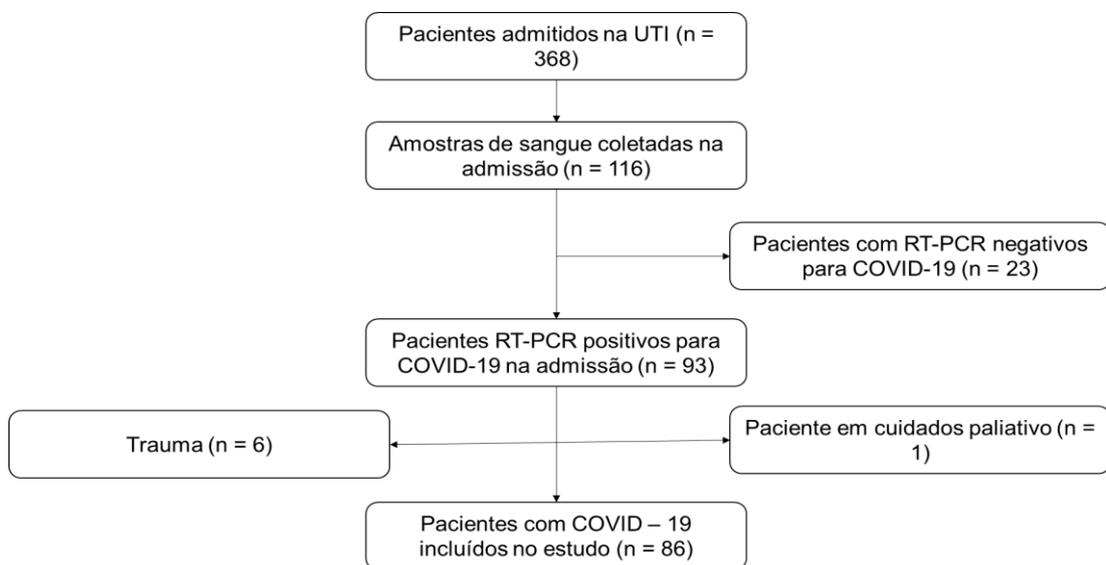
### **3.9. Ética**

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa nacional sob o número CAAE: 30579020.4.1001.0008. Os pacientes foram informados sobre o objetivo do estudo e, ao aceitarem participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início da avaliação. Como alguns pacientes internados necessitaram de atendimento imediato na UTI e não puderam assinar o termo, este foi assinado por um familiar.

## 4. RESULTADOS

Trezentos e sessenta e oito pacientes foram admitidos na UTI do IJF. Destes, 116 (31,5%) tiveram amostras de sangue analisadas para biomarcadores endoteliais, dos quais 30 pacientes foram excluídos de acordo com os critérios supracitados. Foram analisados, portanto, 86 pacientes graves internados por COVID-19 (figura 6).

**Figura 6** - Fluxograma de inclusão dos pacientes para a análise primária.



### 4.1 Características clínicas e desfechos dos pacientes com COVID-19 grave.

Dados demográficos e comorbidades estão dispostos na tabela 1. Foram incluídos no estudo 86 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 como principal causa do internamento na UTI, dos quais, 42 (48%) apresentaram choque séptico nas primeiras 24 horas de admissão. A média de idade dos participantes foi de  $60 \pm 16$  anos e a maioria era do sexo masculino (59% da amostra). O tempo médio entre o início dos sintomas e a admissão foi de  $11,7 \pm 7,4$  dias. Os participantes permaneceram internados na UTI por  $12 \pm 7,5$  dias. Trinta e seis (42%) pacientes foram a óbito durante o internamento e 50 (58%) sobreviveram (figura 7).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (39%), obesidade (31%) e *diabetes mellitus* (23%). Setenta e dois por cento (72%) da amostra fez uso de

ventilação mecânica nas primeiras 24 horas de internação (tabela 1), com índice de IOX médio de  $183,9 \pm 115$  (tabela 2).

#### **4.2 Comparação de características clínicas com a presença de choque séptico na admissão.**

Os pacientes admitidos com choque séptico caracterizaram-se por apresentar mais taquicardia na admissão ( $107 \text{ bpm} \pm 22$  *versus*  $92 \text{ bpm} \pm 20$ ,  $p = 0,003$ ), maiores escores de SAPS3 [ $68,66$  ( $64,5-75,5$ ) *versus*  $41,5$  ( $37 - 59,7$ ),  $p < 0,001$ ] e necessidade mais frequente de ventilação mecânica invasiva ( $63\%$  *versus*  $37\%$ ,  $p < 0,001$ ) nas primeiras 24 horas de admissão. Adicionalmente, a frequência de óbitos durante o internamento foi maior no grupo admitido com choque séptico, em comparação àqueles sem choque ( $70\%$  *versus*  $30\%$ ,  $p = 0,002$ ), como descrito na figura 7.

#### **4.3 Comparação entre parâmetros laboratoriais e a presença de choque séptico na admissão**

O grupo com choque séptico apresentou níveis mais elevados de D-dímero [ $2,46 \text{ ng/ml}$  ( $0,6 - 6,1$ ) *versus*  $1,01 \text{ ng/ml}$  ( $0,62 - 2,6$ ),  $p = 0,019$ ] e de LDH ( $929 \text{ U/L} \pm 382$  *versus*  $766 \text{ U/L} \pm 312$ ), em comparação com o grupo que não utilizou drogas vasoativas. Não houve diferença significativa de lactato arterial entre ambos ( $2,6 \text{ mmol/L} \pm 0,6$  *versus*  $1,6 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ,  $p = 0,107$ ), nem de leucometria ( $14.938 \times 10^9/\text{L} \pm 5.693$  *versus*  $13.461 \times 10^9/\text{L} \pm 7.177$ ,  $p = 0,303$ ). Observou-se ainda que os pacientes com choque séptico na admissão apresentaram níveis mais baixos de pH arterial ( $7,29 \pm 0,13$  *versus*  $7,37 \pm 0,09$ ,  $p = 0,004$ ), conforme disposto na tabela 2.

**Tabela 1** - Características demográficas e parâmetros clínicos dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

	Choque séptico na admissão da UTI			p valor
	Total (n = 86)	Sim (n = 42)	Não (n = 44)	
<b>Dados demográficos</b>				
Sexo (masculino)	51 (59%)	22 (43%)	29 (57%)	0,188
Idade (anos)	60 ± 16	62 ± 16	57 ± 15	0,125
SAPS 3 <sup>a</sup>	56 (43 – 69)	68,66 (64,5 - 75,5)	41,5 (37 - 59,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Tempo de início de sintomas até a admissão na UTI (dias)	11,7 ± 7,4	10 ± 15	13 ± 8	0,122
Tempo de internamento na UTI (dias)	12,3 ± 7,5	12,9 ± 8,1	11,6 ± 6,9	0,43
<b>Comorbidades e sinais clínicos</b>				
HAS	34 (39%)	15 (44%)	19 (56%)	0,509
DM	20 (23%)	11 (55%)	9 (45%)	0,799
ASMA	5 (6%)	0 (0%)	5 (100%)	0,055
ICC	12 (14%)	5 (42%)	7 (58%)	0,757
DPOC	8 (9%)	4 (50%)	4 (50%)	1
Obesidade	27 (31%)	10 (37%)	17 (63%)	0,163
Febre	25 (29%)	11 (44%)	14 (56%)	0,635
Frequência cardíaca	100 ± 22	107 ± 22	92 ± 20	<b>0,003</b>
<b>Terapias de suporte</b>				
VM	62 (72%)	39 (63%)	23 (37%)	<b>&lt; 0,001</b>
HD	15 (17%)	7 (46%)	8 (54%)	1

Dados expressos como contagem absoluta e porcentagem entre parênteses. Os dados quantitativos foram expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parênteses; <sup>a</sup> - Escore de gravidade de doença, realizada nas primeiras 24 de admissão; Dados contínuos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses para dados não-normais, ou como média e ± desvio-padrão para dados normais. Os diferentes grupos foram comparados com teste Qui-quadrado ou teste exato de *Fisher* (sexo, comorbidades e sintomas e terapias de suporte).

**Tabela 2 – Dados laboratoriais dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.**

	Choque séptico na admissão da UTI			p valor
	Total (n = 86)	Sim (n = 42)	Não (n = 44)	
<b>Dados laboratoriais</b>				
pH	7,3 ± 0,12	7,29 ± 0,13	7,37 ± 0,09	<b>0,004</b>
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	47,8 ± 16,7	51,29 ± 19,5	44,37 ± 12,5	0,075
paO <sub>2</sub> (mmHg)	101 ± 37,1	103, 4 ± 34,8)	98,51 ± 39,7	0,569
Bicarbonato (mEq/L)	24,6 ± 5,3	23,7 ± 5,7	25,5 ± 4,9	0,155
IOX	183,9 ± 115	180,88 ± 126,3	186,85 ± 105,51	0,828
Lactato (mmol/L)	2,01 ± 0,7	2,6 ± 0,6	1,6 ± 0,8	0,107
Hemoglobina (g/dl)	11,5 ± 2,2	11,5 ± 2,1	11,5 ± 2,4	0,983
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	14.190 ± 6.490	14.938 ± 5.693	13.461 ± 7.177	0,303
Linfócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	1.095 ± 754	948 (696 – 1.034)	819 (578 – 2.114)	0,806
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	256.240 ± 109.586	250.219 ± 127.898	262.119 ± 89.377	0,624
Ureia (mg/dL)	57 (37 – 105)	56 (25 - 135)	50 (34 - 134)	0,094
Creatinina (mg/dL)	1 (0,7 – 1,8)	0,9 (0,75 - 2,75)	0,9 (0,7 - 2,9)	0,083
Sódio (mEq/L)	144 ± 8,4	145 ± 8,9	143 (7,8)	0,512
Potássio (mEq/L)	4,2 ± 0,7	4,1 ± 0,6	4,2 ± 0,7	0,556
AST (U/L)	48 (31 – 70)	37 (33 - 72)	52 (41 - 61)	0,503
ALT (U/L)	50 ± 30	49 ± 32	49 ± 28	0,987
INR	1,2 ± 1,1	1,4 ± 1,5	1,07 ± 1	0,123
TTPA (s)	1,14 (1,01 – 1,3)	1,18 (2,2 - 1,45)	1,17 (1,02 - 1,29)	0,148
Bilirrubinas totais (mg/dL)	0,55 (0,35 – 0,9)	0,32 (0,26 - 0,6)	0,48 (0,28 - 0,54)	0,897
PCR (pg/L)	138 ± 92	151 ± 98	125 ± 85	0,253
D-dímero (ng/mL)	2,2 (0,87 – 3,8)	2,46 (0,6 - 6,1)	1,01 (0,62 - 2,6)	<b>0,019</b>
LDH (U/L)	843 ± 354	929 ± 382	766 ± 312	<b>0,048</b>

Dados quantitativos foram expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parênteses; Dados contínuos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses para dados não-normais, ou como média e ± desvio-padrão para dados normais. Os diferentes grupos foram comparados com teste T de Student ou Teste de Mann-Whitney.

**Tabela 3** – Biomarcadores endoteliais dos pacientes com COVID-19 nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.

	Choque séptico na admissão da UTI			p valor
	Total (n = 86)	Sim (n = 42)	Não (n = 44)	
<b>Biomarcadores endoteliais</b>				
ANGIO – 1 (ng/mL)	29,4 ± 25,5	27,08 ± 25,94	31,7 ± 25,3	0,405
ANGIO – 2 (ng/mL)	2,2 (1,4 – 5,4)	2,63 (1,55 – 5,70)	2,04 (1,38 - 5,34)	0,371
SINDECAN – 1 (ng/mL)	169,24 (70,6 – 319,5)	196,85 (93,2 – 444,39)	143,79 (49,7 - 222,18)	<b>0,024</b>
VCAM (ng/mL)	1.319 (870 – 2.475)	1.075 (598 - 2.064)	1.575 (734 - 2.570)	0,551

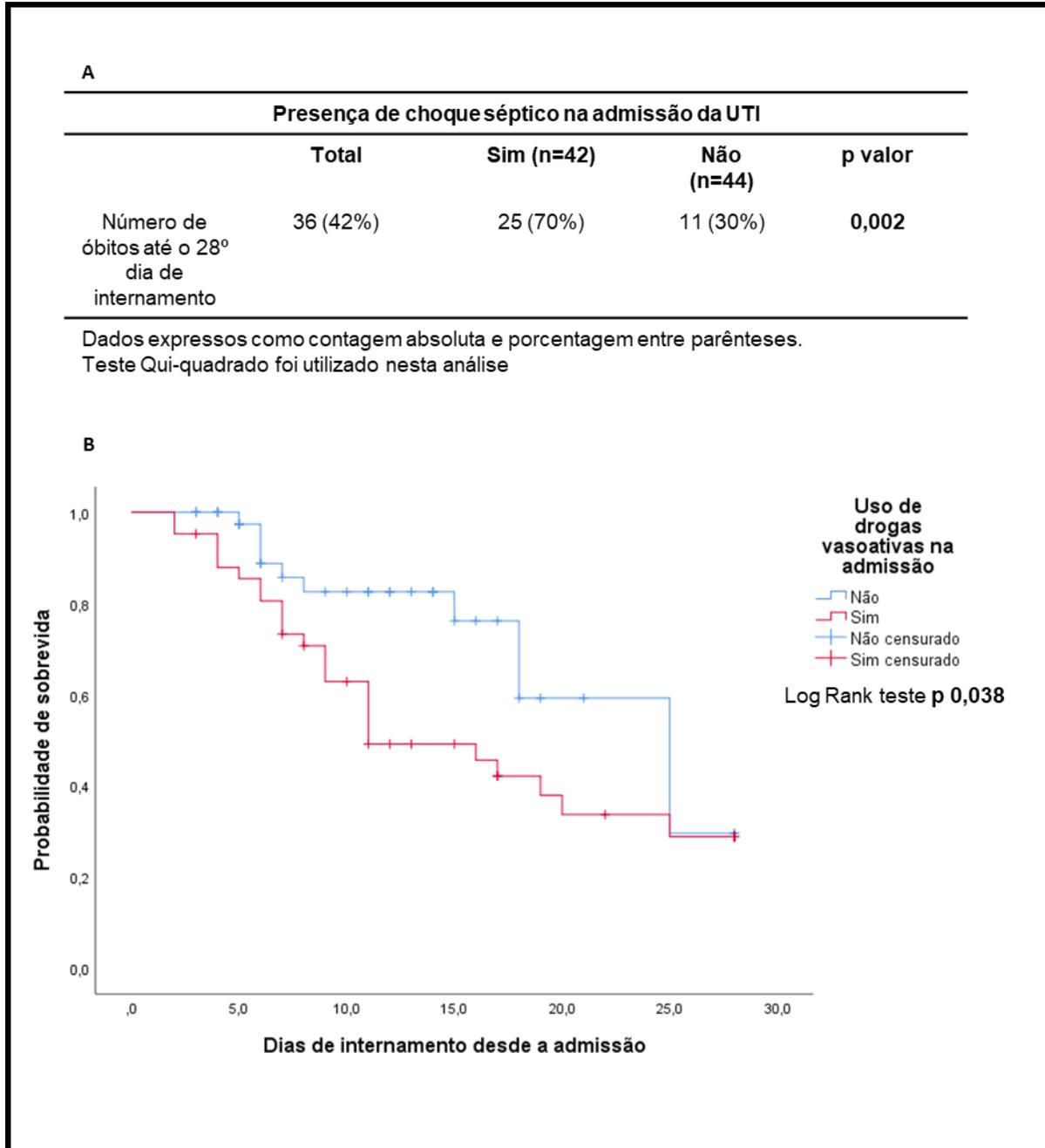
Dados quantitativos foram expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parênteses; Dados contínuos expressos como mediana e intervalo interquartil entre parênteses para dados não-normais, ou como média e ± desvio-padrão para dados normais. Os diferentes grupos foram comparados com teste T de Student ou Teste de Mann-Whitney.

#### 4.4 Valor prognóstico de biomarcadores endoteliais em pacientes com COVID-19.

Os valores séricos dos biomarcadores endoteliais na admissão foram comparados entre os grupos de acordo com a presença ou não de choque séptico na admissão da UTI. O sindecana-1 estava significativamente elevado no grupo que apresentou choque séptico [196,85 ng/mL (93,2 – 444,39) versus 143,79 ng/mL (49,7 – 222,18), p = 0,024]. Não houve diferença estatística para VCAM, angiopoietina-1 e angiopoietina-2 (tabela 3).

A análise da curva ROC revelou que o ponto de corte ótimo para o sindecana-1 prever a evolução para choque séptico foi de 269 ng/mL, com sensibilidade de 44% e especificidade de 81%, com área sob a curva (AUC) de 0,641 (95% de intervalo de confiança [IC] 0,524 – 0,758, p = 0,024). (figura 7A). Não foram observados valores preditores significantes para VCAM-1, angiopoietina-1 e angiopoietina-2 (tabela 4).

**Figura 7:** Relação entre óbitos durante o internamento e a presença ou não de choque séptico na admissão da UTI



A – Associação entre choque séptico na admissão da UTI e óbito em 28 dias de internamento.

B - Curva de sobrevivência durante internação na UTI de pacientes críticos com COVID-19 estratificados de acordo com a presença ou não de choque séptico na admissão da UTI.

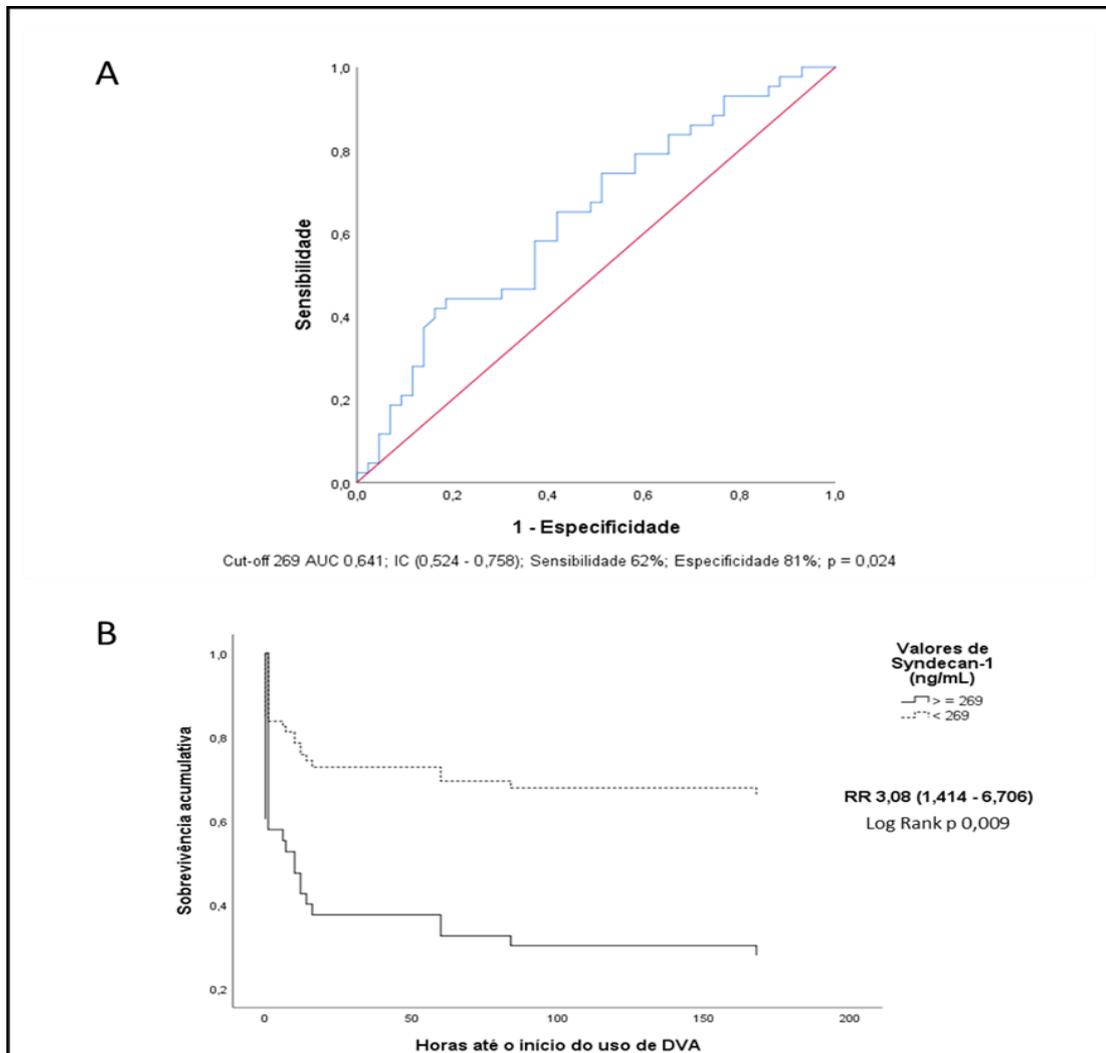
**Tabela 4** - Predição da performance dos biomarcadores endoteliais para choque séptico em pacientes graves com COVID – 19.

	<i>cut-off</i>	AUC-ROC (CI 95%)	Sensibilidad e (%)	Especificidad e (%)	P
VCAM-1 (ng/mL)	2676	0,536 (0,414 – 0,661)	24	84	0,551
Sindecan-1 (ng/mL)	269	0,641 (0,524 – 0,758)	44	81	0,024
Angiopietina-1 (ng/mL)	16,3	0,410 (0,289 – 0,531)	62	25	0,152
Angiopietina-2 (ng/mL)	2,1	0,560 (0,437 – 0,682)	62	52	0,342

A partir do valor de corte estabelecido na curva ROC para sindecan-1 ( $\geq 269$  vs.  $< 269$  ng/mL), a análise da curva de sobrevivência de *Kaplan-Meier* evidenciou que pacientes com COVID-19 internados na UTI que tiveram níveis de sindecan-1 acima do ponto de corte evoluíram para choque séptico mais precocemente, quando observados os primeiros 7 dias de internação (log rank teste:  $p = 0,009$ ), conforme evidenciado na figura 7B.

Além disso, foi feito o ajuste da associação do sindecan-1 com evolução para choque séptico em até 7 dias de evolução com outros confundidores em análise de regressão de COX multivariada. Foi realizada inicialmente uma análise univariada, seguida por análise multivariada, incluindo parâmetros clínicos e laboratoriais, além de terapias de suporte que pudessem contribuir para choque séptico. Ficou estabelecido “choque séptico” como evento dependente (tabela 5).

**Figura 8** - Curva ROC e análise de sobrevivência de *Kaplan-Meier*.



**A** - Curva ROC analisa os níveis de sindecan-1 em distinguir a presença de choque séptico na admissão hospitalar.

**B** - Curva de sobrevivência para início do uso de drogas vasoativas, durante internação na UTI de pacientes críticos com COVID-19 estratificados de acordo com o melhor ponto de corte do nível de sindecan-1. O *cut-off* foi determinado pelo índice de *Youden*.

Na análise de regressão univariada, a necessidade de ventilação mecânica e os níveis séricos de sindecan-1 contribuíram para a presença de choque séptico (RR  $> 1,00$ ). Nos modelos ajustados para inclusão de outras variáveis, tais como níveis séricos de PCR, presença de febre, frequência cardíaca e necessidade de diálise na admissão, os níveis elevados de sindecan-1 (HR 3,08 IC [1,414-6,706],  $p = 0,005$ ) e necessidade de ventilação mecânica (HR 4,51 IC [1,332 – 15,268],  $p = 0,015$ )

permaneceram associados independentemente à presença de choque séptico (tabela 5).

**Tabela 5** - Relação entre níveis de sindecán-1 na admissão e choque séptico nos próximos 7 dias de evolução clínica.

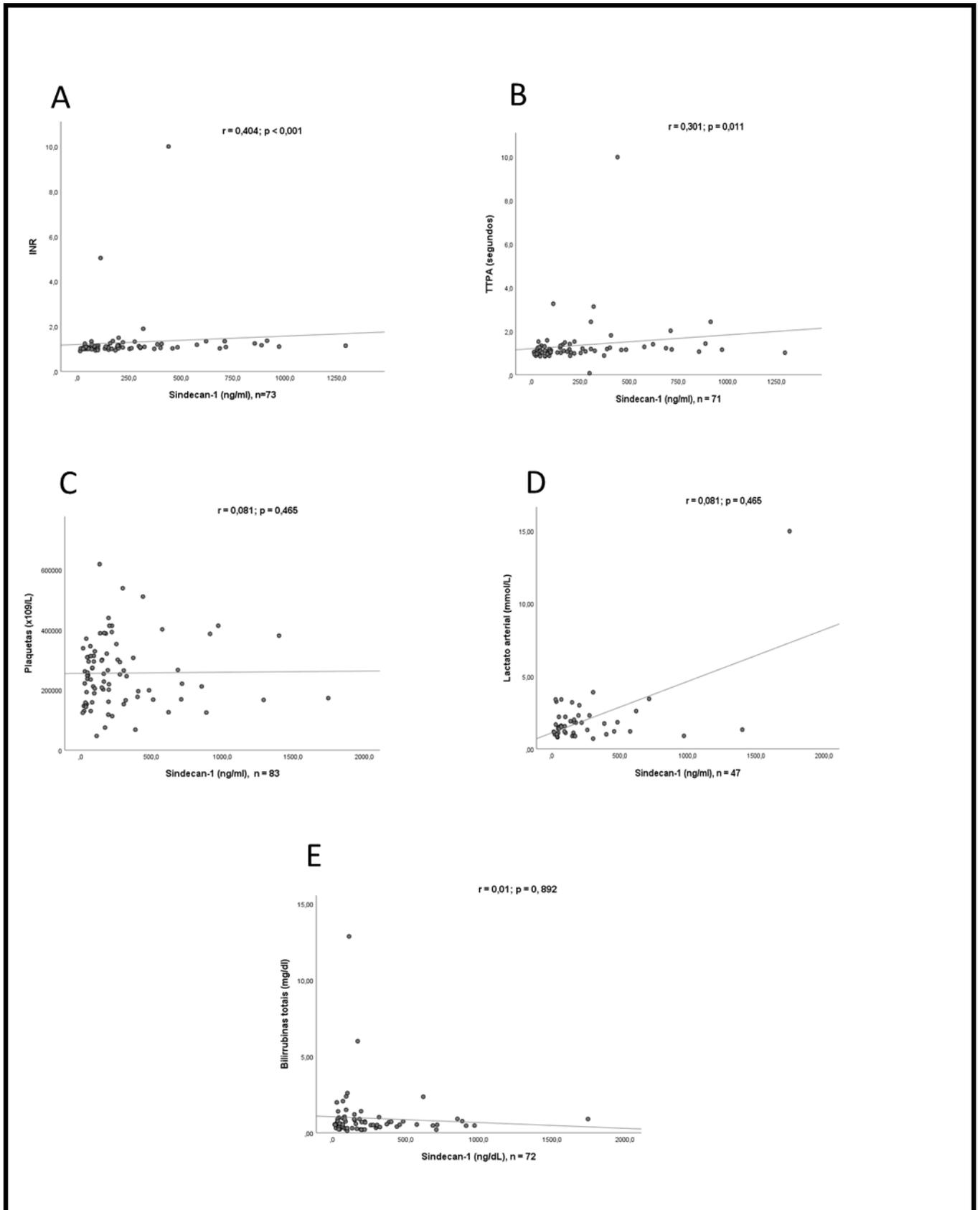
	Regressão de Cox (univariada)			Regressão de Cox (multivariada)		
	<i>Hazard Ratio</i>	95% IC para Razão de riscos	p	<i>Hazard Ratio</i>	95% IC para Razão de riscos	p
PCR	1,000	(0,996 - 1,104)	0,844			
Febre	1,072	(0,450 - 2,553)	0,875			
FC	1,011	(0,993 - 1,029)	0,226			
<b>VM*</b>	<b>4,19</b>	<b>(1,207 – 14,604)</b>	<b>0,024</b>	<b>4,51</b>	<b>(1,332 – 15,268)</b>	<b>0,015</b>
LDH	1,001	(1,000 - 1,002)	0,072	1,001	(1,000 - 1,002)	0,07
<b>Sindecán-1</b>	<b>2,51</b>	<b>(1,077 – 5,864)</b>	<b>0,033</b>	<b>3,08</b>	<b>(1,414 – 6,706)</b>	<b>0,005</b>
HD*	0,915	(0,360 – 2,329)	0,853			

IC - Intervalo de confiança

\* Terapia de suporte aplicada nas primeiras 24 horas da admissão

#### 4.5 Associação entre os níveis de sindecán-1 e parâmetros laboratoriais de hipoperfusão tecidual

Os níveis de sindecán-1 estavam significativamente e positivamente associados com TTPA ( $r = 0,404$ ;  $p < 0,001$ ) e com o INR ( $r = 0,301$ ;  $p = 0,011$ ) na admissão da UTI. Não houve associação com os níveis de lactato, plaquetas ou bilirrubinas (figura 8).

**Figura 9:** Associação entre níveis de sindecan-1 e parâmetros laboratoriais.

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou o importante papel do sindecan-1 em prever a evolução para choque séptico em pacientes graves com COVID-19, apontando a disfunção endotelial como um dos pilares da fisiopatologia da COVID-19 grave associada ao choque (TUFAN *et al.*, 2021) e o uso promissor dos biomarcadores endoteliais como ferramenta prognóstica no choque séptico associado à COVID-19.

A amostra estudada, em sua maioria, era composta por idosos do sexo masculino. Evidências apontam que a idade avançada se associa a maiores taxas de hospitalização e de admissões em UTI's devido à COVID-19. Com o avanço da idade, há uma redução da capacidade do sistema imune em debelar adequadamente as infecções. Este fato corresponde à redução da diversidade clonal de células B e T, caracterizando a imunosenescência (KANDIL *et al.*, 2023). A COVID-19 é mais prevalente entre os homens, que apresentam sintomas mais graves e maior mortalidade em relação às mulheres (YANG *et al.*, 2020). A resposta imune mais exacerbada no sexo masculino, frente a uma infecção, poderia explicar parte deste resultado. Neste caso, observam-se níveis mais elevados de citocinas inflamatórias, dentre elas, interleucinas 8 e 18. Em contraste, mulheres parecem ativar mais resposta celular T CD8 que homens durante a viremia. Isto justificaria a menor frequência e a menor gravidade da doença no sexo feminino (TAKAHASHI *et al.*, 2020). Sabe-se que homens jovens saudáveis apresentam maior atividade de ECA-2. Em contrapartida, mulheres na pós-menopausa apresentam redução dos receptores de ECA-2, consequência da queda dos níveis séricos de estrogênio (SOEROTO *et al.*, 2020). Estes dados poderiam direcionar pesquisas futuras para o desenvolvimento de terapias personalizadas.

O tempo entre o início dos sintomas e a admissão na UTI coincidiu com o início da fase inflamatória da COVID-19, que começa por volta da segunda semana de doença e é caracterizada por uma redução da viremia, piora da dispneia, hipoxemia e opacidades pulmonares radiológicas (BERLIM, GUICK, MARTINEZ, 2020).

Uma pesquisa prévia identificou a hipertensão arterial sistêmica como a comorbidade mais frequente entre pacientes graves com COVID-19 (SOEROTO *et al.*, 2020), dado que se alinha a este estudo. É sugerido que pacientes hipertensos,

por terem maior disfunção endotelial, seriam mais suscetíveis a complicações cardiovasculares se infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (SINDI *et al.*, 2023).

A segunda comorbidade mais frequente nesta casuística foi a obesidade. Na primeira grande série de casos americana, com 5.700 pacientes com COVID-19 admitidos em 12 hospitais de Nova Iorque, a obesidade (41,7%) foi a segunda comorbidade mais prevalente, depois da hipertensão (56,6%). Este estudo, porém, incluiu pacientes admitidos tanto em enfermarias quanto em UTI's, não fazendo distinção entre ambos (LANDSTRA, KONING, 2021). Uma metanálise com 6.690 pacientes, incluindo 16 estudos, evidenciou uma ampla variação na prevalência de obesidade entre os pacientes estudados (27 a 67,8%). Nesta população, índice de massa corporal (IMC) elevado foi associado a maiores taxas de admissão na UTI (SOEROTO *et al.*, 2020). Já é bem documentado que existe associação entre obesidade e evolução para formas graves da COVID-19, o que poderia ser explicado tanto por um aumento de citocinas inflamatórias em pacientes obesos, quanto por alterações da mecânica ventilatória, devido à redução da complacência pulmonar e ao aumento do esforço ventilatório (KULCSAR *et al.*, 2019).

*Diabetes Mellitus* foi a terceira comorbidade mais encontrada nesta pesquisa. O potencial valor prognóstico da DM foi publicado numa pesquisa com 35.486 indivíduos, que a apontou como a melhor preditora de óbito relacionado à COVID-19 (LANDSTRA, KONING, 2021). Pacientes com DM são sabidamente mais propensos a infecções, condição que é atribuída à desregulação do sistema imune (REDDY *et al.*, 2020). Adicionalmente, a infecção grave por SARS-CoV-2 é associada a um estado inflamatório persistente, que também contribui para hiperglicemia por liberação de hormônios contrarreguladores de insulina (HEANEY *et al.*, 2020).

No presente estudo foi observado que, mesmo na presença de choque, não foi identificada diferença nos valores de lactato entre os grupos. Uma particularidade do choque na COVID-19 são os níveis relativamente baixos de lactato arterial (HUTCHINGS *et al.*, 2021). Previamente, foi descrito que pacientes com COVID-19 que necessitaram de drogas vasoativas apresentaram o mesmo risco de óbito independentemente dos valores de lactato arterial elevado ou não (CIDADE *et al.*, 2022). Trata-se, portanto, de um comportamento diferente do choque séptico devido a outras etiologias, como a bacteriana, onde a hiperlactatemia adiciona significativo

valor prognóstico em pacientes que necessitam de drogas vasoativas (HOWELL *et al.*, 2007).

Nesta amostra, o grupo com choque séptico apresentou níveis mais elevados de SAPS3. Considerando os valores médios obtidos, a estimativa de mortalidade intra-hospitalar seria da ordem de 70% (MORENO *et al.*, 2005). Por se tratar de um grupo de maior gravidade, um dos passos cruciais para a avaliação prognóstica é a escolha de escores que permitam analisar adequadamente um conjunto de variáveis clínicas e laboratoriais. O SAPS3 é considerado uma ferramenta acurada para estimar prognóstico na UTI e prever o risco de óbito durante o internamento (MORENO *et al.*, 2005). Lázaro *et al.* (2022) estudaram 767 pacientes em uma UTI pública no Brasil e demonstraram a confiabilidade do SAPS 3 em estimar a mortalidade dos pacientes durante a primeira e a segunda ondas da COVID-19, especialmente quando associado às disfunções respiratória e renal.

Setenta por cento dos pacientes admitidos na UTI com choque séptico evoluíram para óbito neste estudo. Parte destes dados representou um período em que não havia tratamento específico para a COVID-19 (HORBY *at al.*, 2021), o que poderia explicar parcialmente a elevada mortalidade da amostra. Uma pesquisa realizada no mesmo período deste estudo, buscando associar disfunções e mortalidade na COVID-19, encontrou o choque séptico como causa primária de óbito em 39,4% de 1.691 pacientes admitidos em UTI. De forma complementar, várias características clínicas também foram associadas à mortalidade na COVID-19, como idade avançada, sexo masculino, comorbidades, além de tempo de internamento em unidades de terapia intensiva (CIDADE *et al.*, 2022).

Foram observados níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) na admissão, especialmente no grupo que usou drogas vasoativas. Trata-se de uma enzima intracelular identificada em quase todos os órgãos, especialmente pulmões, rins e pâncreas, cuja função é catalisar a conversão de lactato em piruvato nos quadros de injúria celular. Níveis séricos aumentados de LDH sugerem dano tissular a estes órgãos (HENRY *et al.*, 2020). A LDH é reconhecida como marcador de grave prognóstico em diversas doenças, incluindo câncer e infecções (EREZ *et al.*, 2014). Uma vez que a enzima se encontra presente nos pneumócitos, pacientes com COVID-19 grave evoluindo com SDRA podem apresentar altos títulos de LDH sérico (HENRY *et al.*, 2020).

Os níveis de D-dímero estiveram significativamente aumentados entre aqueles que apresentaram choque séptico na admissão. Pacientes instáveis hemodinamicamente estão propensos a alterações na fibrinólise, com consequente aumento dos níveis de D-dímero (FIALEK *et al.*, 2022). As concentrações deste biomarcador, resultante da degradação da fibrina, estão marcadamente elevados em pacientes com SDRA. Estudo recente sugere que a trombose microvascular pulmonar é uma característica consistente destes pacientes, sendo observados sinais de endotelite pulmonar, trombose e angiogênese (GRASSELLI *et al.*, 2020). Quanto mais graves são os casos de COVID-19, maior a tendência a alteração dos testes de coagulação, de função hepática, D-dímero e proteínas de fase aguda como PCR, sugerindo tempestade de citocinas (TUFAN, KAYAASLAN, MER, 2021).

Houve uma tendência à acidose respiratória na amostra analisada, com menores níveis de pH no grupo que usou drogas vasoativas. Neste estudo, a maioria dos pacientes em uso de vasopressores estava em ventilação mecânica, sugerindo associação do distúrbio ácido-básico com a VM protetora. Esta utiliza baixos volumes correntes como estratégia ventilatória para SDRA, devido à baixa complacência pulmonar destes pacientes. A ventilação protetora pode induzir acidose respiratória por redução do volume-minuto (BROWER *et al.*, 2000).

Foi observada expressiva associação entre ventilação mecânica e choque séptico, sendo a VM um fator de risco independente para a necessidade de vasopressores. Pacientes graves que necessitam de ventilação mecânica apresentam interações complexas entre a fisiologia cardiovascular e respiratória. A pressão positiva induzida pela VM reduz o retorno venoso e influencia pré e pós carga biventricular. Se não houver ajuste adequado de parâmetros ventilatórios, uma rápida deterioração clínica pode se instalar com progressiva piora hemodinâmica (GRBLER *et al.*, 2017).

Neste estudo, foram medidos 4 biomarcadores de dano endotelial (sindecán-1, VCAM-1, angiopoietina-1 e angiopoietina-2) em amostras sanguíneas de pacientes com COVID-19 admitidos na UTI. Os resultados evidenciaram que altos títulos de sindecán-1 associaram-se à presença de choque séptico. Foi identificado também que valores admissionais deste biomarcador conseguiram prever a necessidade de vasopressores nos 7 dias subsequentes ao internamento.

Um estudo anterior identificou que vírus de RNA, como o vírus da hepatite E, papilomavírus humano ou vírus da imunodeficiência humana, podem aderir às células-alvo através da fixação ao sindecan-1 (KARAMPOOR *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 interage com os receptores ECA-2 para infectar as células. Uma pesquisa recente sugeriu que os proteoglicanos podem interagir com a proteína S para aumentar a adesão viral (CLAUSEN *et al.*, 2020). Outro estudo apontou o sindecan-1 como importante receptor de adesão celular pelo SARS-CoV-2 (BERMEJO-JAMBRINA *et al.*, 2021).

Níveis elevados de sindecan-1 indicam degradação intensa do glicocálice e aumento da injúria endoteliais. O glicocálice está localizado na face luminal dos vasos sanguíneos e é composto principalmente por proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas (OGAWA *et al.*, 2021). Esta camada previne o contato direto das células sanguíneas com as células vasculares endoteliais. A perda da integridade do glicocálice rompe a homeostase da vasculatura, levando a um aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, trombose de microvasos e exposição de células endoteliais na circulação sanguínea, que culmina em dano endotelial, inflamação e coagulopatia (UCHIMIDO *et al.*, 2019). Oda *et. al* (2021) relataram que 78 indivíduos sem doenças agudas ou comorbidades apresentavam uma concentração mediana de sindecan-1 de 19,3 ng/dl, contrastando com os valores encontrados na amostra deste estudo.

Pacientes graves com COVID-19 apresentam níveis mais altos de sindecan-1 do que controles saudáveis, sendo este um biomarcador capaz de mensurar a gravidade da doença (OGAWA *et al.*, 2021). Outros dados apontam que o sindecan-1 é eliminado e liberado na corrente sanguínea durante infecções graves, refletindo dano ao glicocálice. Estes dados demonstram que a medida de sindecan-1 está associada tanto à presença quanto à gravidade da sepse (SALLISALMI *et al.*, 2011), comportando-se como um bom preditor de choque séptico (ZHOU *et al.*, 2022).

A maior associação de sindecan-1 com uso de drogas vasoativas sugere que a preservação da função do glicocálice poderia ser uma alternativa terapêutica para a COVID-19. Várias pesquisas analisaram os efeitos da proteção e síntese do glicocálice nas doenças inflamatórias. Num estudo com modelo animal de sepse, a administração de sulodexida acelerou a regeneração do glicocálice endotelial ao reduzir a permeabilidade vascular (BROEKHUIZEN *et al.*, 2010). Em outro modelo de

estudo animal com choque hemorrágico, a administração de plasma fresco congelado restaurou a expressão pulmonar de sindecan-1, inibiu a inflamação e reduziu a permeabilidade endotelial (PENG *et al.*, 2013). Estes resultados apontam para uma via alternativa a ser explorada na patogênese da COVID-19, com foco na injúria endotelial.

O sindecan-1 também se correlacionou positivamente com tempo de tromboplastina parcial ativado e tempo de protrombina, corroborando com a hipótese de dano endotelial e inflamação nestes pacientes (ZHANG *et al.*, 2021).

Nesta amostra, não foram observadas correlações entre os demais biomarcadores (VCAM-1, angiopoietina-1 e angiopoietina-2) e choque séptico. Estes resultados se contrapõem a outra publicação que aponta importante um papel das angiopoietinas na sepse por outras etiologias (RICCIUTO *et al.*, 2011). A angiopoietina-2 tem sido fortemente correlacionada com aumento do risco de SDRA em pacientes com pneumonia e sepse (JONES *et al.*, 2022). Outras pesquisas apontam que a angiopoietina-2 pode ter menos valor prognóstico para desfechos clínicos em pacientes com COVID-19 admitidos na UTI (BHATRAJU *et al.*, 2021). Essas descobertas sugerem que, ao contrário das causas previamente estudadas de doença crítica, a disfunção endotelial pode ter uma resposta distinta do hospedeiro frente à infecção por COVID-19, podendo ser um caminho para estudos futuros e direcionamento de terapias específicas.

Pacientes críticos com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica e drogas vasoativas apresentaram níveis mais elevados de VCAM-1 comparados a controles saudáveis, associado à tempestade de citocinas característica da doença (BIRNHUBER *et al.*, 2021). Porém, faltam estudos que descreva o comportamento deste biomarcador associado a choque séptico, independente do suporte ventilatório.

Esta análise foi a primeira a correlacionar biomarcadores de injúria endotelial com choque séptico associado a COVID-19. Porém, trata-se de um estudo unicêntrico, com limitado número de participantes. É possível que uma amostra maior evidencie o papel de algum destes biomarcadores na sepse por COVID-19.

Faz-se necessário entender profundamente os vários aspectos da patogênese da COVID-19, que continuará evoluindo no futuro, e reunir a sabedoria de muitos para criar medidas de enfrentamento de uma doença potencialmente letal. É

no atual cenário internacional desafiador que ideias nas diversas áreas de pesquisa devam ser compartilhadas para enriquecer nossa base de conhecimento já existente.

## 6. CONCLUSÃO

- Pacientes com COVID-19 admitidos na UTI eram majoritariamente homens, com idade média de 60 anos, hipertensos, diabéticos e obesos.
- O grupo com COVID-19 admitido na UTI com choque séptico apresentou maiores escores de SAPS3, maior necessidade de ventilação mecânica e maior taxa de óbito em 28 dias. Adicionalmente, observou-se também maiores níveis séricos de D-dímero e LDH na admissão, além de acidose respiratória nesta população.
- Níveis séricos de admissionais sindecan-1 estiveram mais elevados em pacientes com COVID-19 que apresentaram choque séptico no primeiro dia de internamento na UTI.
- Títulos admissionais de sindecan-1 correlacionaram-se positivamente com o tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo de protrombina.
- Valores admissionais de sindecan-1 acima de 269 ng/dL foram preditores de choque séptico, em pacientes com COVID-19, nos sete dias subsequentes ao internamento na UTI.

## REFERENCIAS

AMALAKUHA, B. *et al.* Endothelial Adhesion Molecules and Multiple Organ Failure in Patients With Severe Sepsis. **Cytokine**. v. 88, p. 267-273, 2016.

BARICHELLO, Tatiana *et al.* Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis.:a narrative review. **Critical Care**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-31, 6 jan. 2022

BERLIM, D.A.; GUICK, R. N.; MARTINEZ, F.J. Severe Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 383, n. 25, p. 2451-2460, 2020.

BERMEJO-JAMBRINA, Marta; EDER, Julia; KAPTEIN, Tanja M; HAMME, John L; HELGERS, Leanne C; VLAMING, Killian e; BROUWER, Philip J M; NUENEN, Ad C; SPAARGAREN, Marcel; BREE, Godelieve J. Infection and transmission of SARS-CoV-2 depend on heparan sulfate proteoglycans. **The Embo Journal**, [S.L.], v. 40, n. 20, p. 1-16, 2021.

BHATRAJU, Pavan K. *et al.* Comparison of host endothelial, epithelial and inflammatory response in ICU patients with and without COVID-19: a prospective observational cohort study. **Critical Care**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 125-148, 19 abr. 2021.

BIRNHUBER, A. *et al.* Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. **Eur Respir J.**, v. 58, p. 2100377, 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. 2023. Disponível em <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em 11 fev. 2023.

BROEKHUIZEN, L. N. *et al.* Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetol.**, v. 53, p. 2646-2655, 2010.

BROWER, R. G. *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med.**, v. 342, n. 18, p. 1301-8, 2000.

BUCHAN, B. W. *et al.* Distribution of SARS-CoV-2 PCR Cycle Threshold Values Provide Practical Insight Into Overall and Target-Specific Sensitivity Among Symptomatic Patients. **Am J Clin Pathol.**, v. 154, n. 4, p. 479-485, 2020.

CARVALHO, T.; KRAMMER F.; IWASAKI, A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. **Nat Ver Immunol.**, v. 21, n. 4, p. 245-256, 2021.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Timeline. 2021. Disponível em <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>. Acesso em 11 fev. 2023.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Isolation and Precautions for People with COVID-19. 2022. Disponível em: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/yourhealth/isolation.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fyour-health%2Fquarantine-isolation.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/yourhealth/isolation.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fyour-health%2Fquarantine-isolation.html). Acesso em: 1 mar. 2023.

CHATZIZISIS, Y. S. *et al.* Management of acute myocardial injury in patients with confirmed or suspected COVID-19. **Atherosclerosis**. v. 302, p. 58-60, 2020.

CHU, D. K. *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**. v. 395, n. 10242, p. 1973-1987, 2020.

CIDADE, J. P. *et al.* Septic shock 3.0 criteria application in severe COVID-19 patients: An unattended sepsis population with high mortality risk. **World J Crit Care Med.**, V. 11, N. 4, P. 246-254, 2022.

CLAUSEN, Thomas Mandel; SANDOVAL, Daniel R.; SPLIID, Charlotte B.; PIHL, Jessica; PERRETT, Hailee R.; PAINTER, Chelsea D.; NARAYANAN, Anoop; MAJOWICZ, Sydney A.; KWONG, Elizabeth M.; MCVICAR, Rachael N.. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. **Cell**, [S.L.], v. 183, n. 4, p. 1043-1057, 2020.

EREZ, A. *et al.* Diagnostic and Prognostic Value of Very High Serum Lactate Dehydrogenase in Admitted Medical Patients. **Israel Medical Association**, Tel Aviv, p. 439-443, 2014.

FIALEK, Bartosz; PRUC, Michal; SMEREKA, Jacek; JAS, Rafal; RAHNAMA-HEZAVAH, Mansur; DENEGRİ, Andrea; SZARPAK, Agnieszka; JAGUSZEWSKI, Milosz J.; PEACOCK, Frank W.; SZARPAK, Lukasz. Diagnostic value of lactate

dehydrogenase in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Cardiology Journal**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 751-758, 2022.

GABARRE, P. *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Med.**, v. 46, p. 1339-1348, 2020.

GANDHI, R. T.; LYNCH, J.B.; DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 383, n. 18, p. 1757-1766, 2020.

GATTIUNONI, L. *et al.* COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. **Eur Respir Ver.**, v. 30, n. 162, p. 210138, 2021.

GOPAL, S. *et al.* Syndecan receptors: pericellular regulators in development and inflammatory disease. **Open Biol.**, v. 11, n. 2, p. 200377, 2021.

GORBALENYA, A. E. *et al.* Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol.**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.

GRASSELLI, G. *et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. **Lancet Respir Med.**, v. 8, n. 12, p. 1201-1208, 2020.

GRBLER, Martin R.; WIGGER, Olivier; BERGER, David; BLCHLINGER, Stefan. Basic concepts of heart-lung interactions during mechanical ventilation. **Swiss Medical Weekly**, [S.L.], v. 14491, n. 147, p. 1-14, 2017.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol.**, v. 203, n. 2, p. 631-7, 2004.

HEANEY, Ashley I.; GRIFFIN, Gregory D.; SIMON, Erin L. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. **The American Journal Of Emergency Medicine**, [S.L.], v. 38, n. 11, p. 1459-1462, 2020.

HENRY, B. M. *et al.* Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. **Am J Emerg Med.**, v. 38, n. 9, p. 1722-1726, 2020.

HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**. v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 2020.

HORBY, P. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med.**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021.

HOWELL, Michael D.; DONNINO, Michael; CLARDY, Peter; TALMOR, Daniel; SHAPIRO, Nathan I. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. **Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 1892-1899, 2007.

HUTCHINGS, S. D. *et al.* Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically ILL Patients With Covid-19 are Distinct from Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study. **Shock**. v. 55, n. 6, p. 752-758, 2021.

INCE, C. *et al.* The Endothelium in Sepsis. **Shock**. v. 45, n. 3, p. 259-270, 2016.

INKINEN, N. Association of endothelial and glycocalyx injury biomarkers with fluid administration, development of acute kidney injury, and 90-day mortality: data from the FINNAKI observational study. **Ann. Intensive Care**. v. 9, n. 1, p. 103, 2019.

JARROM, D. *et al.* Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. **BMJ Evid Based Med.**, v. 27, n. 1, p. 33-415, 2022.

JONES, Rosie S. *et al.* Efficacy and Safety of LY3127804, an Anti-Angiopoietin-2 Antibody, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in Patients Hospitalized with Pneumonia and Presumed or Confirmed COVID-19. **Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 16, p. 117954842211193, jan. 2022.

JOURDE-CHICHE, N. *et al.* Endothelium structure and function in kidney health and disease. **Nat Rev Nephrol.**, v. 15, n. 2, p. 87-108, 2019.

KANDIL, S. *et al.* Developing a mortality risk prediction model using data of 3663 hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study in an Egyptian University Hospital. **BMC Pulm Med.**, v. 23, n. 1, p. 57, 2023.

KARAMPOOR, Sajad; ZAHEDNASAB, Hamid; FARAHMAND, Mohammad; MIRZAEI, Rasoul; ZAMANI, Farhad; TABIBZADEH, Alireza; BOUZARI, Behnaz; AJDARKOSH, Hossein; NIKKHAH, Mehdi; HASHEMI, Melika Razavi. A possible pathogenic role of Syndecan-1 in the pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 97, p. 107684, 2021.

KIRTIPAL, N.; BHARADWAJ, S.; KANG, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. **Infect Genet Evol.**, v. 85, p. 104502, 2020.

KULCSAR, Kirsten A.; COLEMAN, Christopher M.; BECK, Sarah E.; FRIEMAN, Matthew B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. **Jci Insight**, [S.L.], v. 4, n. 20, p. 1-18, 17 out. 2019.

LANDSTRA, C. P.; KONING, E. J. P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 649525, 2021.

LAUER, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Intern Med.**, v. 172, n. 9, p. 577-582, 2020.

LAURING, Adam s *et al.* Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. **BMJ**, [s. l], v. 069761, n. 376, p. 1-12, fev. 2022.

LÁZARO, A. P. P. *et al.* Critically ill COVID-19 patients in northeast Brazil: mortality predictors during the first and second waves including SAPS 3. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 116, n. 11, p. 1054-1062, 2022.

LI, Xiaochen; XU, Shuyun; YU, Muqing; WANG, Ke; TAO, Yu; ZHOU, Ying; SHI, Jing; ZHOU, Min; WU, Bo; YANG, Zhenyu. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 146, n. 1, p. 110-118, 2020.

LIBBY, P.; LUSCHER, T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **Eur Heart J.**, v. 41, n. 32, p. 3088-3044, 2020.

MA, J. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Patients in Earlier Stages Exhaled Millions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Per Hour. **Clin Infect Dis.**, v. 72, n. 10, p. e652-e654, 2021.

MEDAD, M. *et al.* The immunology and immunopathology of COVID-19. **Science.** v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022.

MOHAMMED AL-HASHIMI, O, T. *et al.* The sensitivity and specificity of COVID-19 rapid anti-gene test in comparison to RT-PCR test as a gold standard test. **J Clin Lab Anal.**, v. 1, p. e24844, 2023.

MORENO, R. P. *et al.* SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Int. Care Med.**, v. 31, p. 1345-1355, 2005.

MORENO, R. P. *et al.* SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Int. Care Med.**, v. 31, p. 1345-1355, 2005.

MORISADA, T. *et al.* Angiopoietins and Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis. **Endothelium.** v. 13, p. 71-79, 2006.

NAGLE, M. P. *et al.* Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. **Atherosclerosis.** v. 14, p. 58-62, 2020.

ODA, Kazumasa; OKADA, Hideshi; SUZUKI, Akio; TOMITA, Hiroyuki; KOBAYASHI, Ryo; SUMI, Kazuyuki; SUZUKI, Kodai; TAKADA, Chihiro; ISHIHARA, Takuma; SUZUKI, Keiko. Factors Enhancing Serum Syndecan-1 Concentrations: a large-scale comprehensive medical examination. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 1320, 2019.

OGAWA, Fumihiko; OI, Yasufumi; NAKAJIMA, Kento; MATSUMURA, Reo; NAKAGAWA, Tomoki; MIYAGAWA, Takao; SAKAI, Kazuya; SAJI, Ryo; TANIGUCHI, Hayato; TAKAHASHI, Kohei. Temporal change in Syndecan-1 as a therapeutic target and a biomarker for the severity classification of COVID-19. **Thrombosis Journal**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19. 2021. Disponível em <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. acessado em 11 fev. 2023

PAHO. Pan American Health Organization. **Interpretação dos resultados laboratoriais para o diagnóstico da COVID-19**.2020. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52385>. Acesso em: 10 fev. 2023.

PALESTRA, F. *et al.* SARS-CoV-2 Spike Protein Activates Human Lung Macrophages. **Int J Mol Sci.**, v. 24, n. 3, p. 3036, 2023.

PAN, Y. *et al.* Characterisation of SARS-CoV-2 variants in Beijing during 2022: an epidemiological and phylogenetic analysis. **Lancet.** v. S0140-6736, n. 23, p. 00129-0, 2023.

PENG, Zhanglong; PATI, Shibani; POTTER, Daniel; BROWN, Ryan; HOLCOMB, John B.; GRILL, Raymond; WATAHA, Kathryn; PARK, Pyong Woo; XUE, Hasen; KOZAR, Rosemary A. Fresh Frozen Plasma Lessens Pulmonary Endothelial Inflammation and Hyperpermeability After Hemorrhagic Shock and Is Associated With Loss of Syndecan 1. **Shock**, [S.L.], v. 40, n. 3, p. 195-202, 2013.

PORMOHAMMAD, Ali *et al.* Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **Vaccines**, v. 467, n. 9, p. 1-21, 2021.

RANIERE, V. M. *et al.* Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. **Jama**. v. 307, n. 23, p. 2526-2533, 2012.

RANZANI, O. T. *et al.* Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic Shock. **Rev Bras Ter Int.**, v. 25, n. 4, p. 270-278, 2013.

REDDY, Pavan Kumar; KUCHAY, Mohammad Shafi; MEHTA, Yatin; MISHRA, Sunil Kumar. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19: a report of two cases and review of literature. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 1459-1462, 2020.

RICCIUTO, D. R. *et al.* Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. **Crit Care Med.**, v. 39, n. 4, p. 702-710, 2011.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA.** v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

SALLISALMI, M.; TENHUNEN, J.; YANG, R.; OKSALA, N.; PETTILÄ, V. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [S.L.], v. 56, n. 3, p. 316-322, 12 dez. 2011

SEGA, F. V. D. *et al.* Time course of endothelial dysfunction markers and mortality in COVID-19 patients: A pilot study. **Clin. Transl. Med.**, v. 11, n. 3, p. e283, 2021.

SHARIF, Nadim; ALZHRANI, Khalid J.; AHMED, Shamsun Nahar; DEY, Shuvra Kanti. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, p. 1-11, 11 out. 2021.

SINDI, A. A. *et al.* Impact of diabetes mellitus and co-morbidities on mortality in patients with COVID-19. **Saudi Med J.**, v. 44, n. 1, p. 67-72, 2023.

SINGER, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Jama.** v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SOEROTO, A. Y. *et al.* Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Metab. Syndr.**, v. 14, n. 6, p. 1897-1904, 2020.

SOUSA, W. M. **Estudo químico e das atividades biológicas dos alcaloides indólicos de Himatanthus lancifolius (Muell. Arg.) Woodson, Apocynaceae - (Agoniada).** Tese (doutorado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Curitiba, 2008.

TAKAHASHI, T. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature.** v. 588, n. 7837, p. 315-320, 2020.

TUFAN, Z. K.; KAYAASLAN, B.; MER, M. COVID-19 and Sepsis. **Turk J Med Sci.**, v. 51, p. 3301-3311, 2021.

UCHIMIDO, R.; SCHMIDT, E. P.; SHAPIRO, N. I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. **Clin Care**, v. 23, n. 1, p. 16, 2019.

UNA-SUS. Universidade Aberta do SUS. **Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença**. 2020. <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>. Acessado em 11 fev. 2023.

WALSH, T. J. *et al.* Meeting the Challenges of Sepsis in Severe Coronavirus Disease 2019: A Call to Arms. **Open Forum Infect Dis.**, v. 10, n. 1, p. ofac6945, 2022.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**. v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WEI, W. E. *et al.* Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, v. 69, n. 14, p.411-4715, 2020.

WHO. World Health Organization. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em 11 fev. 2023.

WHO. World Health Organization. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Acessado em 11 fev. 2023.

WU, Yu; KANG, Liangyu; GUO, Zirui; LIU, Jue; LIU, Min; LIANG, Wannian. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 5, n. 8, p. 1-19, 2022

WU, Z.; MCGOOGAN, J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China summary of a report of 72 314 cases from the chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**. v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

YANG, Hang; DU, Linlin; ZHANG, Zhaocai. Potential biomarkers in septic shock besides lactate. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 245, n. 12, p. 1066-1072, 10 abr. 2020.

YANG, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **Lancet Respir Med.**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

YAU, J. W. *et al.* Endothelial cell control of thrombosis. **BMC Cardiovasc Disord.**, v. 15, p. 130, 2015.

ZHA, D.; FU, M.; QIAN, T. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage and Potential Targeted Therapy in COVID-19. **Cells**. v. 11, n. 12, p. 1972, 2022.

ZHANG, D. *et al.* Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19. **Mol Med.**, v. 27, n. 1, p. 151, 2021.

ZHANG, Y. *et al.* Angiotensin-Tie Signaling Pathway in Endothelial Cells: A Computational Model. **Iscience**. v. 20, p. 497-511, 2019.

ZHOU, Gaosheng; LIU, Jingjing; ZHANG, Hongmin; WANG, Xiaoting; LIU, Dawei. Elevated endothelial dysfunction-related biomarker levels indicate the severity and predict sepsis incidence. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-9, 2022.