



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

PAULA ROBERTA DE LIMA

**BIOMARCADORES ENDOTELIAIS COMO PREDITORES DE ÓBITO APÓS
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

FORTALEZA-CE

2023

PAULA ROBERTA DE LIMA

**BIOMARCADORES ENDOTELIAIS COMO PREDITORES DE ÓBITO APÓS
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

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

Orientadora: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas

Coorientador: Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses

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)

- L71b Lima, Paula Roberta de.
Biomarcadores endoteliais como preditores de óbito após infecção pelo sars-cov-2 em transplantados de órgãos sólidos / Paula Roberta de Lima. – 2023.
65 f.: il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas.
Coorientação: Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses.
1. Covid-19. 2. Receptores de transplante . 3. SARS-coV-2. 4. Biomarcadores . 5. Lesão endotelial . I. Título.

CDD 610

PAULA ROBERTA DE LIMA

**BIOMARCADORES ENDOTELIAIS COMO PREDITORES DE ÓBITO APÓS
INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS**

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

Orientadora: Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas

Aprovado em: 27/07/2023

Banca Examinadora

Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes Freitas - orientadora
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses - coorientador
Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Dra. Janaina de Almeida Mota Ramalho
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Tacyano Tavares Leite
Hospital Geral de Fortaleza

RESUMO

Introdução: A infecção provocada pelo SARS-CoV-2 (Covid-19) tem elevada morbimortalidade entre pacientes imunossuprimidos. Ferramentas preditoras de desfechos são cruciais para direcionar o cuidado a esses pacientes. Dentre as variáveis preditoras, os biomarcadores têm papel fundamental e têm sido úteis em prever mortalidade em pacientes imunocompetentes. Este estudo objetivou avaliar a capacidade preditiva de óbito dos biomarcadores de lesão endotelial em transplantados de órgãos sólidos (TOS) internados por Covid-19.

Métodos: estudo de coorte prospectiva incluindo receptores de TOS de dois serviços de transplante de Fortaleza, Ceará, hospitalizados por Covid-19 entre Julho de 2020 e Julho de 2021. Foram incluídos pacientes com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 que necessitaram de hospitalização por Covid-19. Os biomarcadores de lesão endotelial avaliados foram VCAM-1, syndecan-1 e angiopoietinas 1 e 2 (ANG-1 e ANG-2), colhidos no momento da admissão hospitalar. Os pacientes foram seguidos por 3 meses após o diagnóstico da Covid-19.

Resultados: A amostra foi composta por 52 pacientes, 59,6% homens, com idade média de 56 ± 14 anos, receptores de transplante renal (76,9%) de longa data (mediana de 6 anos, IIQ 1-11 anos). Vinte e nove (55,8%) pacientes foram a óbito. Não houve diferença entre os grupos de pacientes sobreviventes e aqueles que foram a óbito quanto aos biomarcadores ANG-1 ($64,0 \pm 13,7$ vs. $60,2 \pm 16,9$ ng/mL, $p=0,392$), VCAM-1 (2.721 ± 865 vs. 2.933 ± 1.281 ng/mL, $p=0,501$) e syndecan-1 [$343,0$ (IIQ 113,6 - 463,0) vs. $515,2$ (IIQ 173,0 - 4.102,3) ng/mL, $p=0,194$). No entanto, a média dos valores de ANG-2 ($3,8 \pm 2,3$ vs. $6,0 \pm 3,4$ ng/mL, $p=0,012$), bem como a relação ANG-2/ANG-1 ($0,06$ vs. $0,08$, $p=0,009$) foi significativamente maior entre aqueles pacientes que evoluíram com óbito. Na análise de regressão de cox multivariada, para avaliar associação de maneira independente a mortalidade, o syndecan-1 esteve relacionado. Pacientes que foram admitidos com níveis de syndecan-1 > 720 ng/mL tiveram um hazard ratio de 10,9 (IC 95%: 2,428 – 49,344).

Conclusão: Angiopoetina-2 foi associada com o óbito em pacientes TOS hospitalizados por Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19; receptores de transplante; SARS-CoV-2; biomarcadores; lesão endotelial

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 infection (Covid-19) poses a significant threat to immunosuppressed patients, resulting in elevated morbidity and mortality rates. To effectively manage the care of these patients, the use of outcome predictor tools is crucial. Biomarkers, among the predictive variables, play a vital role in predicting mortality in immunocompetent patients. This study aimed to assess the predictive capacity of endothelial injury biomarkers in solid organ transplant (SOT) patients hospitalized due to Covid-19.

Methods: A prospective cohort study was conducted, including SOT recipients from two transplant services in Fortaleza, Ceará, who were hospitalized for Covid-19 between July 2020 and July 2021. Eligible patients were those with a positive RT-PCR for SARS-CoV-2 and required hospitalization for Covid-19. Endothelial injury biomarkers, including VCAM-1, syndecan-1, and angiopoietins 1 and 2 (ANG-1 and ANG-2), were evaluated at the time of hospital admission. Patients were followed for three months after the diagnosis of Covid-19.

Results: The sample included 52 patients, with 59.6% being men, and a mean age of 56 ± 14 years. The majority of patients were long-term kidney transplant recipients (76.9%), with a median transplantation duration of 6 years (interquartile range: 1-11 years). Among the patients, 29 (55.8%) died. There were no significant differences in ANG-1 biomarker levels (64.0 ± 13.7 vs. 60.2 ± 16.9 ng/mL, $p=0.392$), VCAM-1 (2721 ± 865 vs. 2933 ± 1281 ng/mL, $p=0.501$), and syndecan-1 [343.0 (interquartile range: 113.6-463.0) vs. 515.2 (interquartile range: 173.0-4102.3) ng/mL, $p=0.194$] between the groups of surviving and deceased patients. However, mean ANG-2 values (3.8 ± 2.3 vs. 6.0 ± 3.4 ng/mL, $p=0.012$), as well as the ANG-2/ANG-1 ratio (0.06 vs. 0.08 , $p=0.009$), were significantly higher in patients who died. In the multivariate cox regression analysis, to independently assess the association with mortality, syndecan-1 was related. Patients who were admitted with syndecan-1 levels > 720 ng/mL had a hazard ratio of 10.9 (95% CI: 2.428 – 49.344).

Conclusion: Elevated levels of Angiopoietin-2 were associated with mortality in hospitalized solid organ transplant patients with Covid-19.

Keywords: Covid-19; transplant recipients; SARS-CoV-2; biomarkers; endothelial injury.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes no momento da admissão	34
Tabela 2 - Desfechos dos pacientes transplantados que tiveram Covid-19	35
Tabela 3 - Características associadas ao óbito entre pacientes transplantados internados por Covid-19.....	36
Tabela 4 - Associação entre biomarcadores medidos à admissão e óbito entre transplantados internados por Covid-19	37
Tabela 5 - Curva ROC e performance diagnóstica de cada biomarcador endotelial avaliado para o evento óbito.....	40
Tabela 6 - Hazard ratio dos biomarcadores endoteliais para mortalidade em 15 dias de pacientes transplantados internados devido a COVID-19 com ajuste multivariado.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo de eventos para a realização de transplantes (A) e barreiras enfrentadas durante a pandemia Covid-19 (B)	14
Figura 2. Número anual de transplantes renais no Brasil.....	15
Figura 3. Número anual de transplantes renais no Ceará.....	16
Figura 4. Níveis de angiopoietina-2 entre os grupos conforme mortalidade.....	38
Figura 5. Níveis da razão das angiopoietinas entre os grupos conforme mortalidade.....	38
Figura 6. Níveis de VCAM-1 entre os grupos conforme mortalidade.....	39
Figura 7. Níveis de Syndecan-1 entre os grupos conforme mortalidade.....	39
Figura 8. Níveis de ANG-1 entre os grupos conforme mortalidade.....	40
Figura 9. Curva ROC e performance diagnóstica de cada biomarcador endotelial avaliado para o evento óbito.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANG-1: Angiopietina 1

ANG-2: Angiopietina 2

ALT: Alanina aminotransferase

AUC- ROC: do inglês *Area Under the Curve (AUC) Receiver Operating Characteristic (ROC)*

AST: Aspartato aminotransferase

BRA: Bloqueadores de receptores de angiotensina

CIVD: Coagulação intravascular disseminada

Covid-19: Doença provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2

CPK: Creatinofosfoquinase

DM: Diabetes Mellitus

ECA: Enzima de conversão da angiotensina

ECA-2: Enzima conversora de angiotensina 2

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

IECA: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IFN- γ : Interferon gama

IL-2: Interleucina 2

LDH: Lactato desidrogenase

LNDT: Laboratório de Nefrologia e Doenças Tropicais

MPA: Micofenolato sódico

mTORi: Do inglês *mammalian target of rapamycin inhibitors*

PCR: Proteína C reativa

TAC: Tacrolimo

TNF- α : Fator de necrose tecidual alfa

UTI: Unidade de terapia intensiva

VCAM-1: Proteína de adesão celular vascular 1

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. JUSTIFICATIVA	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Programa de transplante no Brasil e pandemia	14
3.2 Transplante, imunossupressão e infecções	16
3.3 História natural da Covid-19	17
3.4 Covid-19 e pacientes transplantados	19
3.5 Biomarcadores preditores de desfecho na Covid-19	20
3.5.1 Biomarcadores tradicionais úteis na Covid-19	20
3.5.1.1 Marcadores inflamatórios	20
3.5.1.1.1 Proteína C reativa (PCR).....	20
3.5.1.1.2 Lactato desidrogenase (LDH).....	21
3.5.1.2 Marcadores bioquímicos	22
3.5.1.2.1 D-Dímero	22
3.5.1.3 Marcadores hematológicos	23
3.5.1.3.1 Contagem de plaquetas	23
3.5.1.3.2 Linfopenia	24
3.5.1.4 Biomarcadores promissores	25
3.5.1.4.1 Syndecan-1	25
3.5.1.4.2 Angiopoeitinas 1 e 2	26
3.5.1.4.3 VCAM-1	28
4 OBJETIVOS	29
4.1 Objetivo geral	29
4.2 Objetivos específicos	29
5. METÓDOS	30
5.1 Delineamento	30
5.2 Local do Estudo	30
5.3 Participantes	30
5.3.1 Amostra	30
5.3.2 Critérios de inclusão	30
5.3.3 Critérios de exclusão	30
5.4 Procedimentos do estudo	31
5.4.1 Coleta dos dados clínicos e laboratoriais	31
5.4.2 Quantificação dos biomarcadores endoteliais	31
5.5 Análise estatística	32
5.6 Aspectos éticos	33
6. RESULTADOS	34
6.1 Caracterização da amostra	34
6.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes	34
6.3 Variáveis clínicas associadas ao óbito	36
6.4 Biomarcadores associados ao óbito	37
7. DISCURSÃO	43
8. CONCLUSÃO	47
REFERENCIAS	48
ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	56

APÊNDICE 1: FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES.....	57
APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).	6

1. INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19) foi responsável por uma pandemia com graves consequências em diversas populações ao redor do mundo. Com início no final de dezembro no ano de 2019, os primeiros casos de contaminação em humanos pelo vírus foram identificados na China. Todavia, sua rápida propagação tornou essa doença alarmante para a saúde mundial. A história natural da doença e a sua progressão podem ser divididas em duas etapas (OPSOMER; KUYPERS, 2022).

A primeira delas, denominada fase viral, corresponde à entrada do vírus nas células que expressam o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA-2). Após a devida replicação, o vírus é liberado e passa a acometer estruturas vasculares e órgãos, como o fígado e os rins. Na etapa denominada de fase secundária ou hiperinflamatória, a tentativa do sistema imunológico em debelar a presença do vírus leva à produção de biomarcadores inflamatórios em excesso, evento conhecido como tempestade de citocinas (BZEIZI et al.,2021). O vírus pode, ainda, realizar a ligação com células endoteliais dos vasos e artérias que expressam ECA-2, resultando em disfunção do endotélio e progressão para desfechos indesejáveis, como a coagulação intravascular disseminada (CIVD) (BZEIZI et al.,2021; OPSOMER; KUYPERS, 2022).

À semelhança com outras doenças infecciosas, a Covid-19 tem pior prognóstico em pacientes imunossuprimidos, como transplantados de órgãos e tecidos. Tais pacientes fazem uso prolongado de medicamentos imunossupressores, os quais bloqueiam a ação dos linfócitos T e B, fragilizando a resposta imunológica às infecções (RAJA et al.,2021). Além da imunossupressão, os pacientes transplantados carregam outras comorbidades que aumentam o risco de complicações após infecções, como idade avançada, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, e fragilidade (UDOMKARNJANANUN et al,2021).

Diante dessa realidade, o diagnóstico precoce é uma das ferramentas essenciais para o manejo e conduta clínica adequados em pacientes transplantados com Covid-19. Além disso, a avaliação laboratorial tem se mostrado útil para a classificação destes em grupos de risco para piores desfechos. Os biomarcadores, também chamados de marcadores biológicos, são definidos como moléculas produzidas pelo organismo com utilidade em situações de acompanhamento fisiológico, bem como em circunstâncias de desordem funcional do corpo (CHINDUMA et al,2020).

Em pacientes imunocompetentes com Covid-19, diversos biomarcadores, como os de lesão vascular e endotelial, têm sido utilizados para prever desfechos. Entretanto, as evidências são escassas em indivíduos imunossuprimidos. Nesta população, o uso crônico de imunossupressores pode modular a apresentação dos diversos biomarcadores disponíveis, afetando seu valor prognóstico (PONTI et al,2020; TIAGO; DOS SANTOS VIEIRA,2021; CHEN 2022).

Diante do exposto, este estudo objetivou avaliar a associação entre biomarcadores de lesão endotelial medidos à admissão hospitalar e os desfechos da infecção pelo SARS-CoV-2 em transplantados de órgãos sólidos com Covid-19 grave com necessidade de internação.

2. JUSTIFICATIVA

Pacientes transplantados de órgãos sólidos (TOS) apresentam piores desfechos da infecção pelo novo coronavírus quando comparados a indivíduos da população geral, com taxas de letalidade na era pré-vacina de 20-30% (MANFRO et al.,2022). Ferramentas de predição de mortalidade nessa população são cruciais para a tomada de decisão, incluindo medidas terapêuticas e logísticas. As variáveis clínicas e demográficas são fundamentais para predição de desfechos, como demonstrado em modelos preditivos de gravidade já disponíveis (MODELLI DE ANDRADE et al.,2022).

Os biomarcadores, além de úteis para compreensão fisiopatológica, o são também para o diagnóstico e avaliação prognóstica em diversas patologias, incluindo a Covid-19, sendo informações adicionais valiosas quando associadas às variáveis clínicas e demográficas. Biomarcadores tradicionais que refletem inflamação, lesão parenquimatosa pulmonar e estado pró-coagulante foram associados a piores desfechos da Covid-19 na população geral, como linfócitos, proteína C reativa (PCR), ferritina, desidrogenase láctica (LDH) e D-dímero (BATTAGLINI et al.,2022). Apesar do potencial efeito dos fármacos imunossupressores em modular a resposta inflamatória, as evidências disponíveis demonstraram que os biomarcadores clássicos associados a prognóstico na população geral também são úteis em TOS com Covid-19 (AZZI et al.,2020). Como particularidades, pacientes transplantados demonstram linfopenia e anemia mais acentuadas que a população geral (CHAUDHRY et al.,2020; PHADKE et al.,2021).

É conhecido atualmente o importante papel da disfunção endotelial nas manifestações clínicas e nos desfechos da Covid-19 (XU et al.,2023). Em indivíduos da população geral, as evidências apontam para o valor prognóstico de alguns biomarcadores vasculares, como angiopoietina-2, VCAM-1, ICAM-1 e syndecan-1 (HASAN et al.,2020, ROVAS et al., 2021; FLAUMENHAFT et al.,2022).

Entretanto, não é conhecido se o uso prolongado de imunossupressores pode modular a disfunção endotelial e, conseqüentemente, a expressão dos biomarcadores de lesão desse órgão. Assim, este estudo teve o objetivo de avaliar a associação entre biomarcadores de dano endotelial e óbito em pacientes TOS com Covid-19.

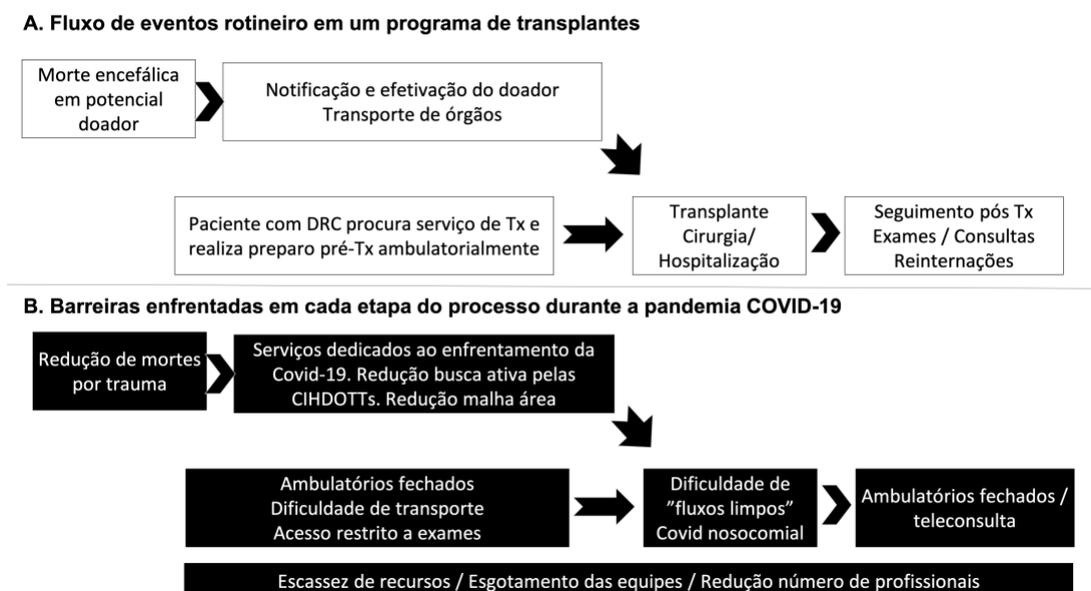
3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PROGRAMA DE TRANSPLANTE NO BRASIL E PANDEMIA

O Brasil é referência mundial na realização de transplante de órgãos, notadamente rim e fígado. Apesar dessa grandiosidade, o surgimento da pandemia ocasionada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 gerou impactos negativos ao programa de transplantes, bem como aos pacientes que já foram submetidos ao procedimento (XAVIER et al, 2021).

Até 2019, o programa brasileiro de transplantes apresentava números crescentes de doações efetivas e de transplantes. Neste ano de 2019, o Brasil atingiu 18,1 doadores por milhão de população (pmp) e 6.302 transplantes renais foram realizados. Entretanto, a pandemia atingiu diversos pontos da cadeia necessária para a efetivação de doadores, comprometendo de forma significativa a atividade transplantadora. A figura 1 abaixo ilustra o fluxo de eventos rotineiro em um programa de transplante renal e as barreiras enfrentadas em cada etapa do processo durante a pandemia Covid-19.

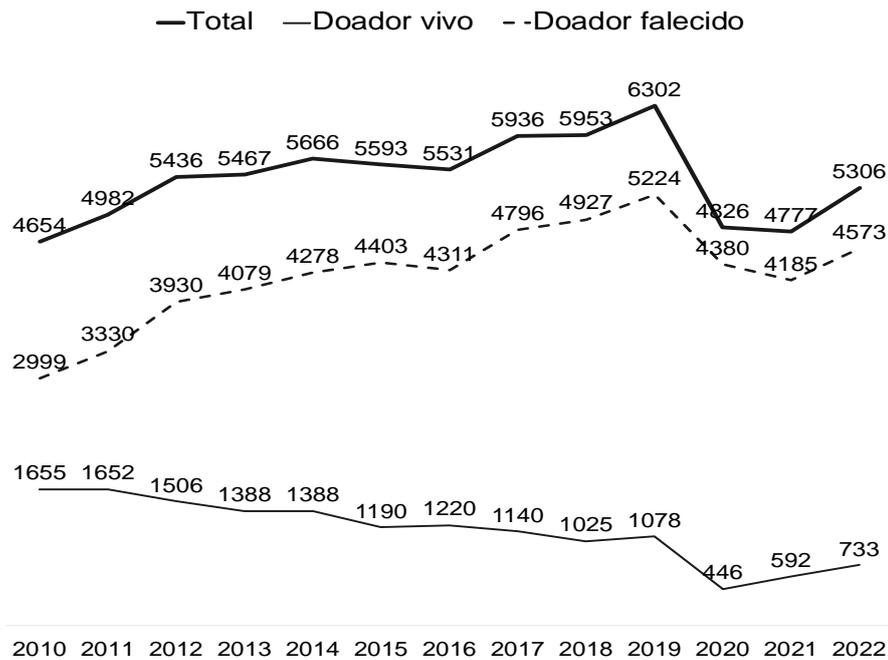
Figura 1. Fluxo de eventos para a realização de transplantes renais (A) e barreiras enfrentadas durante a pandemia Covid-19 (B).



Siglas: DRC: doença renal crônica; Tx: transplante
Fonte: Adaptado de Pestana, J.M. (2012)

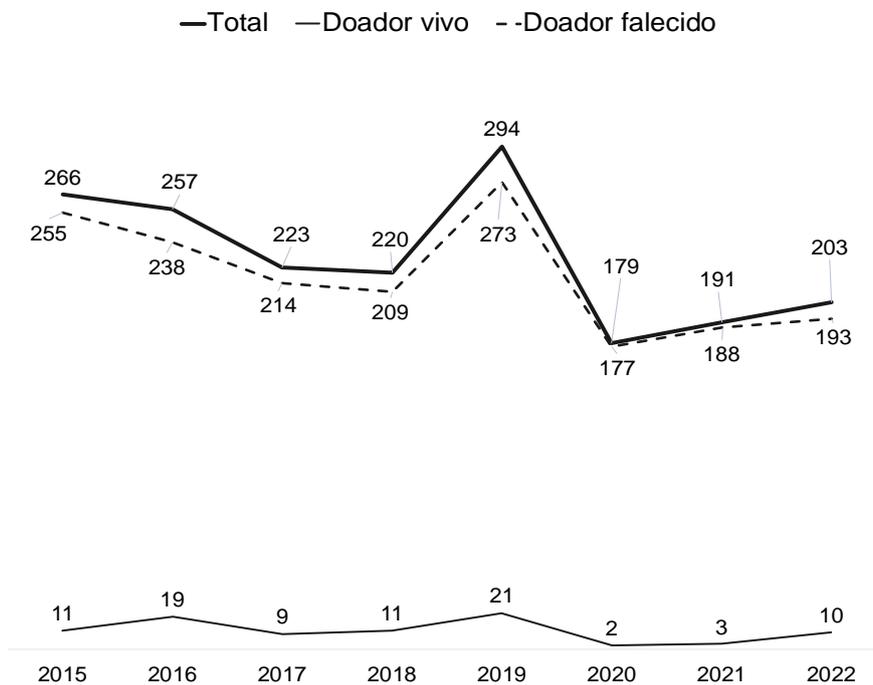
Como consequência dos eventos ilustrado na figura 1, o número de transplantes renais reduziu em 24%, tanto às custas de redução no número de transplantes com doador falecido (20% de redução), quando de doador vivo (58% de redução) (Figura 2).

Figura 2. Número anual de transplantes renais no Brasil.



Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes 2022

O Ceará tem um programa de transplantes robusto e baseado principalmente em transplantes com doador falecido. Apesar de queda lenta nos números anuais entre os anos de 2015 e 2018, o ano de 2019 se caracterizou por um número expressivo de transplantes renais, sendo 93% deles realizados com doador falecido. A figura 3 ilustra o impacto da pandemia no número anual de transplantes renais realizados no Estado, com redução de 39% entre 2019 e 2020. Como é possível notar nas figuras 2 e 3, apesar da recuperação lenta no ano de 2022, os números anuais de transplantes ainda não atingiram os patamares pré-pandemia (Registro brasileiro de transplante,2022).

Figura 3. Número anual de transplantes renais no Ceará.

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes 2022

3.2 TRANSPLANTE, IMUNOSSUPRESSÃO E INFECCÇÕES

O transplante é definido como um procedimento de caráter cirúrgico, em que ocorre o implante de um órgão saudável de um doador vivo ou falecido em um receptor com uma disfunção orgânica aguda ou crônica. Para pacientes com doença renal crônica, é a melhor opção de terapia de substituição renal, propiciando melhor qualidade de vida e melhor sobrevida (TONELLI et al.,2011; CHAUDHRY et al.,2022). Já para pacientes com falência hepática, cardíaca ou pulmonar severa, tal procedimento é a única opção de tratamento.

Após o transplante, o sistema imunológico do receptor é exposto a um órgão que expressa moléculas estranhas ao seu organismo e isso desencadeia respostas inflamatórias adaptativas, as quais, quando não bloqueadas, resultam em rejeição ao órgão enxertado. Assim, o receptor do transplante precisa receber medicamentos que bloqueiam essa resposta imune, os chamados

imunossupressores, os quais são utilizados por, pelo menos, todo o período de funcionamento do órgão (MEDEIROS et al, 2022).

A maior parte dos fármacos imunossupressores, fundamentais para garantir o sucesso do transplante exercem seu efeito de prevenir rejeição através da inibição da ação dos linfócitos, que são as principais células efetoras da imunidade adaptativa. Esse efeito inibitório, entretanto, não é seletivo para a prevenção de rejeições, e os principais eventos adversos relacionados ao uso desses fármacos são as infecções, dado que a resposta imunológica de combate a elas fica também afetada. Assim, pacientes transplantados sob uso contínuo de imunossupressores apresentam maior risco de desenvolver determinados tipo de infecções virais, bacterianas e fúngicas (SILVA et al,2017; MEDEIROS et al, 2022).

As infecções em transplantados podem ser classificadas de acordo com o período em que ocorrem. Infecções precoces são aquelas que ocorrem até 30 dias após a realização da cirurgia. São geralmente decorrentes de complicações cirúrgicas, associadas à presença de dispositivos, como cateter venoso ou urinário, derivadas do doador, além das nosocomiais, como pneumonia.

Entre 1 a 12 meses, as infecções principais são aquelas oportunistas, ou seja, que ocorrem em pacientes em maior estado de imunossupressão e são incomuns em pacientes imunocompetentes. As principais são as causadas por citomegalovírus, BK vírus, pneumocistose e herpes vírus.

Após 6-12 meses, as infecções mais comuns após o transplante são aquelas que acometem a comunidade em geral, como gripe, pneumonia, tuberculose, infecção do trato urinário, dentre outras. A infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 ocorre predominantemente nessa fase tardia e é discutível se o grau de susceptibilidade dos pacientes transplantados é maior que o de pacientes imunocompetentes (HUSAIN et al.,2021).

Digno de nota, dentre aqueles que se infectam, o risco de evoluir com formas mais graves costuma ser maior quando comparado aos pacientes imunocompetentes, notadamente em infecções que dependem da resposta imune celular para seu controle (SARMENTO et al.,2022).

3.3 HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19

O processo infeccioso ocasionado pela Covid-19 inicia-se com a ligação do vírus ao seu receptor específico expresso em numerosas células do organismo. A ligação se dá através da interação entre as proteínas S e N, expressas na superfície do vírus, com a enzima conversora de angiotensina (ECA-2) presente na membrana de numerosas células epiteliais, tendo em vista que o seu gene é amplamente expresso pelo corpo, sendo um dos sítios os rins (PONTI et al,2020). Realizada a

internalização, o vírus inicia seu processo de replicação ao integrar seu material genético ao da célula infectada e alcança outras células pelo processo de exocitose (DE SOUZA CARVALHO et al, 2020; DA SILVA et al, 2021).

A ECA-2, amplamente expressa no corpo, corresponde a um homólogo da enzima conversora de angiotensina (ECA), que apesar das suas similaridades, atua desempenhando funções fisiológicas diferentes. A ECA age na clivagem da angiotensina I para II que será responsável pela ligação bem como ativação do seu receptor, culminando na elevação da pressão arterial sistêmica através do comando de vasoconstrição. Enquanto a ECA-2 atua na inativação da angiotensina II por meio da regulação negativa do Sistema Renina-Angiotensina pela vasodilatação (WAN et al, 2020; AUSTURIAN, 2021).

A expressão dos receptores para a ligação viral e fusão à célula está diretamente ligada a variação de idade, sexo e etnias (VIEIRA et al,2021). Evidências sugerem que a maior suscetibilidade e gravidade da Covid-19 em indivíduos com algumas doenças crônicas, como hipertensão arterial e diabetes é ocasionado pelo aumento na expressão da ECA-2 devido ao uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) (DA SILVA et al, 2021; VIEIRA et al,2021). Segundo South e colaboradores, a saturação dos receptores no curso da Covid-19 faz com que o acúmulo de angiotensina II favoreça lesões pulmonares e inflamação (SOUTH et al.,2020).

Após internalização do SARS-CoV-2 nas células, dentro dos endossomos, o RNA é replicado e novos vírions são produzidos e liberados por exocitose para, em seguida, infectar novas células. Após a fase inicial de replicação viral, o sistema imune inato é desencadeado como primeira linha de defesa, com liberação de citocinas pró-inflamatórias. Dentre elas, podemos citar: como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucinas 1, 6 e 18. Após essa resposta inicial da imunidade inata, a resposta imune adaptativa tem início, com produção de linfócitos T citotóxicos e produção de citocinas, como IL-2, IFN- γ e TNF- α ; e diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e produção de anticorpos neutralizantes. A ocorrência de formas graves da Covid-19 está relacionada à desregulação da resposta imune inata e adaptativa, com redução da atividade de IFN tipo I e, por consequência, inadequado controle da replicação viral; produção aberrante de citocinas, gerando hiperinflamação (tempestade de citocinas); linfopenia e exaustão celular, comprometendo a resposta das células NK e dos linfócitos T e B; desregulação da resposta mieloide, com produção excessiva e aberrante de células dendríticas, monócitos e neutrófilos; e heterogeneidade da resposta imune adaptativa à infecção natural e às vacinas (MAZZONI et al., 2019; SANDES FREITAS et al, 2022).

3.4 COVID- 19 E PACIENTES TRANSPLANTADOS

O uso contínuo de fármacos imunossupressores pode modular a apresentação clínica e o prognóstico de diversos tipos de infecção. Quanto à Covid-19, as evidências têm demonstrado semelhança na apresentação clínica inicial entre pacientes transplantados e não transplantados, a despeito de maior ocorrência de diarreia entre transplantados. Em relação aos exames complementares, os estudos apontam que os transplantados apresentam maior incidência de lesão renal, maior ocorrência de linfopenia e anemia quando comparados aos imunocompetentes (CHAUDHRY ZS et al.,2020; PHADKE VK et al.,2021; REQUIÃO MOURA et al.,2021).

Quanto aos desfechos, desde o início da pandemia de Covid-19, as evidências apontavam de forma consistente para a maior mortalidade de pacientes com determinadas comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes, doença renal e câncer (WILLIAMSON et al., 2020). Os estudos subsequentes demonstraram que pacientes transplantados apresentam maior mortalidade, prolongamento da eliminação viral, além de menor e menos duradoura resposta imune vacinal. Ressalta-se que os pacientes transplantados são frequentemente acometidos por múltiplas comorbidades, o que pode contribuir com esse resultado (REQUIÃO MOURA et al.,2021).

Não é completamente esclarecido o efeito negativo da imunossupressão *per se* sobre os desfechos da infecção. Em teoria, a inibição das células T pode amenizar a hiperinflamação e, portanto, mitigar a gravidade do quadro pulmonar. Além disso, certos fármacos imunossupressores podem ter efeito antiviral. Entretanto, apesar de certa controvérsia na literatura, os resultados dos estudos mais recentes tendem à conclusão de que a imunossupressão afeta negativamente os desfechos e que esse efeito seja determinante nas fases precoces da doença, contribuindo para a replicação viral ou para a resposta imune aberrante (SANDES FREITAS et al.,2022). Essa hipótese de que os fármacos imunossupressores têm efeito independente nos desfechos da Covid-19 é corroborada pelos resultados de um estudo recente que mostra que pacientes em uso crônico de micofenolato apresentam maior risco de morte por Covid-19 quando comparados àqueles em uso de azatioprina, e que pacientes em uso de inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTORi) apresentam menor risco (REQUIÃO-MOURA et al., 2022).

3.5 BIOMARCADORES PREDITORES DE DESFECHO NA COVID-19

Diante da gravidade da Covid-19, as ferramentas de predição de desfechos desfavoráveis se tornaram essenciais para definição terapêutica, incluindo a decisão por internação ou tratamento ambulatorial (MODELLI DE ANDRADE et al.,2022). Além das variáveis clínicas clássicas associadas a pior prognóstico, como idade e presença de comorbidades, diversos biomarcadores passaram a ser utilizados para compor o prognóstico de pacientes com Covid-19 (PONTI et al,2020). Abaixo, discutiremos os principais biomarcadores prognósticos avaliados na Covid-19.

Digno de nota, não se sabe se a imunossupressão exerce efeito modulatório sobre esses biomarcadores e se eles mantêm sua capacidade preditora de desfechos em pacientes imunossuprimidos. Além disso, os biomarcadores não tradicionais de lesão endotelial foram pouco explorados na Covid-19 entre transplantados.

3.5.1 BIOMARCADORES TRADICIONAIS UTÉIS NA COVID-19

3.5.1.1 MARCADORES INFLAMATÓRIOS

3.5.1.1.1 PROTEÍNA C-REATIVA (PCR)

Proteína C-reativa (PCR) é uma proteína produzida no fígado presente na fase aguda da inflamação. Fisiologicamente, seus níveis são detectados em baixas concentrações. Fatores fisiológicos podem elevar seus níveis, como o envelhecimento, em resultado da ativação crônica da resposta inata do sistema imunológico, culminando em uma reação inflamatória. A PCR eleva-se significativamente durante processos inflamatórios de origem infecciosa ou não infecciosa. (LIU et al,2020; WANHELLA et al,2022).

Além de ser utilizada como um biomarcador admissional de mau prognóstico, a PCR pode ser utilizada como um marcador de resposta ao tratamento (CONROZIER et al,2020).

No contexto da Covid-19, a PCR foi consistentemente associada a pior prognóstico. Em uma coorte americana, Lentner e colaboradores demonstraram que o PCR admissional foi associado independentemente a prolongamento da hospitalização em dias (OR 1,003, IC 95% 1,002-1,004, $p=0,001$) e ao óbito (OR 1,007, IC 95% 1,005-1,009, $p<0,001$) (LENTNER et al.,2021).

Com o objetivo de identificar o melhor ponto de corte para predição de desfechos, Stringer e colaboradores avaliaram o PCR admissional da coorte COPE (*Covid-19 in Older People*), cuja letalidade por Covid-19 foi 26,4%. Neste estudo, o ponto de corte com melhor acurácia para predizer o óbito foi 40mg/L (STRINGER et al.,2021).

Valores similares de ponto de corte foram demonstrados por Liu e colaboradores em estudo que objetivou avaliar associação entre biomarcadores inflamatórios e gravidade da Covid-19. Neste estudo, PCR superior a 41,8mg/L foi capaz de distinguir pacientes com formas leves e graves da doença (LIU et al., 2020).

3.5.1.1.2 LACTATO DESIDROGENASE (LDH)

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima intracelular responsável por catalisar o processo de oxidação do piruvato em lactato na glicólise na ausência de oxigênio. Essa enzima é amplamente produzida no corpo (KEYKAVOUSI et al, 2022). Em condições em que ocorre diminuição da oxigenação, desencadeando a via glicolítica, e lesão celular, a LDH está aumentada, indicando lesão orgânica aguda ou crônica, de forma que esse biomarcador pode ser utilizado como uma ferramenta diagnóstica e/ou prognóstica (POGGIALI et al, 2020; KEYKAVOUSI et al, 2022; MALIK et al,2021).

Em situações de acometimento pulmonar, como na pneumonia intersticial da Covid-19, pacientes com formas mais graves, com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), apresentam aumento do LDH, em virtude do aumento da isoenzima LDH-3, produzida pelos pulmões. As evidências apontam que quanto maiores os valores de LDH, piores os desfechos, indicando a intensidade do dano pulmonar (TABASSUM et al,2021).

Em um estudo de coorte multicêntrico com objetivo de avaliar a correlação de biomarcadores séricos com a mortalidade hospitalar, pacientes que morrem por Covid-19 apresentaram valores de LDH mais elevados que aqueles sobreviventes quando comparada a mediana (intervalo interquartil) de ambos na admissão hospitalar (419-776 U/L vs. 265,7-523,2 U/L, respectivamente). A análise univariada demonstrou que valores maiores que 561 U/L estavam relacionados a uma maior chance de morte no hospital (VIDAL-CEVALLOS et al.,2021).

De forma similar, Hu e colaboradores (2020) avaliaram se LDH na admissão era um preditor significativo para casos graves e críticos da doença ocasionada pelo novo coronavírus. Os níveis de LDH foram obtidos por meio de exames laboratoriais de rotina, utilizando como referência

a faixa de valores de 109 a 245 U/L, de acordo com os diagnósticos realizados pela Roche Diagnostics, sediada em Basileia, Suíça. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis elevados ou normais de LDH e foi possível observar diferença significativa na doença grave (38,3% vs 9,7%, $p < 0,001$) e na mortalidade hospitalar (25,8% vs 9,7%, $p = 0,00007$) entre esses grupos (HU et al.,2020).

3.5.1.2 MARCADORES BIOQUÍMICOS

3.5.1.2.1 D – DÍMERO

O D-dímero é o produto do processo de degradação da fibrina formado durante a fibrinólise. A dosagem e quantificação desse biomarcador é aplicado na prática laboratorial visando informações sobre o processo de coagulação do paciente, como o diagnóstico de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (TABASSUM et al,2021).

O curso inflamatório intenso característico da infecção pelo coronavírus e a lesão endotelial aumentam o risco de disfunção celular. Esse processo disfuncional estimula a ação trombótica, com consequente aumento do D-dímero (LI et al,2021). Diversas evidências apontaram para o valor prognóstico do D-dímero no curso da Covid-19 (ZHANG et al.,2020; MALIK et al.,2021).

No estudo realizado por Zhang e colaboradores (2020), que tinha como objetivo investigar se os níveis de D-dímero poderiam prever a mortalidade hospitalar em pacientes infectados pelo vírus, foi identificado um valor de corte ideal de 2,0 $\mu\text{g/mL}$ para esse desfecho, independentemente da causa, utilizando a análise da curva ROC (com sensibilidade de 92,3% e especificidade de 83,3%). Os pacientes que apresentavam valores iguais ou superiores a esse limite demonstraram uma maior incidência de doenças subjacentes, como diabetes e hipertensão, além de contagens reduzidas de linfócitos e plaquetas. Entre os 13 pacientes que faleceram durante o estudo, 12 deles apresentavam D-dímero $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ no momento da admissão hospitalar (ZHANG et al., 2020).

Em um estudo conduzido por Chen e colaboradores (2020), foram analisadas as características clínicas e os parâmetros laboratoriais de pacientes hospitalizados, com classificação de doença moderadamente grave a grave, levando em consideração tanto os pacientes que faleceram quanto os que sobreviveram. Verificou-se que a concentração de D-dímero nos pacientes falecidos

foi significativamente maior (4,6 $\mu\text{g/mL}$) em comparação com os sobreviventes (0,6 $\mu\text{g/mL}$), além de outros parâmetros de coagulação, como o tempo mediano de protrombina (CHEN et al., 2020).

Nemec e colaboradores (2022) investigaram a correlação entre os níveis de D-dímero e os desfechos em pacientes com Covid-19. Usando um valor de corte de 2 $\mu\text{g/mL}$ para esse biomarcador, observou-se que os pacientes que faleceram apresentaram uma concentração média de 1,69 $\mu\text{g/mL}$ na admissão hospitalar, enquanto nos sobreviventes foi de 3,21 $\mu\text{g/mL}$ ($p < 0,01$). Em relação à necessidade de intubação e subsequente evolução para óbito, verificou-se que pacientes com níveis admissionais de D-dímero inferiores a 2 $\mu\text{g/mL}$ tiveram uma taxa de intubação de 15% e uma mortalidade de 7,5%. Já nos pacientes com níveis admissionais acima de 2 $\mu\text{g/mL}$, a taxa de intubação foi de 48,1%, com uma mortalidade de 40,7%. Esses resultados indicam que a medida do D-dímero na admissão hospitalar pode ser um preditor sugestivo de risco para intubação e complicações nesses pacientes (NEMEC et al., 2022).

3.5.1.3 MARCADORES HEMATOLÓGICOS

3.5.1.3.1 CONTAGEM DE PLAQUETAS

As plaquetas são estruturas essenciais para o funcionamento homeostático do corpo. Estas participam de eventos fisiológicos, como a manutenção da integridade vascular e coagulação, e patológicos de resposta inflamatória e associação a formação de tumores. Modificações numéricas e morfológicas podem ocorrer em diversas condições patológicas, como as infecções virais (FRATER et al,2020).

No contexto da Covid-19, as evidências apontam que plaquetopenia pode ser um preditor de piores desfechos, indicando disfunção da medula óssea em sua produção hematopoiética, ou disfunção da homeostase vascular e do processo de coagulação (KEYKAVOUSI et al, 2022; TABASSUM et al,2021; KEYKAVOUSI et al, 2022).

Além disso, o acometimento pulmonar também pode ocasionar plaquetopenia. O dano ocasionado aos capilares do pulmão desencadeia um maior recrutamento e depleção dos megacariócitos, que são progenitores para produção das plaquetas, levando a essa baixa a nível sistêmico e principalmente no pulmão. Os microtrombos formados no órgão devido a lesão do tecido endotelial relacionada a replicação do vírus também levam a trombocitopenia. (PEREIRA et al,2021).

Em um estudo de coorte retrospectivo que avaliou características hematológicas e fatores de risco na avaliação de classificação e prognóstico de pacientes infectado pelos vírus, a

plaquetopenia ($<100 \times 10^9$ células por litro) foi registrada 42 (49%) dos 86 pacientes classificados com doença crítica. A diminuição na contagem das plaquetas reflete um maior risco de desenvolvimento de coagulopatias devido a resposta imunológica bem como a ação viral que leva a destruição das plaquetas acompanhada de prejuízos a megacariopoiese (LIAO et al 2020).

Hanif e colaboradores (2022) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a frequência de trombocitopenia em pacientes graves admitidos no hospital e avaliar seus desfechos. Dos 190 pacientes incluídos no estudo, 51 deles apresentaram trombocitopenia, sendo que 68,6% desses casos foram identificados na admissão. As taxas de óbito foram de 73,6%, e observou-se uma maior propensão à necessidade de ventilação mecânica nesses pacientes ($p=0,034$) (HANIF et al., 2022).

3.5.1.3.2 LINFOPENIA

Linfopenia pode ser definida como a diminuição do número absoluto de linfócitos. Esse tipo de leucócito é responsável por debelar a ação de vírus, principalmente pelo processo de fagocitose. Como a replicação do vírus no início da doença é progressiva, a carga viral detectada através da quantificação do RNA é inversamente proporcional à redução dos linfócitos que ocorre com a progressão da doença, apesar de uma rápida proliferação nos primeiros dias da infecção. A redução dessas células tem base em duas principais vias: a primeira e tradicionalmente conhecida é a necessidade do vírus em ser interiorizado pelas células para utilizar do seu maquinário e realizar a replicação necessária; a segunda via se dá pela intensa produção de citocinas ocasionando morte celular e deficiência nos órgãos linfáticos secundários, linfonodos e baço, prejudicando a renovação dessas células (DE PAULA, 2021).

Além disso, a diminuição do número de linfócitos pode estar relacionada à migração e sequestro dessas células para o tecido pulmonar, diminuindo sua disponibilidade na corrente sanguínea. (CORADI; VIEIRA, 2021).

No contexto da Covid-19, linfopenia com valores abaixo de 1.000 células/ μ l foram associados a maior gravidade, com internação em UTI e morte (KEYKAVOUSI et al, 2022; RAHI et al, 2021).

Fan e colaboradores (2020) analisaram parâmetros hematológicos em pacientes infectados pelo vírus na cidade de Cingapura. Dentre esses parâmetros, a linfopenia estava presente em 24 (36,9%) dos 69 pacientes admitidos no hospital. O grupo de maior destaque para redução do número de linfócitos foi o de pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva, em que uma

contagem de linfócitos $<0,6 \times 10^9/L$ foi considerada como um indicador precoce de admissão na UTI (FAN et al.,2020).

Em uma coorte retrospectiva que investigou os casos de pacientes com Covid-19 admitidos em hospitais na China, foram analisadas as variações hematológicas e imunológicas associadas à progressão da doença. Em comparação com os pacientes que sobreviveram, os não sobreviventes apresentaram taxas mais significativas de redução de plaquetas (34,5%), eosinófilos (80,5%) e linfócitos (96,6%) (CHEN et al., 2020).

3.5.1.4 BIOMARCADORES PROMISSORES

3.5.1.4.1 SYNDECAN- 1

O syndecan-1 é uma proteína transmembrana pertencente a uma família de proteoglicanos com expressão variável de acordo com a sua classificação. São conhecidos 5 tipos enumerados de 1 a 5. O syndecan-1 desempenha um papel importante na formação e organização do glicocálix, que é a camada de carboidratos que reveste a superfícies das células, notadamente das células epiteliais, endoteliais e do sistema imunológico. Como um proteoglicano transmembrana, o syndecan-1 está envolvido em processos de adesão celular, regulação da matrix extracelular, reparação celular, sinalização celular, proteção de barreira e inflamação (CEZAR, 2018; CASTRO, 2021; HETLAND et al. 2022; MANON-JENSEN et al, 2010).

Assim, situações em que ocorre lesão tecidual, incluindo dano endotelial, há aumento da liberação de syndecan-1 no sangue, como em certas neoplasias, lesões teciduais, incluindo lesão renal, inflamação, bem como doenças cardiovasculares e outras que cursam com inflamação e dano endotelial (SUZUK et al, 2021; QIN et al, 2020). A elevação do syndecan-1 também pode ser observada em disfunções da coagulação e trombogênese, sendo, portanto, um biomarcador promissor na Covid-19 (HETLAND et al, 2022).

Foi realizado um estudo retrospectivo com o objetivo de determinar os valores prognósticos de biomarcadores relacionados ao dano endotelial, incluindo o syndecan-1. Foi observada uma associação entre esse biomarcador e inflamação, coagulopatias e mortalidade, sendo constatado que os níveis de syndecan-1 eram significativamente mais elevados no grupo de pacientes não sobreviventes em comparação com o grupo de pacientes que sobreviveram (mediana de 1031,4 versus 504,0 ng/mL, $P = 0,002$). Através da análise da curva ROC, foi determinado que o valor de

corte ideal para diferenciar entre não sobreviventes e sobreviventes era de 81,1 ng/mL. Além disso, o estudo também dividiu os pacientes em grupos de alto e baixo níveis de syndecan-1, sendo observada uma pior sobrevida global nos pacientes com níveis mais altos (ZHANG et al., 2021).

Munguía e colaboradores (2022) buscaram relacionar biomarcadores de inflamação e dano endotelial com gravidade clínica de pacientes com Covid-19 usando como grupo controle pacientes sem a doença. Ao avaliar o syndecan-1 como um possível marcador de dano endotelial microvascular, constatou-se que os grupos moderados e graves apresentaram valores significativamente mais altos ($16,97 \pm 5,6$ ng/mL e $29,95 \pm 8,67$ ng/mL, respectivamente) em comparação ao grupo de controle ($10,29 \pm 4,9$ ng/mL) (MUNGUÍA et al., 2022).

3.5.1.4.2 ANGIOPOIETINAS 1 E 2

As angiopoietinas compõem uma família de 4 fatores estimuladores de angiogênese. O estímulo para a formação de novos vasos sanguíneos se dá pela ligação dessas angiopoietinas com receptores de tirosina quinase no endotélio (LEE et al, 2021). A angiopoietina 1 (ANG-1) e 2 (ANG-2) são ligantes para a tirosina quinase Tie-2. Apesar de ambas apresentarem estruturas de proteínas semelhantes, suas funcionalidades e atuações são opostas (MACHADO, 2018).

A ANG-1 é produzida em células musculares lisas e desempenha o papel de reorganizadora das células que compõem os vasos sanguíneos. Sua ação faz com que a integridade seja mantida pela interação entre as células endoteliais que compõem o vaso. A ligação e interação dessa angiopoietina com seu receptor permite que o efeito protetor e anti-apoptótico seja estabelecido nos vasos, além da ação anti-inflamatória (AKWII et al,2019; DE JONG et al, 2016). A ANG-2 é produzida nas células endoteliais e tem sua liberação em situações de ativação endotelial pela presença de citocinas inflamatórias. Desempenha ainda o papel de rompimento da ligação entre o endotélio e as células perioendoteliais. Essa conexão entre as células que é proporcionada e orientada pela ação da ANG-1, torna a angiopoietina 2 como antagonista da 1. A liberação de ANG-2 faz com que ocorra uma substituição da interação da ANG-1 com o Tie-2, ocasionando o bloqueio do efeito protetor aos vasos e tornando o ambiente vascular com estímulo para processo inflamatório (DE JONG et al,2016; LEE et al, 2021).

Elevações da ANG-2 foi associado a gravidade em pacientes hospitalizados por Covid-19, ratificando a importância da inflamação e da lesão endotelial no prognóstico desta infecção (SMADJA et al, 2020; HENRY et al, 2021).

Em um estudo prospectivo, foram analisados marcadores de inflamação e lesão endotelial em relação à gravidade da doença em pacientes admitidos na UTI, classificados em dois grupos: críticos e graves. Os níveis de ANG-1 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. No entanto, os níveis de ANG-2 foram significativamente mais altos nos pacientes do grupo crítico ($p=0,029$). Além disso, os níveis de ANG-2 foram associados à necessidade de terapia renal substitutiva ($p=0,001$) (ABOU-ARAB et al., 2020).

Smadja e colaboradores. (2020) investigaram a relação entre danos endoteliais e biomarcadores com potencial preditivo para a admissão em UTI ou piora do quadro respiratório. Eles identificaram que valores de ANG-2 acima de 5000 pg/mL tinham um potencial crítico para a admissão dos pacientes na unidade de terapia intensiva. Os níveis de ANG-2 eram mais elevados no grupo de pacientes admitidos na UTI em comparação com o grupo que não necessitou de cuidados intensivos ($p=0,003$) (SMADJA et al., 2020).

No estudo conduzido por Moraes e colaboradores (2023), foi investigada a associação entre biomarcadores de lesão endotelial, como ANG-1 e ANG-2, e a gravidade clínica da doença em pacientes internados, comparados a um grupo controle. Ambas as angiopoietinas apresentaram níveis elevados nos pacientes infectados ($p>0,0001$). Especificamente, a ANG-2 mostrou-se associada a um prolongamento do tempo de internação na UTI ($p=0,024$) e ao acometimento da doença pulmonar conforme os escores da tomografia computadorizada ($p=0,026$) (MORAES et al., 2023).

3.5.1.4.3 VCAM -1

Molécula de adesão vascular-1 ou VCAM é uma proteína expressa principalmente em células do endotélio vascular. Sua principal função é regular a ação adesiva dos leucócitos ao endotélio do vaso em situações inflamatórias (KAUR et al,2022).

Sua expressão é regulada por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1, liberadas em processos inflamatórios. Assim, seu aumento está associado à ativação inflamatória e adesão leucocitária excessiva que ocorrem em doenças inflamatórias crônicas, como aterosclerose, doença de Chron, doenças autoimunes, envelhecimento diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (TRONCOSO et al, 2021; BIRNHUBER et al, 2021).

No contexto da Covid-19, a lesão pulmonar e endotelial bem, como o estado inflamatório sistêmico, levam a uma maior expressão dessa proteína, sendo marcador potencialmente útil para predição e acompanhamento das complicações secundárias à infecção. A tempestade de citocinas característica da infecção influencia a modificação do fenótipo das células presentes no endotélio de

caráter protetor para inflamatório, tornando propício o ambiente para lesão de tecido, bem como possibilidade de trombozes (TRONCOSO et al, 2021).

Yao et al. (2021) realizaram um estudo com o objetivo de determinar os níveis séricos de lesão endotelial em relação à gravidade da doença causada pelo vírus, utilizando um grupo controle para comparação. Os pacientes hospitalizados apresentaram valores significativamente mais elevados de VCAM-1 em comparação com os controles saudáveis (IQR: 1019,1-1774,8 ng/mL vs IQR: 462,4-689,3 ng/mL) (YAO et al., 2021).

Em um estudo retrospectivo com pacientes afetados pela doença e hospitalizados, os pacientes foram agrupados em doença leve e grave, e foi investigada a expressão de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão endotelial. Entre os biomarcadores estudados, o VCAM-1 mostrou uma relação direta com a gravidade da doença, apresentando valores significativamente mais altos no grupo grave em comparação com o grupo controle (mediana: 4991,3 vs 891,4 pg/mL; $P < 0,01$), bem como no grupo grave em comparação com o grupo com doença leve (mediana: 4991,3 vs 3742,3 pg/mL; $P < 0,05$) (TONG et al., 2020).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre biomarcadores endoteliais e óbito em 90 dias em pacientes TOS com Covid-19 com necessidade de internação.

4.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar o perfil sociodemográfico dos TOS internados por Covid-19;
- b) Descrever os desfechos clínicos da infecção, incluindo necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica, necessidade de diálise, perda do enxerto e óbito durante o curso da doença e até 3 meses após o diagnóstico;
- c) Investigar os biomarcadores séricos colhidos na rotina admissional que tiveram associação com óbito até 3 meses nesses pacientes.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento

Estudo de coorte prospectiva.

5.2 Local do Estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), ambos situados na cidade de Fortaleza, Ceará.

5.3 Participantes

5.3.1 Amostra

Foram incluídos receptores de transplantes de órgãos sólidos que buscaram atendimento médico e ficaram hospitalizados por Covid-19 nos hospitais mencionados acima no período de julho de 2020 a julho de 2021

5.3.2 Critérios de inclusão

- a) Receptores de TOS em qualquer período de seguimento após o transplante;
- b) Hospitalização ou prolongamento de hospitalização por elevada suspeita de Covid-19 no Hospital Geral de Fortaleza ou no Hospital Universitário Walter Cantídio;

5.3.3 Critérios de exclusão

- a) Pacientes assintomáticos, diagnosticados por testes de rastreio;
- b) Pacientes hospitalizados por outros motivos e cuja infecção por Covid-19 não resultou em prolongamento da internação;
- c) Pacientes que receberam alta hospitalar ou foram transferidos para outro hospital após a avaliação inicial nos hospitais considerados no estudo.

- d) RT-PCR de *swab* de orofaringe ou aspirado traqueal negativo para SARS-CoV-2.

5.4 Procedimentos do estudo

5.4.1. Coleta dos dados clínicos e laboratoriais

Os dados clínicos e laboratoriais colhidos na rotina admissional (ou no momento do diagnóstico clínico no caso dos pacientes previamente hospitalizados por outros motivos) dos pacientes foram obtidos dos prontuários do hospital onde o transplante foi realizado (Apêndice 1).

Os pacientes foram acompanhados no decorrer da internação e por um período de até 3 meses seguintes ao início da doença ou até o desfecho de perda do enxerto ou óbito. Os desfechos avaliados foram: necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva, suporte de ventilação mecânica, realização de terapia renal substitutiva (diálise), perda do enxerto e óbito.

5.4.2. Quantificação dos biomarcadores endoteliais

Para análise dos biomarcadores endoteliais, foi utilizado o soro admissional, coletado até 24 horas da primeira avaliação hospitalar que resultou em internação, o qual é rotineiramente armazenado na soroteca do laboratório dos hospitais, sem necessidade de coleta adicional. Este soro foi armazenado a -20°C graus no laboratório de apoio dos hospitais inclusos na pesquisa e posteriormente enviado para o Laboratório de Nefrologia e Doenças Tropicais (LNDDT) do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará para as análises de VCAM-1, Syndecan-1 e Angiopoietinas. Semanalmente, as amostras nos hospitais foram enviadas e mantidas a -80°C no LNDDT até o dia das análises, quando foram descongeladas e homogeneizadas. Após sensibilização de placa de ELISA (*overnight*) com anticorpo de captura, foi realizada a etapa de bloqueio para ligações inespecíficas. As amostras foram incubadas e adicionado o anticorpo de detecção no dia seguinte, bem como dos reagentes colorimétricos e leitura em espectrofotômetro em 450nm e 540nm para correção. A técnica seguiu o protocolo disposto no kit específico de cada biomarcador, proposto pela fabricante R&D Systems® (Human VCAM-1 cat: DY809; ANGIOPOIETINAS) e pela Abcam® (Human Syndecan-1 ab).

5.5 Análise estatística

Dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e frequência relativa em porcentagens. Teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram usados para avaliar as associações entre dados categóricos, conforme frequências esperadas. Os dados quantitativos foram primeiro avaliados quanto à distribuição normal usando o teste de Shapiro-Wilk, medidas de dispersão e análise de histogramas e gráficos Q-Q. Os valores normais foram expressos como média \pm desvio padrão e os dados não normais como mediana e amplitude interquartil. Os dados quantitativos foram comparados entre dois grupos (Alta vs Óbito) usando o teste t de Student ou um teste de Mann-Whitney, conforme apropriado.

Para avaliar a performance em prever óbito de pacientes transplantados que tiveram Covid-19, foram construídas curvas ROC para os níveis de biomarcadores endoteliais na admissão hospitalar. A área sob a curva ROC (AUC-ROC) com intervalos de confiança de 95% foram calculados. Dentre diversos cut-offs da curva ROC de cada biomarcador, foi selecionado o que obteve maior índice de Youden (Índice de Youden = sensibilidade + especificidade - 1).

O cut-off selecionado foi usado para estratificar os pacientes e avaliar o comportamento de sobrevivência por meio da análise de Kaplan-Meier por 15 dias de internação. O teste de log-rank foi usado para avaliar a diferença estatística entre os grupos de corte. Além disso, modelos de regressão de Cox multivariados foram avaliados usando pontos de corte de biomarcadores endoteliais e outros parâmetros com a condição de $p < 0,20$ na análise univariada e possíveis confundidores, como comorbidades, foram avaliados.

A colinearidade entre variáveis foi avaliada. Para o modelo multivariado, todas as variáveis selecionadas foram incluídas e submetidas ao modo *stepwise* do tipo *backward* com razão de verossimilhança para a obtenção de um modelo final com variáveis de maior relevância (condição de permanência de $p < 0,40$) para mortalidade em 90 dias. Os dados foram analisados usando o software SPSS para Macintosh, versão 23 (NY, EUA; IBM Corp.). Para todos os testes analíticos, um valor base de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5.6 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos Hospital Geral de Fortaleza (centro coordenador), com anuência do Hospital Universitário Walter Cantídio (centro coparticipante), com CAAE 32196720.4.1001.5040 e número de parecer 4.143.752 (Anexo 1), atendendo os parâmetros necessários as pesquisas com seres humanos regulamento pela Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde – MS/Brasil. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) para a participação na pesquisa (Apêndice 2).

6. RESULTADOS

6.1 Caracterização da amostra

Durante o período do estudo, 60 pacientes foram rastreados e tiveram o soro admissional armazenado. Destes, oito não tiveram o diagnóstico de Covid-19 confirmado por RT-PCR, a despeito de elevada suspeita clínica, de forma que a amostra final do estudo foi composta por 52 pacientes, 45 internados no Hospital Geral de Fortaleza e 7 no Hospital Universitário Walter Cantídio.

6.2 Características demográficas e clínicas dos pacientes

Os pacientes eram predominantemente homens (59,6%), com idade média 56 ± 14 anos, receptores de transplante renal (76,9%) de longa data (mediana de 6 anos, IQR 1-11 anos), em uso de tacrolimo e micofenolato como regime imunossupressor de manutenção (52,8%). Onze pacientes (21,2%) eram tabagistas atuais ou pregressos, 10 (19,2%) faziam uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Informações mais detalhadas sobre as características clínicas basais dos pacientes estão detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes no momento da admissão.

Variáveis	Grupo total (n=52)
Sexo - masculino	31 (59,6 %)
Idade ao diagnóstico (anos)	56 ± 14
Raça	
Branco	3 (5,8 %)
Pardo	30 (57,6%)
Negro	4 (7,6%)
Sem registro	15 (28,8%)
Índice de massa corporal (kg/m²)	$24,9 \pm 4,4$
Tipo de Transplante	
Rim	40 (76,9%)
Fígado	11 (21,2%)
Pâncreas após rim	1 (1,9%)
Tempo do transplante ao diagnóstico (anos)	6 (1 - 11)
Tabagismo atual ou progresso	11 (21,2%)
Uso de IECA/BRA ao diagnóstico	10 (19,2%)

Regime imunossupressor	
TAC-MPA	28 (52,8%)
TAC-mTORi	14 (26,4%)
Outros regimes	5 (9,6%)
Regime com esteroides	27 (51,9%)
Creatinina basal (mg/dL)*	2,0 (2,5)
Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min/1,73m²)**	78,4

*média das 3 últimas creatininas séricas no seguimento ambulatorial anterior à Covid-19

Siglas: IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina;

** Taxa de filtração glomerular foi estimada pela fórmula de CKD-EPI

TAC: tacrolimo; MPA: derivados do ácido micofenólico, micofenolato sódico ou mofetil; mTORi: inibidor da *mammalian target of rapamycin*.

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis.

Dentre os pacientes incluídos na amostra, três haviam recebido pelo menos uma dose de vacina antes da infecção pelo novo coronavírus. Além disso, 15 (28,8%) das infecções foram consideradas nosocomiais. Trinta pacientes (57,7%) necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva, 25 (48,1%) necessitaram de ventilação mecânica invasiva, com duração mediana de 12 dias, 24 (46,2%) apresentaram injúria renal aguda com necessidade de diálise, ao todo, 29 (55,8%) pacientes foram a óbito, sendo choque séptico o principal motivo, e 1 (0,52%) perderam o enxerto dentro do período de 3 meses de acompanhamento (Tabela 2).

Tabela 2. Desfechos dos pacientes transplantados que tiveram Covid-19.

	Grupo total (n=52)
Internação em Unidade de Terapia Intensiva	30 (57,7)
Necessidade de ventilação mecânica	25 (48,1%)
Tempo em ventilação mecânica (dias)	12 (5 - 17)
Necessidade de diálise	24 (46,2%)
Óbito	29 (55,8%)
Causa do óbito	
Choque Séptico	17 (32,7%)
Insuficiência respiratória	7 (13,5%)
Outro	5 (17,2%)
Perda do enxerto	1 (0,52%)

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis.

6.3 Variáveis clínicas associadas ao óbito

Nenhuma das variáveis clínicas na admissão hospitalar estiveram associadas ao óbito, incluindo sexo, idade, tempo de transplante e regime imunossupressor basais foi associada ao óbito. Como esperado, os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, diálise e cuidados intensivos foram mais propensos a evoluir a óbito (Tabela 3).

Tabela 3. Características associadas ao óbito entre pacientes transplantados internados por Covid-19

	Sobreviventes (n=23)	Óbito (n=29)	P
Sexo - masculino	12 (52,2%)	19 (65,5%)	0,330
Idade ao diagnóstico (anos)	54 ± 13	57 ± 15	0,567
Índice de massa corporal (kg/m²)	25,8 ± 4,1	23,9 ± 4,7	0,251
Comorbidades	6 (23%)	8 (27,5%)	0,455
Diabetes	9 (39,1%)	7 (24,1%)	0,460
Hipertensão arterial			
Tempo do transplante (anos)	5 (0 - 16)	6 (3 - 10)	0,669
Tipo de Transplante			0,386
Fígado	4 (17,4%)	8 (27,6%)	
Rim	19 (82,6%)	20 (68,9%)	
Pâncreas – rim		1 (3,5%)	
Tabagismo atual ou progresso	3 (13%)	8 (27,6%)	0,308
Uso de IECA/BRA ao diagnóstico	5 (21,7%)	5 (17,2%)	0,734
Regime imunossupressor			0,297
TAC-MPA	12 (52,2%)	18 (62,1%)	
TAC-mTORi	9 (39,1%)	6 (20,7%)	
Outros regimes	2 (8,7%)	5 (17,2%)	
Regime com esteroides	13 (56,5%)	14 (48,3%)	0,554
Creatinina basal (mg/dL) *	2,05 (1,1 - 2,3)	1,6 (1,2 - 2,6)	0,583
Taxa de filtração glomerular estimada	35,4 (24,9-68,8)	43 (27,2-69,7)	
Internação em Unidade de Terapia Intensiva	5 (21,7%)	25 (86,2%)	<0,001
Necessidade de ventilação mecânica	3 (13%)	22 (75,9%)	<0,001
Tempo em ventilação mecânica (dias)	5 (5 - 5)	13 (6 - 17)	
Necessidade de diálise	5 (21,7%)	19 (65,5%)	0,002

*média das 3 últimas creatininas séricas no seguimento ambulatorial anterior à Covid-19

Siglas: IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; TAC:tacrolimo; MPA: derivados do ácido micofenólico, micofenolato sódico ou mofetil; mTORi:inibidor da *mammalian target of rapamycin*;

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média ± desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis.

6.4 Biomarcadores associados ao óbito

Nesta amostra, não foi possível detectar diferenças entre os valores dos biomarcadores colhidos na rotina dos pacientes que foram a óbito daqueles que receberam alta hospitalar. No entanto, chama atenção que os valores médios de linfócitos, hemoglobina, LDH, PCR, creatinina, sódio e d-dímero são significativamente alterados nos dois grupos (Tabela 4).

Quanto aos biomarcadores de lesão endotelial, a média dos valores de ANG-2 ($3,82 \pm 2,26$ vs. $5,95 \pm 3,38$ ng/mL, $p=0,012$), bem como a relação ANG-2/ANG-1 ($0,06$ vs. $0,08$, $p=0,009$) foi significativamente maior entre aqueles pacientes que evoluíram com óbito (Tabela 4, Figuras 3 e 4). Não houve diferença quanto ao VCAM, syndecan-1 e ANG-1 (Figuras 5, 6, e 7).

Tabela 4. Associação entre biomarcadores medidos à admissão e óbito entre transplantados internados por Covid-19

	Sobreviventes (n=23)	Óbito (n=29)	p
Biomarcadores colhidos na rotina assistencial			
Linfócitos (/mm ³)	373 (272 – 714)	492,5 (416 – 778)	0,158
Hemoglobina(g/dL)	10,77 \pm 2,28	11,3 \pm 2,69	0,476
Plaquetas (/mm ³) (x 1.000)	211 (136,9 – 270)	171 (141 – 245)	0,500
PCR (mg/L)	115,1 \pm 81,1	150,4 \pm 91,6	0,177
LDH (U/L)	363 (221 – 726)	443 (263 – 491)	0,586
CPK (U/L)	51,5 (28 – 65)	86 (55 – 208)	0,301
AST (U/L)	34,5 (23,5 – 57,5)	37 (24 – 50)	0,903
ALT (U/L)	20 (14,5 – 39)	22 (14 – 36)	0,922
Creatinina (mg/dL)	2,5 (1,8 – 4,3)	2,1 (1,5 – 4,5)	0,494
Sódio mmol/L	132,6 \pm 4,9	133,6 \pm 6,2	0,543
D-dímero (ng/mL)	1451 (1010 – 4340)	1660 (940 – 3962)	0,937
D-dímero alterado*	17 (94,4)	23 (100)	0,439
Troponina positiva*	0 (0)	2 (50)	0,429
Biomarcadores de lesão endotelial			
ANG-1 (ng/mL)	64 \pm 13,73	60,24 \pm 16,89	0,392
ANG-2 (ng/mL)	3,82 \pm 2,26	5,95 \pm 3,38	0,012
VCAM-1 (ng/mL)	2721 \pm 865	2933 \pm 1281	0,501
Syndecan-1 (ng/mL)	343 (113,6 - 463)	515,2 (173 - 4102,3)	0,194
Razão ANG-2 / ANG-1	0,06 (0,03 - 0,08)	0,08 (0,05 - 0,12)	0,009

*acima do ponto de corte definido pelo laboratório

Siglas: PCR: Proteína C reativa; LDH: Lactato Desidrogenase; CPK: Creatinofosfoquinase ; AST:Aspartato Aminotransferase ; ALT: Alanina Aminotransferase ; ANG-1: Angiopoietina-1; ANG-2: Angiopoietina-1; VCAM-1: Proteína de adesão celular vascular -1.

Dados categóricos expressos como contagem absoluta e porcentagens entre parêntesis. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão ou como mediana e amplitude interquartil entre parêntesis.

Figura 4. Níveis de angiotensina-2 entre os grupos conforme mortalidade.

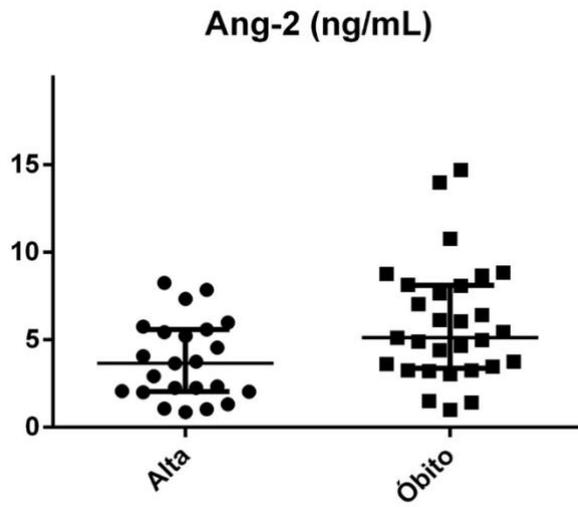


Figura 5. Níveis da razão das angiotensinas entre os grupos conforme mortalidade.

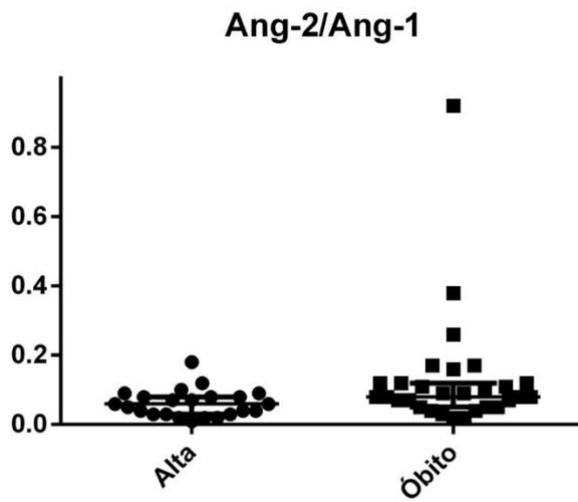
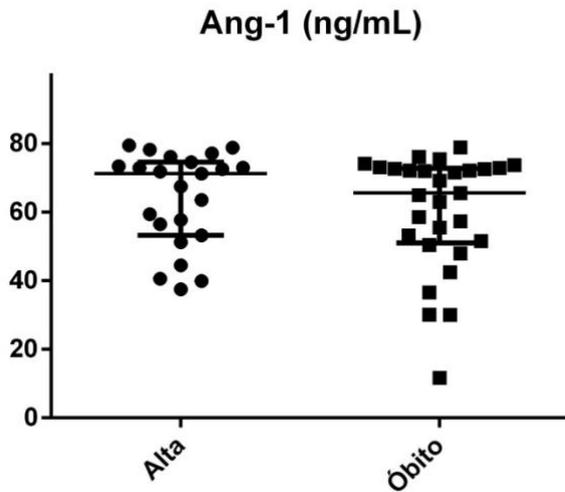


Figura 8. Níveis de ANG-1 entre os grupos conforme mortalidade.

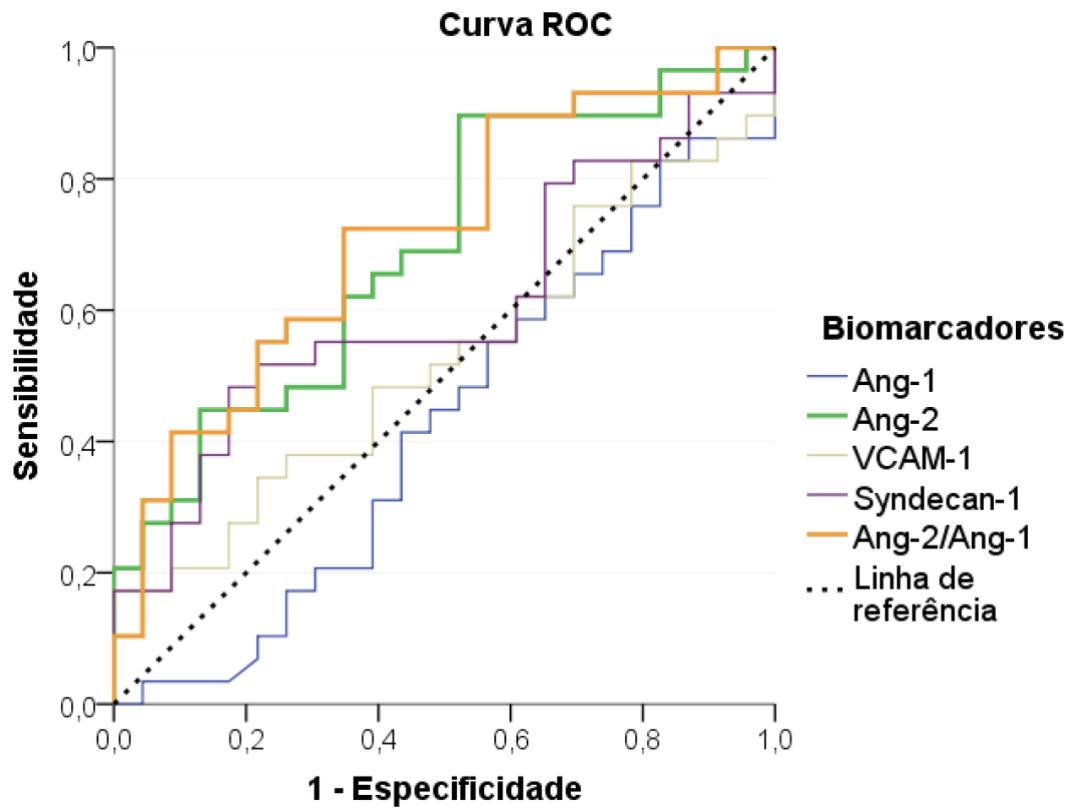


Na análise da curva ROC, para determinação de melhores pontos de corte e respectivos valores de sensibilidade especificidade para previsão de óbito, foi observado que a razão das angiopoietinas tiveram melhores performances, com AUC-ROC de 0,712, $p=0,009$ (Tabela 5, Figura 6).

Tabela 5. Curva ROC e performance diagnóstica de cada biomarcador endotelial avaliado para o evento óbito.

	AUC-ROC (IC 95%)	p	cut-off	Sensibilidade	Especificidade
VCAM-1 (ng/mL)	0,526 (0,368 - 0,684)	0,747	-	-	-
Syndecan-1 (ng/mL)	0,606 (0,451 - 0,761)	0,194	720,54	48,30%	82,60%
Angiopoietina-1 (ng/mL)	0,425 (0,266 - 0,584)	0,357	-	-	-
Angiopoietina-2 (ng/mL)	0,693 (0,549 - 0,837)	0,018	2,98	89,70%	47,80%
Razão Ang-2/Ang-1	0,712 (0,571 - 0,853)	0,009	0,069	72,40%	65,20%

Figura 9. Curva ROC e performance diagnóstica de cada biomarcador endotelial avaliado para o evento óbito.



Foi realizada a análise de regressão de cox multivariada, para avaliar se os biomarcadores endoteliais permaneceram associados de maneira independente a mortalidade de 15 dias, mesmo sob a influência de confundidores, incluindo sexo, idade, comorbidades, tratamentos prévios e medicações rotineiramente usadas em pacientes transplantados. Conforme demonstrado na tabela 6, o Syndecan-1 e o uso recente de esteroides em altas doses permaneceram associados de maneira independente com a mortalidade de 15 dias dos pacientes transplantados infectados pela COVID-19. Os pacientes que foram admitidos com níveis de syndecan-1 > 720ng/mL tiveram um hazard ratio de 10,9 (IC 95%: 2,428 – 49,344).

Tabela 6. Hazard ratio dos biomarcadores endoteliais para mortalidade em 15 dias de pacientes transplantados internados devido a COVID-19 com ajuste multivariado.

	Modelo inicial		Modelo final	
	Hazard ratio (IC 95%)	p	Hazard ratio (IC 95%)	p
Sexo (masculino)	1,017 (0,155 - 6,67)	0,986	-	-
Idade ao diagnóstico (anos)	1,03 (0,964 - 1,1)	0,383	1,021 (0,977 - 1,067)	0,352
Ang-2 > 2,98 ng/mL	1,088 (0,177 - 6,694)	0,928	-	-
Syndecan-1 > 720 ng/mL	17,247 (2,184 - 136,23)	0,007	10,946 (2,428 - 49,344)	0,002
Presença de comorbidades (sim)	0,385 (0,058 - 2,554)	0,323	-	-
Uso de IEC/BRA (sim)	0,19 (0,027 - 1,324)	0,094	0,288 (0,06 - 1,377)	0,119
Uso de esteroides ao diagnóstico (sim)	0,792 (0,155 - 4,047)	0,779	-	-
Uso recente de esteroides em altas doses (sim)	0,018 (0 - 1,703)	0,083	0,069 (0,006 - 0,796)	0,032
Uso recente de globulina anti-timócito (sim)	1,983 (0,115 - 34,119)	0,637	-	-

7. DISCUSSÃO

Este estudo de coorte prospectiva demonstrou que biomarcadores de dano endotelial estão associados à mortalidade por Covid-19 em TOS, assim como demonstrado em imunocompetentes, o que sugere que a imunossupressão não modula de forma significativa a disfunção endotelial provocada pela infecção viral.

De fato, ao contrário do que era hipotetizado no início da pandemia, a imunossupressão crônica não parece modular positivamente a resposta inflamatória causada pela Covid-19, a qual é consequência principal da resposta imune inata. Pelo contrário, pacientes transplantados demonstraram elevado risco de desfechos ruins após a infecção por Covid-19, com elevada incidência de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica, diálise e taxas de letalidade de 20-30% na era pré-vacina (REQUIÃO-MOURA et al.,2021).

É certo que tais pacientes apresentam comumente múltiplas comorbidades, como obesidade, hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, além da própria doença renal crônica, que é fator de risco para piores desfechos. Entretanto, quando pacientes transplantados foram comparados com uma coorte de pacientes em diálise, o risco de morte foi maior entre transplantados, sugerindo que é possível que a imunossupressão exerça algum efeito negativo nos desfechos da infecção (DE SANDES-FREITAS et al.,2022).

Apesar de alguma ação na imunidade inata, os fármacos imunossupressores utilizados cronicamente para prevenção de rejeição em TOS têm ação primordial de bloquear a atividade da resposta imune adaptativa, o que pode explicar o fato de que a imunossupressão não parece influenciar a fase inflamatória inicial, que é decorrente de componentes da resposta imune inata (GÉRARD et al.,2022).

Entretanto, apesar disso, alguns fármacos imunossupressores isoladamente parecem exercer efeitos sobre os desfechos da infecção. É o que demonstram os estudos que apontam para piores desfechos clínicos e menor soroconversão após vacina em pacientes em uso de micofenolato (SANDES-FREITAS, T. V. et al., 2022).

É sabido que o SARS-CoV-2 tem o endotélio vascular como importante alvo. No estudo de Abou-Arab e colaboradores (2021) foi possível observar a associação de inflamação, angiopoietinas e a gravidade dos pacientes hospitalizados, principalmente quando avaliada a relação entre a lesão do endotélio e a elevação de angiopoietina-2 (ABOU-ARAB et al,2021).

A homeostase dos vasos sofre alteração na Covid-19 principalmente devido a infecção direta das células do endotélio por meio do receptor ACE2 usado pelo vírus. Conforme a infecção progride a barreira do endotélio passa por modificações nas expressões de algumas

moléculas, como a proteína de adesão celular vascular-1 (VCAM), onde espera-se uma maior concentração dessa molécula na circulação sanguínea. Além do acometimento direto das células endoteliais, o quadro inflamatório caracterizado pela alta liberação de citocinas inflamatórias aumenta a permeabilidade dos vasos fazendo com que essas células venham a secretar mais citocinas e agrave o quadro (PERICO et al,2021).

Em conjunto ao quadro de lesão endotelial vê-se como predisponente para as complicações da infecção pelo vírus o fato de o transplante propriamente dito aumenta a possibilidade de um acometimento do endotélio. A exposição do organismo do paciente ao aloenxerto orienta o sistema imunológico a interação com órgão de maneira que sejam produzidas células inflamatórias, citocinas ou ainda anticorpos, gerando dano (CARDINAL, DIEUDÉ, HÉBERT.,2018).

É sabido também que a doença renal crônica pode levar a disfunção endotelial, com redução da produção de óxido nítrico, aumento da expressão de moléculas de adesão, aumento da permeabilidade vascular e disfunção das células endoteliais, levando a maior risco de complicações vasculares, aterosclerose e eventos tromboembólicos (CARDINAL; DIEUDÉ; HÉBERT.,2018). Entretanto, não parece claro se o uso de fármacos imunossupressores de longo prazo ameniza ou acentua a disfunção endotelial da infecção viral.

No presente estudo foi levantada a hipótese de que os biomarcadores endoteliais podem ser preditores de óbito após a infecção por Covid-19 em pacientes TOS. Os resultados apontam para o syndecan-1 e a angipoiatina-2 como biomarcadores de disfunção endotelial preditor de óbito.

As angiopoietinas são um complexo de proteínas com função de manter a hemostasia e equilíbrio vascular. Todavia, em contextos fisiopatológicos estas têm ações antagônicas; enquanto a angipoiatina 1 desempenha o papel de estabilização, a 2 favorece a desestabilização vascular, levando a processos inflamatórios (NICOLINI et al,2019).

A angipoiatina-2 é uma proteína liberada em situações em que ocorre a ativação do endotélio por meio de citocinas inflamatórias que levam a indução de um processo inflamatório com aumento da permeabilidade dos vasos, muito comum em casos em Covid-19 (ALAY, LALOGLU. 2021).

No estudo de Villa e colaboradores (2021), que associou a angipoiatina-2 com o curso clínico na Covid-19 com pacientes hospitalizados visando avaliar de maneira precoce o risco de mortalidade e comprometimento pulmonar, demonstrou uma excelente discriminação para mortalidade hospitalar (AUROC=0,845; intervalo de confiança de 95%) (VILLA et al.,2021).

Os marcadores de angiogênese se apresentaram aumentados no estudo de Pine e colaboradores (2020). Quando analisados em pacientes hospitalizados com Covid-19, o aumento era

ainda mais significativo naqueles com um quadro mais crítico e que tiveram evolução para o óbito. Dentre esses marcadores, a angiotensina-2 estava mais elevada em pacientes que morreram em comparação aos que sobreviveram (PINE et al., 2020).

Nossos resultados são concordantes com esses achados. Os pacientes que foram a óbito apresentaram resultados mais elevados de angiotensina-2 quando comparado aos sobreviventes ($5,95 \pm 3,38$ versus $3,82 \pm 2,26$, respectivamente). Somado a isso, a análise de melhores pontos de corte e respectivos valores de sensibilidade especificidade para previsão de óbito, tanto a angiotensina-2 como a razão da angiotensina-2 com a angiotensina-1 apresentaram valores significativos de p (0,018 e 0,009 respectivamente).

No presente estudo foi realizada uma análise de regressão de cox multivariada nos pacientes transplantados internados devido a COVID-19, com o intuito de identificar preditores independentes de mortalidade. Foi observado que o Syndecan-1 emergiu como um preditor significativo de óbito nessa população. Isso significa que níveis elevados de Syndecan-1 estavam associados a um risco aumentado de mortalidade, independentemente de outros fatores de risco conhecidos, incluindo sexo, presença de comorbidades ou uso de fármacos como imunossupressores ou esteróides.

O syndecan-1 é um tipo de proteína transmembranar que faz parte de uma família de proteoglicanos. Essa proteína desempenha um papel essencial na formação e organização do glicocálix, uma camada de carboidratos presente na superfície das células, principalmente nas epiteliais, endoteliais e do sistema imunológico. Devido a sua localização vascular, o syndecan-1 está envolvido em diversos processos celulares, como adesão, regulação da matriz extracelular, reparo, sinalização celular, proteção de barreira e modulação da inflamação (CASTRO, 2021; HETLAND et al. 2022).

Essa descoberta pode ter implicações clínicas cruciais no manejo de pacientes transplantados com COVID-19. A identificação precoce de pacientes em alto risco de complicações graves pode permitir que os médicos adotem abordagens terapêuticas mais agressivas e monitoramento mais próximo. Além disso, pode ser um indicativo para priorizar esses pacientes em relação a tratamentos experimentais ou transplantes de órgãos para aqueles que foram mais afetados pela infecção.

No entanto, é importante lembrar que esse estudo é apenas o primeiro passo no entendimento do papel do Syndecan-1 como preditor de óbito em pacientes transplantados com COVID-19. No estudo de Zhang e colaboradores (2022) foi possível observar que níveis plasmáticos elevados de Syndecan-1 eram capazes de prever mortalidade em pacientes com Covid-19 com a doença grave e crítica no momento admissional.

No estudo de Goonewardena e colaboradores (2021), foi observado que os valores de syndecan-1 apresentados com mediana e intervalo de variação eram mais elevados nos pacientes hospitalizados devido a doença viral quando comparado a pacientes saudáveis. Ogawa e colaboradores (2021), obtiveram como resultado níveis significativamente mais elevados em pacientes críticos com covid-19 desde o ponto admissional no hospital com o decurso da internação até o 14º dia. Porém, são necessárias mais pesquisas para confirmar esses resultados e elucidar os mecanismos biológicos subjacentes.

Além disso, o estudo tem algumas limitações, como o tamanho da amostra e a possibilidade de fatores não controlados terem influenciado os resultados. Portanto, a comunidade médica deve receber esses resultados com cautela e incentivar pesquisas adicionais para aprofundar nosso conhecimento sobre esse marcador biológico e sua relevância clínica.

Chama atenção que essa é uma coorte de pacientes que necessitaram de internação em virtude da Covid-19 e, portanto, pacientes graves, o que explica a alteração significativa dos biomarcadores admissionais no grupo como um todo e pode também explicar a ausência de diferença entre os grupos de pacientes que morrem daqueles sobreviventes. A escolha por essa coorte de pacientes internados deveu-se ao fato de que pacientes com formas leves da doença eram orientados a não procurar o hospital à época, impossibilitando a coleta do soro.

Este estudo apresenta algumas limitações e peculiaridades que devem ser apontadas. Primeiro, o pequeno tamanho amostral pode ter limitado a obtenção de significância estatística em determinadas análises. Além disso, trata-se de uma coorte de pacientes graves, não sendo possível extrapolar esses resultados para uma coorte de TOS infectados em geral; por outro lado, a identificação de preditores de óbito entre pacientes hospitalizados parece ser uma estratégia mais útil, especialmente na atualidade, com a quase totalidade dos pacientes vacinados e baixas taxas de letalidade. Por fim, não exploramos a capacidade preditiva dos biomarcadores endoteliais em prever desfechos intermediários, como necessidade de diálise e de ventilação mecânica, o que é prevista numa fase subsequente do estudo.

8. CONCLUSÃO

- a) Os pacientes transplantados internados por Covid-19 foram predominantemente homens de meia idade, receptores de transplante renal de longa data.
- b) Foi bastante elevado o percentual de pacientes que necessitou de ventilação mecânica invasiva (48,1%), diálise (46,2%) e cuidados intensivos (57,7%), bem como foi elevada a mortalidade (55,8%) nessa coorte. O percentual de perda do enxerto foi baixa na amostra (0,52%).
- c) Dentre os biomarcadores investigados, a Angiotensina-2 e o syndecan-1 estiveram associados com o óbito.

REFERÊNCIAS

ABOU-ARAB, Osama et al. Association between inflammation, angiopoietins, and disease severity in critically ill COVID-19 patients: a prospective study. *British Journal of Anaesthesia*, v. 126, n. 3, p. e127-e130, 2021.

AGRAWAL, Akansha; ISON, Michael G.; DANZIGER-ISAKOV, Lara. Long-term infectious complications of kidney transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 17, n. 2, p. 286-295, 2022.

AKDOGAN, Dogan et al. Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 15, n. 06, p. 766-772, 2021.

AKWII, Racheal G. et al. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells*, v. 8, n. 5, p. 471, 2019.

AL-KURAI SHY, Hayder M.; AL-GAREEB, Ali I. Acute kidney injury and COVID-19. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, v. 33, n. 1, p. 1-5, 2021.

ALAY, Handan; LALOGLU, Esra. The role of angiopoietin-2 and surfactant protein-D levels in SARS-CoV-2-related lung injury: a prospective, observational, cohort study. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 10, p. 6008-6015, 2021.

ALBERCA, Ricardo Wesley et al. COVID-19 Severity and Mortality in Solid Organ Transplantation: Differences between Liver, Heart, and Kidney Recipients. *Transplantology*, v. 2, n. 3, p. 296-303, 2021.

ASTURIAN, Kathleen. O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa. *Revista de Ciências Médicas*, v. 30, p. 1-7, 2021.

AZZI, Yorg et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney international*, v. 98, n. 6, p. 1559-1567, 2020.

BATTAGLINI, Denise et al. Laboratory biomarkers for diagnosis and prognosis in COVID-19. *Frontiers in immunology*, v. 13, 2022.

BASTOS, Gisele Alsina Nader et al. Clinical characteristics and predictors of mechanical ventilation in patients with COVID-19 hospitalized in Southern Brazil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, p. 487-492, 2020.

BELSKY, Jennifer A. et al. COVID-19 in immunocompromised patients: a systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*, v. 82, n. 3, p. 329-338, 2021.

BIRNHUBER, Anna et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *European Respiratory Journal*, v. 58, n. 3, 2021.

BRUNI, Flavio et al. Complement and endothelial cell activation in COVID-19 patients compared to controls with suspected SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Frontiers in immunology*, v. 13, 2022.

CARDINAL, Héloïse; DIEUDÉ, Mélanie; HÉBERT, Marie-Josée. Endothelial dysfunction in kidney transplantation. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 1130, 2018.

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

CHAVAROT, Nathalie et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *American Journal of Transplantation*, v. 21, n. 3, p. 1285-1294, 2021.

CHEN, Cheng-Han et al. Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of change and implications for patient outcomes. *Diagnostics*, v. 12, n. 2, p. 509, 2022.

CHEN, Ruchong et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 1, p. 89-100, 2020.

CHEN, Tao et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, v. 368, 2020.

CONROZIER, Thierry et al. Biomarker variation in patients successfully treated with tocilizumab for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of a multidisciplinary collaboration. *Clin Exp Rheumatol*, v. 38, n. 4, p. 742-7, 2020.

CORADI, Carolina; VIEIRA, Suellen Laís Vicentino. Alterações leucocitárias em pacientes com COVID-19 observadas em extensão de sangue periférico. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e400101119838-e400101119838, 2021.

CRUZ, Daniel Alves et al. Impactos da ventilação mecânica invasiva em pacientes de COVID-19: revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e380101119656-e380101119656, 2021.

DE JONG, Gerdie M. et al. Systematic review of the role of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin II in Plasmodium species infections: biomarkers or therapeutic targets?. *Malaria Journal*, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2016.

DE SANDES-FREITAS, Tainá Veras et al. Comparison of 30-day case-fatality rate between dialysis and transplant Covid-19 patients: a propensity score matched cohort study. *Journal of nephrology*, p. 1-11, 2022.

DOS SANTOS, João Pedro Costa et al. Linfopenia de Admissão está associada a desfechos desfavoráveis em pacientes diagnosticados com COVID-19?. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102037, 2022.

DUARTE LISBOA, Ana Laura et al. Covid-19 nos Transplantados Renais. 2022.

FAN, Bingwen Eugene et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, v. 95, n. 6, p. E131-E134, 2020.

FANELLI, Vito et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Critical Care*, v. 24, n. 1, p. 1-3, 2020.

FERNANDEZ-RUIZ M, et al. Incidence and clinical impact of COVID-19 in kidney transplant recipients: Results from the Spanish Registry. *American Journal of Transplantation*.

FERNANDO CARLOS, Ramírez Paguay. Influencia del aumento de urea y creatinina en la mortalidad por COVID-19. 2021. Trabajo de Conclusão de Curso. Universidad Nacional de Chimborazo.

FLAUMENHAFT, Robert; ENJYOJI, Keiichi; SCHMAIER, Alec A. Vasculopathy in COVID-19. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 140, n. 3, p. 222-235, 2022.

GILLEN, Jessica; RICHARDSON, Debra; MOORE, Kathleen. Angiotensin-1 and angiotensin-2 inhibitors: clinical development. *Current oncology reports*, v. 21, p. 1-7, 2019.

GŁOWACKA, Marta et al. Acute kidney injury in COVID-19. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 15, p. 8081, 2021.

GOONEWARDENA, Sascha N. et al. Immune-mediated glycocalyx remodeling in hospitalized COVID-19 patients. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, p. 1-7, 2021.

GUAN WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.

HASAN, K. S.; PETER, L.; PAUL, M. R. COVID-19—a vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, v. 31, n. 1, p. 1-5, 2021.

HENRY, Brandon Michael et al. Circulating level of Angiotensin-2 is associated with acute kidney injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Angiogenesis*, v. 24, p. 403-406, 2021.

HU, Jin et al. Combination of serum lactate dehydrogenase and sex is predictive of severe disease in patients with COVID-19. *Medicine*, v. 99, n. 42, 2020.

KARIMI, Zahra et al. Intercellular adhesion molecule-1 in diabetic patients with and without microalbuminuria. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 12, n. 3, p. 365-368, 2018.

KATES, Olivia S. et al. Coronavirus disease 2019 in solid organ transplant: a multicenter cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 11, p. e4090-e4099, 2021.

KAUR, Rupinder et al. Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 84, p. 104802, 2022.

KEYKAVOUSHI, Keynaz et al. A Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *International journal of analytical chemistry*, v. 2022, 2022. LEE, Hyun Ji; HONG, Yong Jun;

- KIM, Miri. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 21, p. 12035, 2021.
- LENTNER, Jacob et al. C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States. *Journal of Osteopathic Medicine*, v. 121, n. 12, p. 869-873, 2021.
- LI, Y. et al. Clinical significance of plasma d-dimer in COVID-19 mortality. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 638097. Go to original source, 2021.
- LIAO, Danying et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, v. 7, n. 9, p. e671-e678, 2020.
- LIM, Soo et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, n. 1, p. 11-30, 2021.
- LIU, Fang et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*, v. 127, p. 104370, 2020.
- MACHADO, Michelle de Souza Rangel. Avaliação da concentração plasmática de angiopoietina 1 e 2 na predição de pré-eclâmpsia. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- MALIK, Preeti et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*, v. 26, n. 3, p. 107-108, 2021.
- MANFRO, Arthur Gus et al. Distinct outcomes of kidney transplant recipients with recent COVID-19 according to the timing of infection. *Transplantation*, v. 106, n. 9, p. e416-e417, 2022.
- MAZZONI A, Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol*. 2021;55:101508.
- MEDEIROS, Lílian Katiússia Araújo de et al. Fatores associados à adesão a terapia imunossupressora em indivíduos transplantados renais. *Enferm. foco (Brasília)*, p. 1-6, 2022.
- MODELLI DE ANDRADE LG, de Sandes-Freitas TV, Requiao-Moura LR, Almeida Viana L, Cristelli MP, Garcia VD, et al. Development and validation of a simple web-based tool for early prediction of COVID-19-associated death in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(2):610-25.
- MOLNAR, Miklos Z. et al. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *American Journal of Transplantation*, v. 20, n. 11, p. 3061-3071, 2020.
- MORAES, Carla Roberta Peachazepi et al. Association of Ang/Tie2 pathway mediators with endothelial barrier integrity and disease severity in COVID-19. *Frontiers in Physiology*, v. 14, p. 1113968, 2023.
- MUNGUÍA, Levy et al. Correlation of Biomarkers of Endothelial Injury and Inflammation to Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 24, p. 7436, 2022.

- NASSAR, Mahmoud et al. Diabetes mellitus and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 6, p. 102268, 2021.
- NEMEC, Hannah M. et al. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *The American Surgeon*, v. 88, n. 9, p. 2115-2118, 2022.
- NICOLINI, Giuseppina et al. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer. *Life sciences*, v. 239, p. 117080, 2019.
- OGAWA, Fumihiko et al. Temporal change in Syndecan-1 as a therapeutic target and a biomarker for the severity classification of COVID-19. *Thrombosis journal*, v. 19, p. 1-9, 2021.
- PEREIRA, M. R., Mohallem, M., Mourão, R. R., Gomes, L. M., Cardoso, F. G., Gouveia, R. B., ... & Pedroso, S. (2021). COVID-19 in liver and kidney transplant recipients: A single-center experience in Brazil. *Transplant Infectious Disease*, 23(1), e13429.
- PEREIRA, Nathália Cristina de Jesus et al. Trombocitopenia imune associada à COVID-19: relato de caso e revisão de literatura. *Rev. méd. Minas Gerais*, p. E0033-E0033, 2021.
- PERICO, Luca et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*, v. 17, n. 1, p. 46-64, 2021.
- PERUZZO, Maria Bethânia et al. Predictive ability of severity scores and outcomes for mortality in kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit: results from a Brazilian single-center cohort study. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 44, p. 383-394, 2022.
- PESTANA, José Medina *Transplante renal: manual prático: uso diário ambulatorial e hospitalar/ José Medina Pestana, Lúcio R. Requião Moura, Tainá Veras de Sandes Freitas, Hélio Tedesco Silva.-- 2º ed. -- Piracicaba, SP : Balieiro, 2022.*
- PINE, Alexander B. et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulmonary Circulation*, v. 10, n. 4, p. 2045894020966547, 2020.
- POGGIALI, Erika et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica chimica acta*, v. 509, p. 135-138, 2020.
- RABIEE, Atoosa et al. Liver injury in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): US multicenter experience. *Hepatology*, v. 72, n. 6, p. 1900-1911, 2020.
- Registro Brasileiro de Transplantes. *Estatísticas de Transplantes no Brasil - 2022*. [recurso eletrônico]. São Paulo: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), 2022.
- REINALDO, M., & Nogueira, M. L. (2021). Biological differences between men and women and susceptibility to COVID-19: A review of the literature. *Biology of Sex Differences*, 12(1), 1-16.
- REQUIÃO-MOURA LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822.

REQUIÃO-MOURA LR, Modelli de Andrade LG, de Sandes-Freitas TV, Cristelli MP, Viana LA, Nakamura MR, Garcia VD, Manfro RC, Simão DR, Almeida RAMB, Ferreira GF, Costa KMAH, de Lima PR, Pacheco-Silva A, Charpiot IMMF, Deboni LM, Ferreira TCA, Mazzali M, Calazans CAC, Oriá RB, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana J; COVID-19-KT Brazil Study Group*. The Mycophenolate-based Immunosuppressive Regimen Is Associated With Increased Mortality in Kidney Transplant Patients With COVID-19. *Transplantation*. 2022 Oct 1;106(10):e441-e451.

ROVAS, Alexandros et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*, v. 24, p. 145-157, 2021.

SANDES FREITAS, T. V. de ., Requião-Moura, L. ., & Tedesco-Silva, H. (2022). Impacto da Imunossupressão na Gravidade da Infecção por Sars-CoV-2 em Transplantados Renais. *Brazilian Journal of Transplantation*, 25(4). Recuperado de <https://bjt.emnuvens.com.br/revista/article/view/474>.

SARMENTO, Phelipe Von Der Heide et al. Transplante renal, infecções associadas e suas medidas terapêuticas: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 15, n. 2, p. e9762-e9762, 2022.

SILVA, ANA CAROLINA DE SOUZA E. et al. Complexidade da farmacoterapia pós-transplante renal: influência na adesão ao tratamento. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 14, n. 3, 2017.

SMADJA, David M. et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*, v. 23, p. 611-620, 2020.

SOUTH AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-307.

STRINGER, Dominic et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International journal of epidemiology*, v. 50, n. 2, p. 420-429, 2021.

TABASSUM, Tahani et al. Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment. *Biomarkers in Medicine*, v. 15, n. 15, p. 1435-1449, 2021.

TONG, Ming et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *The Journal of infectious diseases*, v. 222, n. 6, p. 894-898, 2020.

TRONCOSO, Mayarling Francisca et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1867, n. 9, p. 166170, 2021.

TSATSAKIS, A et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food and Chemical Toxicology*, v. 146, p. 111769, 2020.

VASSILIOU, Alice G. et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cells*, v. 10, n. 1, p. 186, 2021.

VIDAL-CEVALLOS, Paulina et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Annals of hepatology*, v. 24, p. 100338, 2021.

VIEIRA, Mariana Soares et al. O uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona em pacientes hipertensos com COVID-19. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 10, p. e8779-e8779, 2021.

VILLA, Erica et al. Dynamic angiopoietin-2 assessment predicts survival and chronic course in hospitalized patients with COVID-19. *Blood advances*, v. 5, n. 3, p. 662-673, 2021.

WAN, Yushun et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, v. 94, n. 7, p. e00127-20, 2020.

WANHELLA, Kailyn J.; FERNANDEZ-PATRON, Carlos. Biomarkers of ageing and frailty may predict COVID-19 severity. *Ageing research reviews*, v. 73, p. 101513, 2022.

WILLIAMSON EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.

YAO, Shifei et al. Elevated serum levels of progranulin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with COVID-19. *Journal of inflammation Research*, v. 14, p. 4785, 2021.

ZHANG, Dong et al. Syndecan-1, an indicator of endothelial glycocalyx degradation, predicts outcome of patients admitted to an ICU with COVID-19. *Molecular Medicine*, v. 27, n. 1, p. 1-12, 2021.

ZHANG, Litao et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, v. 18, n. 6, p. 1324-1329, 2020.

ZHANG, Quan et al. Elevated Plasma Levels of Von Willebrand Factor and Syndecan-1 Predict 60-Day Mortality in Patients with Severe and Critical COVID-19. *Blood*, v. 140, n. Supplement 1, p. 5642-5643, 2022.

ANEXOS

ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de biomarcadores preditores de desfechos após a infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em receptores de transplante renal e hepático

Pesquisador: Tainá Veras de Sandes Freitas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 32196720.4.1001.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.143.752

Apresentação do Projeto:

Não há evidências sobre a apresentação clínica, laboratorial e radiológica da infecção pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19) em receptores de transplante de órgãos. Não é conhecido o impacto do potencial imunomodulador do uso prolongado de fármacos imunossupressores. Também pouco se sabe sobre os mecanismos envolvidos nos internado e tenha colhido exames laboratoriais 48h após a admissão, este soro também será examinado para a pesquisa dos biomarcadores.

Uma vez que o paciente tenha sido identificado pela equipe de pesquisa e assinado o termo de consentimento (ou consentido nas formas alternativas especificadas no projeto), os soros serão transportados pela equipe de pesquisa e levado ao Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais (LNDD) da UFC, onde serão mantidos a -80°C no LNDD até o dia das análises.

O transporte do HGF e do HUWC para o LNDD-UFC será pela equipe de pesquisa realizado em cooler com temperatura controlada. Os demais biomarcadores serão analisados no LNDD-UFC utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA, R&D Systems®) (IL-6, MCP-1, ACE-2, D-dímero (para os casos não realizados na rotina do HGF), ACE2, syndecan-1, VCAM-1, Angiopietina 1, Angiopietina 2, Adiponectina, Pró-calcitonina, NGAL ou kit coagulação (Fibrinogênio) (WAMA Diagnóstica®).

A equipe de pesquisa será notificada sobre os pacientes transplantados admitidos no hospital de

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicú

CEP: 60.155-290

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cepghf.ce@gmail.com

APÊNDICE 1: FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

acordo com a rotina assistencial, uma vez que todo paciente transplantado fica sob os cuidados (diretos ou através de interconsultas diárias) da equipe de transplante, sendo esta notificação automática.

Após utilizadas, as amostras serão descartadas em recipientes à prova de vazamento, com tampas devidamente fixadas antes do descarte, em recipientes de resíduos específicos e colocados em lixos para material infectante, devidamente rotulados conforme normas de biossegurança da RDC no. 306/2004 da ANVISA. Nenhum material será guardado para análises futuras.

Coleta de dados clínicos

Dados clínicos dos pacientes serão obtidos dos prontuários do hospital onde o transplante for realizado. Os pacientes serão seguidos por até 3 meses após o fim do tratamento (Apêndice 1).

Análise Estatística

Serão feitas estatísticas descritivas e de inferência para comparação entre grupos formados de acordo com as investigações. Análises de regressão univariada e multivariada usando dados clínicos, laboratoriais e biomarcadores serão feitas para criação de modelos preditivos e fatores associados aos desfechos. O poder de associação com o desfecho será estimado usando Odds Ratio e Hazard ratio. Entre variáveis quantitativas, o poder de associação será avaliado através das correlações de Pearson ou Spearman. Para avaliar acurácia preditiva dos biomarcadores, será utilizada a área sob a curva (AUC) ROC. Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos. Este estudo tem o objetivo de avaliar biomarcadores envolvidos no mecanismo de lesão orgânica e nos desfechos clínicos da COVID-19 em receptores de transplante renal e hepático. Para tal, analisaremos estes biomarcadores no momento da primeira avaliação hospitalar e, em pacientes hospitalizados, após 48h, e correlacionaremos estes biomarcadores com os principais desfechos negativos: lesão renal aguda grave, necessidade de ventilação mecânica, choque, perda do enxerto e óbito.

Estudo multicêntrico de coorte prospectiva incluindo receptores de TxR e TxH do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), ambos situados em Fortaleza, Ceará, com COVID-19 confirmada. Utilizaremos uma amostra de conveniência de 200 pacientes para esta análise.

Crítérios de inclusão

- a) Receptores de TxR e TxH em qualquer período de seguimento após o transplante;
- b) Atendimento inicial no HGF ou HUWC (nível ambulatorial ou hospitalar) por sintomas que

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
Bairro: Papicú **CEP:** 60.155-290
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **Fax:** (85)3101-3163 **E-mail:** cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

levaram a equipe médica a solicitar teste diagnóstico de COVID-19 e exames laboratoriais, independente de terem permanecido inicialmente internados ou não;

c) Teste diagnóstico positivo para COVID-19*;

*O soro de pacientes com sintomas altamente suspeitos será coletado, mas as análises dos biomarcadores apenas serão realizadas nos pacientes cujo teste diagnóstico foi positivo.

• Critérios de exclusão

a) pacientes assintomáticos, diagnosticados por testes de rastreio;

b) pacientes sem soro disponível no laboratório

Requisitos éticos

O estudo seguirá os requerimentos éticos de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde número 466 de 2012, incluindo início após a aprovação pelo sistema CEP/CONEP e obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Com o intuito de minimizar os riscos de exposição aos profissionais de pesquisa durante o processo de obtenção do TCLE e considerando o difícil acesso ao paciente com COVID-19, o qual encontra-se em isolamento social ou internado em unidade fechada, o TCLE poderá ser obtido com o paciente ou seu representante legal utilizando as alternativas sugeridas pela CONEP:

o Encaminhamento do TCLE por meios digitais aos participantes de pesquisa ou responsáveis legais, com devolução do documento devidamente assinado em cópia digital; o Consentimento em plataforma eletrônica; o Consentimento gravado por chamada de voz/vídeo desde que previamente informado e autorizado pelo interlocutor.

Independentemente da forma de consentimento, a comprovação do TCLE do será registrada e arquivada, seja por via digital, eletrônica ou gravada.

Coleta, armazenamento e processamento das amostras biológicas As análises serão realizadas utilizando o soro armazenado rotineiramente pelos laboratórios do HGF e HUWC (soroteca) (cerca de 3mL), sem que nova coleta seja necessária. Será analisado o soro da primeira avaliação hospitalar dos pacientes examinados por suspeita de COVID-19. Esta coleta de exames laboratoriais faz parte da rotina de atendimento do HGF e HUWC ao caso suspeito de COVID-19 e envolve os seguintes exames: hemograma, PCR, ureia, creatinina, sódio, potássio, CPK, DHL, TGO, TGP, troponina, ferritina, TAP, TTPA e D-dímero. Caso o paciente permaneça

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar biomarcadores envolvidos no mecanismo de lesão orgânica e em modelos preditivos de desfechos clínicos em receptores de TxR e TxH com COVID-19.

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicú

CEP: 60.155-290

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

Objetivo Secundário:

- Descrever o quadro clínico, laboratorial, radiológico da COVID-19 em receptores de TxR e TxH;
- Avaliar desfechos clínicos da infecção, incluindo necessidade de terapia intensiva, ventilação mecânica, disfunção renal grave, perda do enxerto e óbito durante o curso da doença;
- Avaliar incidência de disfunção renal, perda do enxerto e óbito em até 3 meses após o fim do tratamento;
- Investigar níveis sistêmicos de biomarcadores de inflamação (IL-6, MCP-1, PCR e pró-calcitonina), lesão endotelial e vascular (syndecam-1, VCAM-1, angiopoietina1, angiopoietina -2, Adiponectina), hemofagocitose e estado pró-trombótico (ferritina, fibrinogênio, d-dímero, TTPA, TAP), lesão hepatocelular (TGO, TGP, DHL), disfunção renal (creatinina, uréia), disfunção cardíaca (troponina, proBNP) e biomarcadores precoces de lesão renal (NGAL);
- Investigar a molécula Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) associada ao aumento de replicação viral em modelos preditivos.
- Avaliar o papel destes biomarcadores em modelos preditivos de desfechos ruins para orientar o desenvolvimento de novas estratégias de intervenção no combate a COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão descritos nas informações básicas do projeto e no projeto detalhado

Os riscos descritos pela pesquisadora foram "Como se trata de um estudo observacional, os riscos são mínimos. Os principais riscos são aqueles decorrentes da exposição de dados do participante e compartilhamento destas informações. Neste sentido, os seguintes cuidados serão observados:

- Os pesquisadores preservarão a privacidade dos pacientes, mantendo seu anonimato.
- As informações obtidas serão utilizadas exclusivamente para execução do presente projeto. "Os benefícios descritos nas informações básicas do projeto, no projeto detalhado e no TCLE dos participantes são "Não há benefício direto para os participantes desta pesquisa, mas, a partir das informações obtidas, o estudo beneficiará pacientes transplantados que venham, no futuro, a desenvolver COVID-19.

Benefícios descritos no TALE " Os resultados desta pesquisa podem no futuro ajudar outras crianças e adolescentes com a mesma doença."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo multicêntrico de coorte prospectiva incluindo receptores de TxR e TxH do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), ambos situados

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900
 Bairro: Papicú CEP: 60.155-290
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3101-7078 Fax: (85)3101-3163 E-mail: cepfmgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

em Fortaleza, Ceará, com COVID-19 confirmada. será utilizada uma amostra de conveniência de 200 pacientes para esta análise.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Carta de anuência da chefia, termo de concordância do laboratório da UFC, Termo de fiel depositário, TCLE, TALE, folha de rosto, autorização da Seap, cronograma e orçamento

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendeu toda as pendências descritas no parecer 4.127.395.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá elaborar e encaminhar os relatórios parciais (semestrais) e ao final da pesquisa encaminhar relatório final no prazo máximo de 30 dias atendendo a Resolução 466/12.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1551535.pdf	03/07/2020 17:09:25		Aceito
Outros	Declaracao_chefia_lab_HGF.pdf	03/07/2020 17:08:52	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	CartaCEPv2.pdf	03/07/2020 17:08:08	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoassentimento_v3.pdf	03/07/2020 17:07:06	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_legais_v3.pdf	03/07/2020 17:06:58	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v3.pdf	03/07/2020 17:06:23	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CartaCEP.pdf	19/06/2020 19:28:13	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Declaração do Patrocinador	DeclaracaoPatrocinador.pdf	19/06/2020 19:26:55	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Cronograma	CronogramaHGF_versao2.pdf	19/06/2020 19:26:19	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicú

CEP: 60.155-290

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoassentimento_marked.pdf	19/06/2020 19:26:10	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoassentimento_clean.pdf	19/06/2020 19:26:02	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_respon_legal.pdf	19/06/2020 19:25:55	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_marked.pdf	19/06/2020 19:25:48	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_clean.pdf	19/06/2020 19:25:41	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_Biomarcadores_PB_19 Jun_marked.docx	19/06/2020 19:25:22	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_Biomarcadores_PB_19 Jun_clean.docx	19/06/2020 19:25:06	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	AutorizacaoSEAP.pdf	20/05/2020 14:13:43	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	TermocompromissoPesquisador.pdf	20/05/2020 14:13:11	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termoassentimento.pdf	20/05/2020 14:12:32	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/05/2020 14:12:23	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	Intrumentocoleta.pdf	20/05/2020 14:12:13	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	ListaPesquisadores.pdf	20/05/2020 14:11:46	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	FielDepositarioTx.pdf	20/05/2020 14:11:31	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	FielDepositario.pdf	20/05/2020 14:11:05	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Outros	ConcordanciaChefiaHUWC.pdf	20/05/2020	Tainá Veras de	Aceito

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicú

CEP: 60.155-290

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



Continuação do Parecer: 4.143.752

Outros	ConcordanciaChefiaHUWC.pdf	14:10:37	Sandes Freitas	Aceito
Outros	ConcordanciaLaboratorio.pdf	20/05/2020 14:10:25	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Declaração de concordância	AutorizacaoChefia.pdf	20/05/2020 14:08:50	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Cronograma	CronogramaHGF.pdf	20/05/2020 14:08:05	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_Biomarcadores_PB_12 Maiov2.pdf	20/05/2020 14:07:43	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoAssinada.pdf	20/05/2020 14:07:21	Tainá Veras de Sandes Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 08 de Julho de 2020

Assinado por:

PATRICIA QUIRINO DA COSTA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900

Bairro: Papicú

CEP: 60.155-290

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-7078

Fax: (85)3101-3163

E-mail: cepgfc@gmail.com

Informações de <i>baseline</i>	
Tipo de transplante	<input type="radio"/> Vivo <input type="radio"/> Falecido
Data do transplante	
Sexo	<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino
Data de nascimento	
Raça	<input type="radio"/> Branco <input type="radio"/> Pardo <input type="radio"/> Negro <input type="radio"/> Amarelo <input type="radio"/> Índio <input type="radio"/> Sem informação
Peso atual (kg)	
Altura (m)	
Etiologia da DRC	<input type="radio"/> DM <input type="radio"/> HAS <input type="radio"/> GNC <input type="radio"/> Indeterminada <input type="radio"/> Policística <input type="radio"/> Urológico <input type="radio"/> Outros
Variáveis relacionadas à doença – fatores de risco e diagnóstico	
Forma de contágio	<input type="radio"/> Comunitário <input type="radio"/> Nosocomial
Data do início dos sintomas	
Data do diagnóstico clínico (data em que o paciente procurou serviço de saúde)	
Comorbidades ao diagnóstico	<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Doença auto-imune <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Pneumopatia <input type="checkbox"/> Hepatopatia <input type="checkbox"/> Neoplasia pregressa ou atual <input type="checkbox"/> Outra:
Tabagismo atual (ao diagnóstico) ou pregresso	<input type="radio"/> Sim – atual <input type="radio"/> Sim – pregresso <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informação
Uso de IECA/BRA ao diagnóstico	<input type="radio"/> IECA <input type="radio"/> BRA <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informação
Regime imunossupressor ao diagnóstico	<input type="radio"/> TACA-AZA <input type="radio"/> TAC-MPA <input type="radio"/> TAC-mTORi

	<input type="radio"/> CsA-MPA <input type="radio"/> mTORi-MPA <input type="radio"/> Outro
Uso de esteroides ao diagnóstico	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Local do tratamento	<input type="radio"/> Domiciliar <input type="radio"/> Necessitou hospitalização
Data da internação (se houver)	
Teste utilizado para o diagnóstico	<input type="checkbox"/> RT-PCR <input type="checkbox"/> Sorologia (especificar)
Data da coleta do teste confirmatório	
Linfócitos =	Creatinina BASAL =
Hemoglobina =	Creatinina =
Plaquetas =	Sódio =
PCR =	CPK=
DHL =	Troponina =
TGO =	D-dímero =
TGP =	
Tratamento e desfecho	
Necessidade de ventilação mecânica	<input type="radio"/> Sim: data, duração <input type="radio"/> Não
Necessidade de diálise	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Necessidade de internação em UTI durante a evolução	<input type="radio"/> Sim – admissão <input type="radio"/> Sim – evolução <input type="radio"/> Não
Desfecho principal	<input type="radio"/> Melhora – ambulatorial <input type="radio"/> Alta hospitalar <input type="radio"/> Óbito; DATA, CAUSA
Causa do óbito	<input type="radio"/> Insuficiência respiratória <input type="radio"/> Embolia Pulmonar <input type="radio"/> Arritmia <input type="radio"/> IAM <input type="radio"/> Choque Séptico <input type="radio"/> Outro:

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) para participar, de forma voluntária, da pesquisa **intitulada “Identificação de biomarcadores preditores de desfechos após a infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) em receptores de transplante renal e hepático”**, que está sob a responsabilidade do pesquisador **Tainá Veras de Sandes Freitas** e tem como objetivos: avaliar se a dosagem de determinadas substâncias* no sangue é capaz de prever como vai evoluir a infecção COVID-19.

*As substâncias testadas serão as que seguem: **IL-6, MCP-1, PCR, pró-calcitonina, syndecam-1, VCAM-1, angiopoietina1, angiopoietina-2, Adiponectina, ferritina, fibrinogênio, d-dímero, TTPA, TAP, TGO, TGP, DHL, creatinina, uréia, troponina, proBNP, NGAL, ACE2.**

Para isso precisamos que o senhor (a) autorize a consulta aos seus dados clínicos e laboratoriais nos prontuários médicos e eletrônicos.

Quais os riscos de participar desta pesquisa?

Uma vez que não haverá nenhum tipo de tratamento ou intervenção, esta pesquisa apresenta possíveis malefícios ou riscos mínimos, que são aqueles decorrentes da exposição de suas informações e perda do anonimato. No entanto, para garantir que isso não ocorra, os pesquisadores se comprometem manter seus dados de forma anônima e não divulgar os dados de forma que seja possível identificá-lo. Será utilizado o sangue que você já colheu durante a rotina hospitalar (na primeira avaliação e, caso fique internado e tenha colhido exames de rotina, 48h após a internação), não precisando de coleta adicional.

O laboratório do hospital rotineiramente armazena parte do seu sangue (soro) (cerca de 3mL , o que corresponde a uma colher de chá) colhida para os exames laboratoriais. Isto se chama soroteca. Vamos utilizar este material para realizar as análises. Alguns exames que vamos analisar já são realizados na rotina do hospital. Para analisar os demais exames, vamos levar o seu soro para o Laboratório de Pesquisa em Nefrologia e Doenças Tropicais de Universidade Federal do Ceará. Após utilizado, seu soro será descartado em locais apropriados, seguindo todas as normas de biossegurança

exigidas pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Suas informações serão utilizadas apenas para a realização deste estudo. Não há benefícios diretos para você com esta pesquisa.

E quais os benefícios?

Os benefícios potenciais serão decorrentes das informações obtidas com estudo, podendo ajudar futuros pacientes a terem melhores desfechos após o transplante.

A sua participação é de caráter voluntário, isto é, a qualquer momento o (a) Sr.(a) pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participa e retirar seu consentimento, entrando em contato com a responsável pela pesquisa pelo telefone (85) 3101-3306. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é formado de um grupo de profissionais de diversas áreas, cuja função é avaliar as pesquisas com seres humanos. O CEP foi criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e também, dos pesquisadores. Qualquer dúvida ética o Sr. (Sra.) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza, fone: 3101 7078. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é feito em duas vias, no qual o Sr. (Sra.) terá uma via e não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras.

Fortaleza, _____ de _____ de _____

Participante da pesquisa: Digitais caso não assine

Pesquisador responsável pela coleta dos dados

Rubrica:

TCE disponível online no link:

<https://forms.gle/Umd8Rb2Gj34U7Pat6>