

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - *CAMPUS*  
DE FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

**CLAUDIONEI ROESSLER**

**AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE ADMISSÃO E BIOMARCADORES  
DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INTERNADOS PELA  
COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
Março/2023

**CLAUDIONEI ROESSLER**

**AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE ADMISSÃO E BIOMARCADORES  
DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INTERNADOS PELA  
COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde, nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Dra. Lirane Elize Defante Ferreto

Coorientadora: Dra. Dalila Motter Benvegnú

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
Março/2023

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Roessler, Claudionei

Avaliação de condições de admissão e biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes internados pela COVID-19 em hospital de referência / Claudionei Roessler; orientadora Ferreto Lirane Elize Defante; coorientadora Dalila Motter Benvegnú. -- Francisco Beltrão, 2023.

93 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Francisco Beltrão) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Humanas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2023.

1. COVID-19. 2. Estresse oxidativo. 3. Glutaciona reduzida. 4. Espécies reativas de oxigênio. I. Lirane Elize Defante, Ferreto, orient. II. Benvegnú, Dalila Motter, coorient. III. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

**CLAUDIONEI ROESSLER**

**AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE ADMISSÃO E BIOMARCADORES DE  
ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INTERNADOS PELA COVID-19 EM  
HOSPITAL DE REFERÊNCIA**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pelo (a) orientador (a) e pela Banca Examinadora.

**BANCA EXAMINADORA**

Orientadora: Profa. Dra. Lirane Elize Defante Ferreto  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

Membro da banca: Prof. Dr. Geraldo Emílio Vicentini  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

Membro da banca: Prof. Dr. Paulo Cezar Nunes Fortes  
Universidade Estadual do Oeste do Paraná - UNIOESTE - Campus de Francisco Beltrão

FRANCISCO BELTRÃO – PR  
Março/2023

## **BIOGRAFIA**

Meu nome é Claudionei Roessler, natural de Maravilha - SC, tenho 41 anos, sou enfermeiro, formado pela Universidade Paranaense (UNIPAR), no ano de 2006, e pós-graduado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Já tive oportunidade em Foz do Iguaçu de trabalhar em estratégia saúde da família, coordenar o programa de agentes comunitários (PACS) e atuar na área de docência pelo centro formador Munhoz da Rocha. Em Francisco Beltrão, já trabalhei em várias unidades de saúde na atenção básica, também na coordenação do setor de endemias e coordenação da equipe de enfermagem da UPA 24H.

Atualmente, atuo como enfermeiro intensivista na UTI – Adulta do Hospital Regional do Sudoeste (HRS) e em Estratégia Saúde da Família (ESF) rural pela Prefeitura de Francisco Beltrão-PR. Sou mestrando do curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Francisco Beltrão. Sempre busco aperfeiçoamento visando ao meu sucesso pessoal e profissional que são importantes para a minha evolução.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Lirane Elize Defante Ferreto e coorientadora Dalila Motter Benvegnú pela parceria, exigência, perfeccionismo e dedicação. Senti-me seguro e confortável.

A todos os professores do Mestrado por desencadear uma renovação da minha vida profissional. Aos membros da banca examinadora, Prof. Geraldo Emílio Vicentini e Prof. Paulo Cezar Nunes Fortes, pela disponibilidade de contribuir com esta dissertação.

À Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde pela oportunidade de cursar em uma instituição pública e de qualidade.

À equipe gestora e colaboradores do Hospital Regional do Sudoeste do Paraná (HRS) pela disponibilidade de desenvolver esta pesquisa na instituição.

A toda a equipe gestora da Secretaria Municipal de Saúde pela empatia, valorização profissional e liberdade de negociação de horários para participar das aulas teóricas.

Aos colegas de trabalho da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do HRS e Estratégia Saúde da Família (ESF) KM 20 e Unidade de Pronto Atendimento (UPA) 24 horas pelo carinho, apoio e compreensão nos momentos de ausência nas unidades.

Aos pacientes com COVID-19 que estiveram internados no HRS e participaram da pesquisa e minhas condolências às famílias que perderam seus entes queridos.

À minha esposa Rosangela Geremia Roessler e aos meus pais (Ivone e Nilvo) e irmãos (Claisa e Marcos) pelo carinho e amor demonstrado em tantos momentos difíceis da minha vida, apoiando-me, direcionando e estando ao meu lado incondicionalmente.

## DEDICATÓRIA

Dedico a minha esposa, orientadora e coorientadora, aos demais professores do curso, colegas de trabalho e aos pacientes que participaram desta pesquisa.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\mu$ L- Microlitro

ACE-2 - Enzima Conversora de Angiotensina 2

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CFM - Conselho Federal de Medicina

COVID-19 - Coronavirus Disease 2019

CoVs - Coronavírus

DCF - Diclorofluoresceína

DCV - Doenças Cardiovasculares

DM- Diabetes Mellitus

DP – Desvio padrão

DRC - Doença Renal Crônica

DTNB - Ditiobisnitrobenzoato

EO - Estresse oxidativo

ESF - Estratégia Saúde da Família

GS - Glutathione Sintetase

GSH – Glutathione

HRS - Hospital Regional do Sudoeste

IQR – Mediana e intervalo interquartil

MDA - Malondialdeído

mM - Milimolar

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

pH - Potencial hidrogeniônico

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

S - Spike

S1/S2 - Proteína S

SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SARS-CoV - Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus

SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SH-NP - Tióis não proteicos



SOD - Superóxido dismutase  
SPSS - *Statistical Package for the Social Science*  
SRA - Sistema renina-angiotensina  
SRAG- Síndrome Respiratória Aguda Grave  
TC - Tomografia Computadorizada  
TCA - Ácido Tricloroacético  
T-CD4 - Linfócitos T auxiliares  
T-CD8 - Linfócitos T citotóxicos  
TFK - Fosfato de Potássio  
Tris-HCl - Tris-Hidrocloreto  
UA - Unidade Arbitrária  
UNIOESTE - Universidade Estadual do Oeste  
UTI - Unidade Terapia Intensiva

# AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE ADMISSÃO E BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES INTERNADOS PELA COVID-19 EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA

## Resumo

Apesar da pandemia da COVID-19 estar dando sinais de desaceleração, ainda há uma falta de compreensão em relação à progressão da doença. Há indícios de que o estresse oxidativo oriundo do excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS) e/ou a redução do sistema de defesa antioxidante possam ser cruciais no desfecho clínico, bem como o marcador D-dímero no momento da admissão hospitalar podem evidenciar maiores chances de evolução para forma moderada ou grave da doença. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar no momento da admissão dos pacientes com *coronavirus disease 2019* (COVID-19) os níveis de ROS, antioxidante não enzimático glutationa reduzida (GSH), D-dímero e sua associação com a gravidade clínica. Este estudo transversal em que foram coletados dados de prontuários no período de março de 2020 até dezembro de 2021. Foram levantadas informações de 170 pacientes internados em uma unidade hospitalar de referência para a COVID-19. A média de idade dos pacientes foi de 59,1 anos, com predominância do sexo masculino (51,2%). A frequência de óbito geral registrada foi de 42,35%, sendo 51,17% em pacientes moderados e 48,83% naqueles de forma grave. O tempo médio de internação foi de 9,57 dias a partir do início dos sintomas. Na análise multivariada, pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) demonstraram maiores chances (407%) de apresentar maior gravidade. A cada unidade de aumento da bilirrubina indireta e ureia no momento da admissão ocorreu um aumento de 274% e 2% de chance de internamento em estado grave, respectivamente. Os resultados indicam que ROS e D-dímero elevados podem colaborar para piores desfechos em pacientes críticos, demonstrando um potencial de especificidade e sensibilidade como preditores de desfecho ruim no momento da admissão. Recomendamos futuros estudos experimentais para melhor elucidação da relação do biomarcadores de estresse oxidativo e a COVID-19.

**Palavras-chave:** Gravidade da doença; estresse oxidativo. Glutationa reduzida. D-dímero; espécies reativas de oxigênio

# **OXIDATIVE STRESS EVALUATION: REACTIVE OXYGEN SPECIES, GLUTATHIONE ACTIVITY AND D-DIMER IN PATIENTS WITH COVID-19**

## **Abstract**

Despite the COVID-19 pandemic showing signs of slowing down, there is still a lack of understanding regarding the progression of the disease. There are indications that oxidative stress from the excess of reactive oxygen species (ROS) and/or the reduction of the antioxidant defense system may be crucial in the clinical outcome, as well as the D-dimer marker at the time of hospital admission may show greater chances of evolution to moderate or severe form of the disease. Thus, the objective of this study was to evaluate at the time of admission of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) the levels of ROS, non-enzymatic antioxidant reduced glutathione (GSH), D-dimer and their association with clinical severity. This cross-sectional study in which medical records data were collected in the period from March 2020 to December 2021. Information was collected from 170 patients admitted to a reference hospital unit for COVID-19. The mean age of the patients was 59.1 years, with a predominance of males (51.2%). The overall recorded death frequency was 42.35%, 51.17% in moderate patients and 48.83% in severe patients. The mean length of hospital stay was 9.57 days from the onset of symptoms. In the multivariate analysis, patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) were more likely (407%) to present greater severity. With each unit of increase in indirect bilirubin and urea at the time of admission, there was an increase of 274% and 2% in the chance of hospitalization in serious condition, respectively. The results indicate that elevated ROS and D-dimer may contribute to worse outcomes in critically ill patients, demonstrating a potential for specificity and sensitivity as predictors of poor outcome at admission. We recommend future experimental studies to better elucidate the relationship between oxidative stress biomarkers and COVID-19.

**Keywords:** Disease severity; oxidative stress; reduced glutathione; D-dimer; reactive oxygen species.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>23</b>
2.1 Geral .....	23
2.2 Específicos .....	23
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
3.1 Delineamento do estudo e procedimentos éticos .....	24
3.2 Coleta de dados e de amostra sanguínea .....	24
<b>3.3 Espécies Reativas de Oxigênio (ROS).....</b>	<b>25</b>
3.4 Glutathiona reduzida (GSH) .....	25
3.5 Análise de dados.....	27
<b>4. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>
<b>5. EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS LEVEL: REACTIVE OXYGEN SPECIES REDUCED GLUTATHIONE ACTIVITY AND D-DIMMER IN PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO COVID-19 .....</b>	<b>35</b>
<b>6. CARACTERÍSTICAS NA ADMISSÃO DE PACIENTES COM COVID-19 E FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE CLÍNICA.....</b>	<b>51</b>
<b>7. ANEXOS .....</b>	<b>65</b>
Anexo I - Instrumento de coleta.....	65
Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos .....	72
Anexo III - Comprovante de submissão artigo 01 na revista “Free Radical Research” .....	75
Anexo IV - Normas de publicação na revista “ Free Radical Research” submissão artigo 01 .....	76
Anexo V – Comprovante de submissão artigo 02 na revista “Cadernos de Saúde Coletiva” .....	87
Anexo VI – Normas de submissão artigo 02 na revista “Cadernos de Saúde Coletiva” ....	88

## 1. INTRODUÇÃO

O atual surto de uma doença respiratória aguda associada ao coronavírus chamado de SARS-CoV-2 é o terceiro derramamento documentado de um coronavírus animal para humanos em apenas duas décadas (GUO *et al.*, 2020). O desafio de conter a pandemia da COVID-19 está sendo agravado pelo surgimento de variantes e subvariantes do SARS-CoV-2 que demonstram maior potencial de transmissibilidade e resistência às vacinas e terapias existentes (RAMAN; PATEL; RANJAN, 2021). Esses fatos podem estar associados às mutações adaptativas no genoma viral que altera o potencial patogênico do vírus (ALEEM; AKBAR SAMAD; SLENKER, 2022).

Devido aos efeitos devastadores ocasionados na população mundial, com mais de 6,5 milhões de mortes em todo o mundo, a COVID-19, emergiu como a mais significativa crise de saúde global desde a pandemia de gripe registrada em 1918 (ALEEM; AKBAR SAMAD; SLENKER, 2022). No Brasil, o primeiro registro de COVID-19, foi confirmado em 25 de fevereiro de 2020, pelo Ministério da Saúde (MS). Era um paciente de 61 anos que havia retornado de uma viagem da Itália e foi internado no Hospital Albert Einstein, em São Paulo (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Até 22 de novembro de 2022, já foram registrados 34.999.495 casos e 688.907 óbitos, com uma taxa de letalidade de 2,0% e mortalidade de 327,8/100.000 habitantes (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

A distribuição desses casos no Brasil variou por regiões: a região Centro-Oeste apresentou maior taxa de mortalidade; a Norte com menor número de óbitos; Sudeste com maior número de casos confirmados; Sul com maior incidência de casos por habitantes; e Nordeste com menor incidência (BRASIL, 2020). Hoje está claro que os múltiplos efeitos negativos causados pela COVID-19 no Brasil repercutirão ao longo dos anos não somente nas taxas de perdas, mas também efeitos socioeconômicos (MATTEI; HEINEN, 2020).

Apesar de vários indícios indicarem que a pandemia está encaminhando-se para uma situação endêmica ou doença sazonal respiratória, muitos questionamentos ainda persistem sobre a origem de contágio do SARS-CoV-2 em seres humanos, que teve início em Wuhan, China, no final de 2019 (HOLSHUE *et al.*, 2020). No entanto, dados iniciais sugerem que os morcegos ferraduras e pangolins sejam os prováveis

hospedeiros intermediários e possível fonte de contágio de mamíferos para humanos (GULOYAN *et al.*, 2020). Os pesquisadores temem que os coronavírus já identificados sejam apenas a ponta do iceberg e novos eventos zoológicos potencialmente graves devem ainda ser revelados (HU *et al.*, 2021).

Durante a pandemia da COVID-19 a ausência de informações da fisiopatologia da doença, diagnóstico e tratamentos, forma agravadas pelo surgimento de variantes do SARS-CoV-2. A B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P1 (Gama) e B.1.617.2 (Delta), sendo que a Ômicron demonstrou maior poder de transmissibilidade e resistência a vacinas e terapias de tratamentos existentes (RAMAN; PATEL; RANJAN, 2021). As variantes Delta e Ômicron resultaram em aumentos significativos nos números de casos no país (LONG *et al.*, 2022). Novas variantes se propagaram rapidamente e causam novas ondas da doença, podendo uma parcela evoluir para casos graves (ALEEM; AKBAR SAMAD; SLENKER, 2022).

O vírus SARS-CoV-2 desencadeia uma infecção viral aguda afetando não somente o trato respiratório, mas os diferentes sistemas orgânicos (BONIFAZ; ONTIVEROS-PADILLA; LÓPEZ-MACÍAS, 2020). Foram descritos quatro modos principais de transmissão, que podem ocorrer simultaneamente ou de forma independente: contato direto, indireto, gotícula ou aerossol (LEUNG, 2021). Após o contágio, entre os sintomas mais comuns, destacam-se tosse seca, espirros, coriza, congestão nasal, dor de garganta, cefaleia, tontura, fraqueza, vômito, diarreia, febre e dispneia, normalmente mantendo uma heterogeneidade entre os indivíduos infectados pelo vírus (WANG *et al.*, 2020).

A evolução clínica da COVID-19 parece estar sinalizando menor potencial de gravidade (CHITIMUS *et al.*, 2020), sendo classificada na forma leve, moderada, grave ou crítica (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que cerca de 80% dos pacientes com a morbidade poderão apresentar a forma leve ou nenhum dos sintomas acima citados, denominados assintomáticos. No entanto, 15% dos pacientes podem caracterizar a forma grave e 5% evoluir para casos considerados críticos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022).

Os casos classificados como moderados são definidos por pneumonia, febre frequente, tosse sem hipoxemia evidente e tomografia computadorizada (TC) de tórax com lesões (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Os casos graves

caracterizam-se por pessoas com presença de síndrome gripal, associada à dispneia intensa, desconforto respiratório, com pressão persistente no tórax, mantendo saturação de oxigênio (O<sub>2</sub>) inferior a 95% em ar ambiente, além de cianose nas extremidades, lábios e rosto (BRASIL 2020; CHEN, 2022).

Um estudo epidemiológico que avaliou as formas graves da COVID-19 e a distribuição de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) e ventiladores pulmonares no Brasil identificou que as regiões que apresentaram as maiores taxas de mortalidade localizam-se em áreas com escassez de leitos de UTI e ventiladores (MOREIRA, 2020). A gravidade da pneumonia por SARS-CoV-2 representa uma grande pressão sobre os recursos de cuidados intensivos hospitalares, especialmente naquelas com menor potencial de pessoal ou recursos adequados (YANG *et al.*, 2020).

Importante ressaltar que o Conselho Federal de Medicina (CFM, 2016) elaborou por meio da Resolução nº 2.156/2016 cinco prioridades para a ocupação dos leitos de UTIs no Brasil. O critério para a admissão em UTI é a instabilidade crítica, necessidade de intervenção de suporte à vida, ausência de limitação de suporte e alta probabilidade de recuperação e sem nenhuma limitação de suporte terapêutico e, por último, paciente com doença em fase de terminalidade e sem possibilidade de recuperação (WANG; LUCCA-SILVEIRA, 2020).

Nesse sentido, o desfecho e a evolução em pacientes acometidos pela infecção por SARS-CoV-2 podem ser fortemente influenciados por uma resposta individual variável. A progressão da COVID-19 para a forma mais grave pode variar de acordo com vários fatores, tais como genéticos, grupo sanguíneo ABO, polimorfismos em receptores de células hospedeiras, resposta imune e vias inflamatórias, fenotípicas (idade, sexo, origem étnica, peso corporal, tabagismo, presença de comorbidades, fragilidade, deficiências nutricionais, tensão e carga viral) e até ambientais (desigualdades sociais, pontualidade e qualidade do atendimento) (ANASTASSOPOULOU *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que um histórico de problemas de saúde, associado a comorbidades preexistentes, pode agregar uma fragilidade individual nas defesas antioxidantes e, dessa forma, agravar o quadro de infecção viral, resultando em uma forma severa ao ser acometido pela doença (SILVAGNO; VERNONE; PESCARMONA, 2020). No decorrer da pandemia, estudos destacaram que pacientes idosos, do sexo masculino, tabagistas, portadores de comorbidades (diabetes mellitus

(DM), doença renal crônica (DRC), doença cardiovascular (DCV), pneumopatias, obesidade), podem ter colaborado para o agravamento da doença (NIQUINI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). Durante o período pandêmico, descreveram-se algumas condições que contribuíram para piores desfechos, como a idade e a presença de fatores específicos, por exemplo, diabetes, obesidade e hipertensão (ADAB *et al.*, 2022; ZHOU ALAM; CZAJKOWSKY, 2022, ZHOU *et al.*, 2020). A obesidade e o envelhecimento aumentam a massa de gordura visceral e abdominal, resultando em resistência à insulina, exacerbação do processo inflamatório e aumento de estresse oxidativo (CHOCAIR *et al.*, 2020).

Um estudo realizado na China com 710 pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 identificou 52 pacientes na forma crítica. Destes, 32 (61,5%) morreram aos 28 dias e a duração mediana da admissão na UTI até a morte foi de 7 dias para os não sobreviventes. Em comparação aos sobreviventes, os não sobreviventes eram mais velhos, com média de 64,6 anos e mais propensos a desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e receber ventilação mecânica de forma invasiva ou não invasiva (YANG *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é capaz de infectar indivíduos de qualquer faixa etária e o fator idade pode ter colaborado e amenizado o quadro de mortes no Brasil, haja vista que a idade média brasileira é de 34 anos, o que é relativamente jovem quando comparada com outras populações em que a epidemia teve efeitos mais catastróficos, por exemplo, a Itália que relatou uma idade mediana de 47 anos (SILVA; PITZURRA, 2020).

O envelhecimento provoca alterações importantes no sistema imune, podendo afetar tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. São eventos comuns em idosos desfechos graves em relação a infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes, neoplasias e doenças crônicas (MERAD *et al.*, 2022). Ainda nesse contexto, um declínio relacionado à idade e a desregulação da função imunológica, ou seja, a imunossenescência e a inflamação, desempenham um papel importante na contribuição para o aumento da vulnerabilidade e desfechos graves de COVID-19 em idosos (CHEN *et al.*, 2021).

Um estudo de coorte prospectivo realizado por Petrilli *et al.* (2020) nos Estados Unidos, em 2020, com 5.279 pacientes positivos para COVID-19, apontou que 2.538 (48,1%) foram tratados apenas em ambulatório, enquanto 2.741 (51,9%)



necessitaram de internamento hospitalar. Destaque para 1.739 (63,4%) que receberam alta sem sequelas e 990 (36,1%) com sequela, sendo 665 (24,3%) que receberam alta para cuidados paliativos ou morreram. A idade e as comorbidades neste estudo foram preditores de internação hospitalar, sendo que o comprometimento do oxigênio na admissão e os marcadores de inflamação foram fortemente associados à doença crítica e à mortalidade.

A detecção do vírus pode ser testada por meio do exame de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR) para detecção qualitativa do ácido nucléico para SARS-CoV-2 nas secreções coletadas em nasofaringe (HABAS *et al.*, 2020). Outro método disponível é chamado de “teste rápido”, em que geralmente os resultados podem ser obtidos em poucos minutos. No entanto, os testes de velocidade são mais propensos a resultados falsos negativos do que os testes de RT-qPCR, visto que vários fatores podem alterar, como armazenamento, adequação da amostra, tempo de leitura, qualificação do leitor, tempo de sintomas vs. data da coleta, carga viral, dentre outros (MATHEW *et al.*, 2021).

Também é possível definir diagnóstico por critério clínico-epidemiológico, considerando-se um caso suspeito de síndrome gripal (SG) ou SRAG quando há histórico de contato próximo ou domiciliar com caso confirmado laboratorialmente para a COVID-19, nos últimos sete dias antes do aparecimento dos sintomas e quando não foi possível realizar a investigação laboratorial específica (ISER *et al.*, 2020). Os testes de sorologia desempenham um papel importante na luta contra a COVID-19, ajudando os profissionais de saúde a identificar indivíduos que podem ter desenvolvido uma resposta imune adaptativa ao SARS-CoV-2 (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021).

É importante que as pessoas com suspeita de COVID-19 saibam rapidamente que estão infectadas para que possam receber o tratamento adequado, permanecer em isolamento e informar às demais pessoas com quem tiveram contato próximo, para evitar a disseminação do vírus (EBRAHIMZADEH *et al.*, 2022). A duração da imunidade mediada por anticorpo foi investigada em indivíduos que adquiriram COVID-19, revelando que os níveis de IgG começam a decrescer em pacientes recuperados da SARS-CoV-2 dentro de 2 a 3 meses após a infecção (LONG *et al.*, 2022).

Inicialmente, o vírus SARS-CoV-2 desencadeia uma infecção viral aguda que afeta principalmente o trato respiratório superior (BONIFAZ; ONTIVEROS-PADILLA; LÓPEZ-MACÍAS, 2020). Durante o período inicial da doença, ocorre uma replicação do vírus no trato respiratório e é esperada uma resposta imune adaptativa ou uma espécie de resposta imune inata, capaz de eliminar o vírus e impedir a progressão/evolução da doença para estágios mais graves (ALAM; CZAJKOWSKY, 2022, SHI *et al.*, 2020) Entretanto, muitos pacientes não exibiram essa resposta e produzem níveis de anticorpos insuficientes para reconhecimento das glicoproteínas Spike (S) e acabaram evoluindo para a forma grave e, conseqüentemente, uma parcela teve como desfecho final o óbito (QIN *et al.*, 2020).

O processo infeccioso acontece principalmente nos pneumócitos e é acompanhado de estresse oxidativo (EO), ocasionado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) (CHERNYAK *et al.*, 2020), que são moléculas de sinalização que exercem papéis biológicos críticos.(ALMEIDA *et al.*, 2020).

Quando o vírus chega aos pulmões, as chances de complicações aumentam devido ao tropismo celular e abundância de Enzima Conversora de Angiotensina 2 ACE-2 por meio dos pneumócitos tipo 2, tornando um ambiente favorável para replicação do vírus (RAHMAN *et al.*, 2020). Como a ACE-2 também está presente no epitélio do nariz, células intestinais, testículos, glândula tireoide e outras contribuem para disseminar o vírus no organismo (WANG *et al.*, 2020). A ACE-2 tem papel regulador importante no sistema renina-angiotensina (SRA) e contribui com a homeostase fisiológica do organismo. O SARS-CoV-2 também pode desequilibrar a atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) nos pulmões por meio de uma atividade reduzida da ACE-2, seguida de um processo inflamatório mediado por radicais livres, necessitando, dessa forma, do papel protetor antioxidativo de GSH (SILVAGNO; VERNONE; PESCARMONA, 2020).

Se a ACE-2 estiver ligada à proteína Spike, a concentração celular de Ang II aumentará e poderá elevar a presença de espécies de superóxido e subseqüentes danos celulares, inevitavelmente criando um ciclo de estresse oxidativo e finalmente aumentando a gravidade da COVID-19 (SUHAIL *et al.*, 2020). A infecção por COVID-19 parece ter uma fase pulmonar inicial que consiste em replicação e inflamação do vírus, com envolvimento de ROS como ativador direto e indireto do inflamassoma NLRP3 e subseqüente disseminação sanguínea, possivelmente associada à resposta

imune adaptativa e ao estresse oxidativo como mecanismo de lesão sistêmica (CECCHINI; CECCHINI, 2020). Os pacientes graves com COVID-19 têm níveis aumentados de ROS, radicais livres e muitas vezes apresentam depleção de glutathiona peroxidase (GSH) provocando uma tempestade de citocinas (DI MARCO; FOTI; CORSICO, 2022).

A fisiopatologia perante a complexidade clínica envolve uma resposta imune desregulada, que leva a uma tempestade sistêmica de citocinas (SHAFQAT *et al.*, 2022), por exemplo, o processo inflamatório que ocorre nos pulmões e parece ser uma das principais causas de distúrbios respiratórios, inclusive com risco de vida no estágio grave da COVID-19 (SILVAGNO; VERNONE; PESCARMONA, 2020).

Destaque também para as citocinas, que quando liberadas promovem a quimiotaxia (movimentação) dos leucócitos, enquanto que a resposta antiviral mediada pelos interferons estimula a resposta imunológica adaptativa dos linfócitos T e B (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Os linfócitos T são caracterizados por terem um papel essencial no controle de infecções virais agudas, inclusive na COVID-19 (BONIFAZ; ONTIVEROS-PADILLA; LÓPEZ-MACÍAS, 2020). A linfocitopenia indica que a COVID-19 poderia afetar as células imunes e inibir a função imune celular. Isso pode ser explicado pela expressão do receptor ACE-2 pelos linfócitos, havendo, assim, a infecção direta do SARS-CoV-2 nessas células, levando-as à destruição (GUAN *et al.*, 2020). Importante frisar que o SARS-CoV-2 causam uma produção maior de citocinas em relação ao SARS-CoV. O excesso de citocinas, associado aos antígenos virais, é a provável causa da exaustão das células T (POE; CORN, 2020).

As respostas inflamatórias estimuladas pela infecção por SARS-CoV-2 interrompem a homeostase redox e induzem níveis elevados de estresse oxidativo, que por sua vez mantêm o estado inflamatório, gerando um ciclo vicioso e colaborando na indução à tempestade de citocinas (GULOYAN *et al.*, 2020; VARDAKAS *et al.*, 2022). A morbidade e a mortalidade da COVID-19 devem-se em grande parte à grave tempestade de citocinas e ao estado hipercoagulável provocado pela resposta imune inflamatória desregulada do hospedeiro, levando à falência de múltiplos órgãos (GULOYAN *et al.*, 2020).

A patogênese distinta da COVID-19 pode ser dividida em 3 fases: infecção inicial do trato respiratório, inflamação aguda e doença grave. O estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio (ROS) está relacionado às doenças inflamatórias e

infeciosas e pode ser o ponto de conexão que une todos esses eventos agressivos do vírus (CECCHINI; CECCHINI, 2020). O controle oportuno da tempestade de citocinas em seu estágio inicial por meio de imunomoduladores e antagonistas de citocinas, bem como a redução da infiltração de células inflamatórias pulmonares, é fundamental para melhorar a taxa de sucesso do tratamento e reduzir a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 (QIN *et al.*, 2020).

Um estudo caso-controle realizado no Iraque por Sadeq e Daabo (2022) com 88 pacientes com COVID-19, classificados como leves e graves, entre setembro de 2021 e janeiro de 2022, utilizou níveis séricos de malondialdeído (MDA) e 8-isoprostaglandina F2 alfa como marcadores de estresse oxidativo e as enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD) e catalase. Os pacientes com COVID-19 apresentaram um aumento significativo dos parâmetros de estresse oxidativo. Isso pode desempenhar um papel crucial na fisiopatologia da doença e ser considerado um marcador preditivo para a gravidade da doença.

Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação e coagulação sistêmica tornaram-se disponíveis no serviços de saúde e podem auxiliar no rastreamento e detecção da gravidade da doença (BRUNO *et al.*, 2020). Como por exemplo, Índices elevados da proteína C-reativa (PCR) e D-dímero foram associados a maiores riscos de desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e distúrbios de coagulação (ZENG *et al.*, 2020). Níveis de PCR são marcadores de condições inflamatórias e demonstraram-se aumentados em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, particularmente na forma grave da doença (SANTOS, 2022).

Estudo retrospectivo na China demonstrou que os níveis de D-dímero apresentaram valores mais elevados no momento da admissão hospitalar naqueles pacientes que evoluíram para forma grave ou crítica e necessitavam de tratamento intensivo. A dinâmica dos resultados do dímero D durante a evolução da infecção pode refletir a gravidade do quadro e o aumento de seus níveis está associado a ocorrências de pneumonia (FLEURY, 2020). As alterações em relação ao D-dímero podem ser preditores de severidade e refletir em mau prognóstico, principalmente associados a eventos trombóticos (ROCHA *et al.*, 2020).

Em pacientes mais graves e internados por COVID-19, é comum linfocitopenia, assim como diminuição de células linfócito T Auxiliar - T CD4 e CD8. Em pacientes responsivos, os linfócitos totais, células T CD8, aumentam, acompanhando a evolução

do quadro clínico (GUAN *et al.*, 2020). A redução de hemoglobina pode estar relacionada ao agravamento das pessoas acometidas pela COVID-19, haja vista a redução da capacidade do transporte do oxigênio, e sucessivamente refletir em redução da saturação de oxigênio, podendo aumentar os níveis de estresse oxidativo (GULOYAN *et al.*, 2020).

O estresse oxidativo decorre da desproporção entre a presença de antioxidantes e radicais livres ou pró-oxidantes em um sistema biológico (YOSHIKAWA; NAITO, 2002). Diante disso, pode-se afirmar que o desequilíbrio na produção de espécies reativas e a incapacidade do corpo de desintoxicar essas espécies reativas são definidos como estresse oxidativo (CAMINI *et al.*, 2017).

Outro fato ligado ao aumento do estresse oxidativo deve-se ao incremento progressivo da idade (idosos), em que há uma diminuição gradual da capacidade de manutenção da homeostase redox devido à elevação da produção de citocinas inflamatórias, podendo levar à ativação imunológica excessiva e causar danos pulmonares em resposta à infecção viral durante a infecção pela COVID-19 (SUHAIL *et al.*, 2020). Dessa forma, o estresse oxidativo, concomitante com a inflamação crônica de baixo grau nos pulmões e o envelhecimento, pode contribuir para a disfunção imunológica relacionada à idade e aumentar o risco de mortalidade em pacientes idosos afetados pelo SARS-CoV-2 (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020).

As ROS são frequentemente formadas após infecções virais. Tal fato deve-se às defesas antioxidantes, incluindo componentes enzimáticos e não enzimáticos que protegem contra espécies reativas, porém algumas vezes apresentam uma resposta de defesa inadequada (CAMINI *et al.*, 2017). Todavia, em resposta à invasão de patógenos, o organismo hospedeiro ativa leucócitos como resultado de um aumento da atividade de enzimas pró-oxidativas e gera grandes quantidades de ROS (GRIFFITHS; GAO; PARARASA, 2017). Pacientes graves com COVID-19 têm níveis aumentados das ROS, radicais livres e muitas vezes apresentam depleção de glutathione, provocando tempestade de citocinas (DI MARCO; FOTI; CORSICO, 2022). Também inclui uma resposta imune desregulada, danos às células endoteliais, inflamação com risco de formação de trombo e fibrose tecidual (GUPTA *et al.*, 2020).

Evidências científicas, sugerem que o aumento do GSH corporal poderia contribuir também para a redução do número de pacientes em estados graves, enquanto que os baixos níveis de GSH poderiam contribuir para o aumento da

gravidade clínica dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 devido ao aumento de radicais livres (HOROWITZ; FREEMAN; BRUZZESE, 2020; VARDAKAS *et al.*, 2022). A GSH exerce um papel de reduzir as ROS entre os pacientes acometidos pela COVID-19 e contribuiu para um curso mais curto da doença (GULOYAN *et al.*, 2020).

A glutatona, em sua forma reduzida por tiol, é o antioxidante mais abundante encontrado no fluido de revestimento epitelial das vias aéreas. Dessa forma, ela atua como um antioxidante intra e extracelular vital que protege do estresse oxidativo/nitrosativo, intercedendo ainda nos processos pró-inflamatórios que ocorrem nos pulmões (VOSKRESENSKA *et al.*, 2017; CECCHINI; CECCHINI, 2020). Ainda nesse contexto, a GSH desempenha papéis críticos para proteção das células contra danos oxidativos, na diminuição da toxicidade dos eletrófilos xenobióticos e na manutenção da homeostase redox (FORMAN; ZHANG; RINNA, 2009).

Faz-se necessário destacar que o avanço da doença está sendo minimizado pela imunização em massa da população (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2022). A vacinação é uma medida crucial para controlar a escala de transmissão do SARS-CoV-2 e mitigar a gravidade (COVID19 VACCINE TRACK, 2022; CAO *et al.*, 2022). Contudo, é possível que novas mutações adaptativas no genoma viral possam alterar o potencial patogênico do vírus. Mesmo uma única troca de aminoácidos pode afetar drasticamente a capacidade do vírus de escapar do sistema imunológico e complicar o progresso do desenvolvimento da vacina contra o vírus e outras medidas também se fazem necessárias para evitar a disseminação do vírus (ALEEM; AKBAR SAMAD; SLENKER, 2022).

Terapias antivirais e tratamentos à base de anticorpos provavelmente serão mais eficazes se usados durante a fase inicial da doença, é a sugestão observada no trabalho de Wood, Aleem e Davis (2022). As terapias imunomoduladoras, isoladas ou combinadas com terapias antivirais e baseadas em anticorpos podem ser mais eficazes quando usadas no estágio secundário para combater o estado hiperinflamatório mediado pelas citocinas que agravam o quadro clínico (CHUNG; THONE; KWON, 2021).

Os biomarcadores também podem colaborar na detecção e no monitoramento de parâmetros ligados ao estresse oxidativo em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Pesquisas reforçam que o conhecimento sobre as infecções virais respiratórias, associadas à produção de citocinas, inflamação, morte celular e outros processos

fisiopatológicos, pode estar ligado a um desequilíbrio redox ou estresse oxidativo (DELGADO-ROCHE; MESTA, 2020). Ainda não está elucidado qual o mecanismo pelo qual o SARS-CoV-2 induz lesão pulmonar e sistêmica, ou seja, se somente o vírus é o único responsável ou se existem outros mecanismos sinérgicos que sustentam e agravam a doença (CECCHINI; CECCHINI, 2020).

Assim sendo, o objetivo do estudo é de conhecer os níveis de estresse oxidativo/antioxidantes e fatores associados à gravidade clínica em pacientes internados pela COVID-19 em um hospital de referência.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Conhecer os níveis de estresse oxidativo/antioxidantes e fatores associados à gravidade clínica em pacientes internados pela COVID-19 em um hospital de referência.

### **2.2 Específicos**

- Avaliar o nível de estresse oxidativo: espécies reativas de oxigênio, atividade da glutatona e D-dímero em pacientes com COVID-19 segundo o desfecho do óbito;
- Descrever as características dos pacientes identificados com COVID-19 internados na unidade hospitalar;
- Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença de acordo com a gravidade;
- Comparar os parâmetros bioquímicos (estresse oxidativo e antioxidantes) coletados na admissão em pacientes com COVID-19, em relação à severidade da doença.



### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Delineamento do estudo e procedimentos éticos

Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e transversal, com 170 pacientes diagnosticados com COVID-19 internados em um hospital de referência de Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. Os dados são referentes ao período de março de 2020 a dezembro de 2021. Coletaram-se dados de prontuário eletrônico do programa Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial (GSUS) de pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos.

Foram incluídos pacientes internados e que tiveram resultado reagente para SARS-CoV-2 por meio de coleta de *swab* nasofaríngeo, por meio do exame padrão ouro - reação em cadeia da polimerase em tempo real (qRT-PCR). Já foram excluídos os pacientes com diagnóstico não reagente ou indeterminado, bem como nos casos de impossibilidade de realização de coleta de material biológico (sangue) e dados de prontuário.

O projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo Seres Humanos com parecer nº 4.224.011 e CAAE 31837720.5.0000.0107 (Anexo II).

#### 3.2 Coleta de dados e de amostra sanguínea

Ao total obtivemos informações de 170 indivíduos internados no Hospital Regional do Sudoeste (HRS), os quais foi possível coletar as seguintes informações: idade; sexo; comorbidades; local de internação; tempo de internação; dias de falta de ar antes da internação; exames clínicos; alta hospitalar ou óbito.

Usou-se um critério para classificar os pacientes em casos moderados e graves. Os casos moderados foram definidos por pneumonia associada à febre frequente, tosse, sem hipoxemia evidente, tomografia computadorizada (TC) de tórax com lesões (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Os casos graves caracterizam-se com síndrome gripal associada à dispneia intensa, desconforto respiratório com pressão persistente no tórax, mantendo a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) inferior a 95% em ar ambiente e cianose nas

extremidades, em lábios e rosto (BRASIL 2022; CHEN, 2022). Além disso, obtiveram-se informações de alta hospitalar ou óbito e tempo de internamento.

No momento da admissão de cada paciente, também foi realizada a coleta de 5ml de sangue venoso em um tubo identificado contendo o anticoagulante EDTA, homogeneizado e depositado em uma caixa térmica com gelo até o armazenamento. Posteriormente, parte das amostras foi encaminhada ao Laboratório de Biologia molecular da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) e parte para o Laboratório de Bioquímica da Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Realeza, Paraná, onde ambas foram acondicionadas em freezer -80°C até o momento de realização das análises.

### **3.3 Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)**

Para determinar os níveis de ROS, a amostra dosada de sangue total foi diluída (1:10) em Tris-Hidrocloreto (Tris HCl) 10 mM (pH7.4) e incubada com 10 µl de diacetato de 2',7'-diclorofluoresceína (DCHF-DA; 1mM), a 37°C por 60 min. Os níveis de ROS foram determinados por um método espectrofluorimétrico, usando o ensaio DCHF-DA.

O DCHF-DA é hidrolisado enzimaticamente por esterases intracelulares para formar DCFH não fluorescente, que é então rapidamente oxidado para formar 2',7'-diclorofluoresceína altamente fluorescente na presença de ROS. A intensidade de fluorescência da DCF é proporcional à quantidade de ROS presentes na amostra. A emissão de intensidade de fluorescência da DCF foi registrada em 520 nm, com excitação de 488 nm) e feixe 1.5. Os níveis de ROS foram expressos em unidade arbitrária (UA) (LOETCHUTINAT *et al.*, 2005).

### **3.4 Glutathiona reduzida (GSH)**

A atividade da glutathiona reduzida (GSH) foi avaliada usando o procedimento descrito por Ellman (1959) conforme descrito na tabela 01. Para realizar a dosagem dos níveis de GSH, procedeu-se à desproteínização da amostra de sangue total com ácido tricloroacético 10% e após hemólise prévia com triton 1%. Na sequência, utilizou-se o sobrenadante para reação dos níveis dos grupos tióis não proteicos (SH-NP), os quais foram determinados depois da reação com 5,5' – ditiobis - (2-ácido nitrobenzoico) (DTNB), e a cor desenvolvida foi mensurada espectrofotometricamente

em 412 nm. Os níveis de SH-NP indicam uma medida indireta da GSH e os resultados foram expressos em nmol GSH/mL sangue total.

**Tabela 1 - Curva do GSH**

Concentração µmmol/ml	TFK 1M pH 7,4	Água destilada	GSH 1mM	DTNB 10mM
Branco	170 µL	20 µL	-	10 µL
1	170 µL	19 µL	1 µL	10 µL
2	170 µL	18 µL	2 µL	10 µL
5	170 µL	15 µL	5 µL	10 µL
10	170 µL	10 µL	10 µL	10 µL
20	170 µL	-	20 µL	10 µL

Fonte: Ellman, (1959).

### **Desproteinização da amostra**

125 µL de Triton 10%

500 µL de amostra de sangue total

625 µL Ácido Tricloroacético 10% – (TCA)

### **Ensaio**

100 µL Fosfato de Potássio (TFK) 1M - pH 7,4

100 µL amostra de sangue total desproteinizado

10 µL Ditiobisnitrobenzoato (DTNB)

Leitura: 412 nm

O método descrito por Vijayalakshmi et al. (2016) é aplicado para determinar a atividade antioxidante, via poder redutor do sobrenadante, o qual foi investigado observando a transformação de  $Fe^{3+}$  em  $Fe^{2+}$ . Para tal, utilizaram-se os reagentes ferricianeto de potássio 1% e cloreto férrico 0,1%, e a coloração produzida foi medida a 700 nm usando um espectrofotômetro.

### 3.5 Análise de dados

A distribuição dos dados qualitativos foi descrita por frequências e porcentagens e comparada entre dois grupos segundo a severidade da doença pelo teste qui - quadrado e exato de Fisher. Os dados quantitativos foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartilico (IQR) e sua distribuição normal foi avaliada pelo teste de *Shapiro - Wilk*.

Em caso de distribuição normal, as médias dos dados quantitativos foram comparadas em dois grupos pelo teste t independente e no caso em que a distribuição não foi normal foi realizado o teste de *Mann-Whitney* e para variável SpO<sub>2</sub>, o teste de *Kruskal - Wallis*.

A curva característica de operação do receptor (ROC) e a área sob a curva foram usadas para determinar a viabilidade de usar os biomarcadores do *status* oxidativo e de D-dímero como um classificador para prever a morte entre os pacientes. Todas as análises foram realizadas em níveis de significância de 0,05 usando SPSS, versão 23 (SPSS Inc., EUA), e GraphPad Prisma, versão 3 para Windows.

## 4. REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, c2015.

ADAB, Peymané; HAROON, Shamil; O'HARA, Margaret e; JORDAN, Rachel e. Comorbidities and covid-19. **BMJ**, United Kingdom, o1431, 15 jun. 2022.

AKKI, Rachid; FATH, Nada; MOHTI, Hicham. COVID-19: oxidative preconditioning as a potential therapeutic approach. **Acs Chemical Neuroscience**, United States, v. 11, n. 22, p. 3732-3740, 2020.

ALAM, Mohammd Shah.; CZAJKOWSKY, Daniel M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, United Kingdom, v. 63, p. 44–57, 2022.

ALEEM, Abdul; AKBAR SAMAD, Abdul Bari; SLENKER, Amy K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *In*: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

ALMEIDA, Juliana O; OLIVEIRA, Victoria Regina T. de; AVELAR, João Lucas dos S.; MOITA, Bruna Simões; LIMA, Lídia Moreira. COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1464–1497, 2020.

ANASTASSOPOULOU, Cleo; GKIZARIOTI, Zoi; PATRINOS, George P.; TSAKRIS, Athanasios. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. **Human Genomics**, United Kingdom, v. 14, n. 1, e40, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19**. Brasília, DF: MS, 2020.

BONIFAZ, Laur C.; ONTIVEROS-PADILLA, Luiz A.; LÓPEZ-MACÍAS, Constantino. The role of T Cells in SARS-CoV-2 Infection. **Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social**, México, v. 58, Supl 2, p. S312-315, 21 set. 2020.

BRUNO, L. C.; SOARES, J. A. H.; LELIS, E. S. D. S.; MARTINS, R. M.; PINTO, T. O.; SILVA, I. P. *et al.* Dímero-D como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus: revisão sistemática da literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 530–531, 2020.

CAMINI, Fernanda Caetano; CAETANO, Camila Carla da Silva; ALMEIDA, Letícia Trindade; MAGALHÃES, Cintia Lopes de Brito. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. **Archives of Virology**, Austria, v. 162, n. 4, p. 907-917, 2017.

CAO, Lirong; LOU, Jingzhi; CHAN, See Y.; ZHENG, Hong; LIU, Caiqi; ZHAO, Shi *et al.* Rapid evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic infection

with SARS-CoV-2 variants by analysis of genetic distance. **Nature Medicine**, United States, v. 28, p. 1715-1722, 2022.

CECCHINI, Rubens; CECCHINI, Alessandra L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. **Medical Hypotheses**, United Kingdom, v. 143, e110102, 2020.

CHEN, Ji-Ming. Novel statistics predict the COVID-19 pandemic could terminate in 2022. **Journal of Medical Virology**, United States, v. 94, n. 6, p. 2845–2848, 2022.

CHEN, Yiyin; KLEIN, Sabra L.; GARIBALDI, Brian T.; LI, Huifen; WU, Cunjin; OSEVALA, Nicole M.; LI, Taisheng; MARGOLICK, Joseph B.; PAWELEC, Graham; LENG, Sean X.. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, Netherlands, v. 65, e101205, jan. 2021.

CHERNYAK, B. V.; POPOVA, E. N.; PRIKHODKO, A. S.; GREBENCHIKOV, O. A.; ZINOVKINA, L. A.; ZINOVKIN, R. A.. COVID-19 and Oxidative Stress. **Biochemistry (Moscow)**, Moscow, v. 85, n. 12-13, p. 1543-1553, 2020.

CHITIMUS, Diana Maria; POPESCU, Mihaela Roxana; VOICULESCU, Suzana Elena; PANAITESCU, Anca Maria; PAVEL, Bogdan; ZAGREAN, Leon; ZAGREAN, Ana-Maria. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. **Biomolecules**, Switzerland, v. 10, n. 9, e1211, 2020.

CHOCAIR, Pedro Renato; NEVES, Precil Diego Miranda de Menezes; PEREIRA, Leonardo Victor Barbosa; MOHRBACHER, Sara; OLIVEIRA, Erico Souza; NARDOTTO, Luciana Loureiro *et al.* Covid-19 and Metabolic Syndrome. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 66, n. 7, p. 871-875, jul. 2020.

CHUNG, Jee Y.; THONE, Melissa N.; KWON, Young J. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Netherlands, v. 170, p. 1–25, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM Nº 2.156/2016. Estabelece os critérios de admissão e alta em unidade de terapia intensiva. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF: seção 1, 17 nov. 2016.

COVID19 VACCINE TRACKER. **Approved Vaccines**. 2022. Disponível em: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/approved/#vaccine-lis>. Acesso em: 18 jun. 2022.

DELGADO-ROCHE, Livan; MESTA, Fernando. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. **Archives of Medical Research**, United States, v. 51, n. 5, p. 384-387, jul. 2020.

DI MARCO, F.; FOTI, G.; CORSICO, A. G. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v. 26, n. 2, p. 715–721, jan. 2022.

EBRAHIMZADEH, Sanam; ISLAM, Nayaar; DAWIT, Haben; SALAMEH, Jean-Paul; KAZI, Sakib; FABIANO, Nicholas; TREANOR, Lee; ABSI, Marissa; AHMAD, Faraz; ROOPRAI, Paul. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, United Kingdom, v. 2022, n. 6, 2022.

ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Netherlands, v. 82, n. 1, p. 70–77, 1959.

FLEURY, Macos K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (EUA). **EUA Authorized Serology Test Performance**. 12 mar. 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>. Acesso em: 23 abr. 2022.

FORMAN, Henry J.; ZHANG, Hongqiao; RINNA, Alessandra. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. **Molecular aspects of medicine**, United Kingdom, v. 30, n. 1–2, p. 1–12, 2009.

GRIFFITHS, Helen R.; GAO, Dan; PARARASA, Chathyan. Redox regulation in metabolic programming and inflammation. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 12, p. 50–57, 2017.

GUAN, W.; NI, Z.; HU, Yu; LIANG, W.; OU, C.; HE, J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, e28, 2020.

GULOYAN, Vika; OGANESIAN, Buzand; BAGHDASARYAN, Nicole; YEH, Christopher; SINGH, Manpreet; GUILFORD, Frederick; TING, Yu-Sam; VENKETARAMAN, Vishwanath. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. **Antioxidants (Basel)**, Basel, v. 9, n. 10, e914, 2020.

GUO, Yan-Rong; CAO, Qing-Dong; HONG, Zhong-Si; TAN, Yuan-Yang; CHEN, Shou-Deng; JIN, Hong-Jun *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, e11, 2020.

GUPTA, Aakriti; MADHAVAN, Mahesh V.; SEHGAL, Kartik; NAIR, Nandini; MAHAJAN, Shiwani; SEHRAWAT, Tejasav S *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, United States, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, jul. 2020.

HABAS, Khaled; NGANWUCHU, Chioma; SHAHZAD, Fanila; GOPALAN, Rajendran; HAQUE, Mainul; RAHMAN, Sayeeda *et al.* Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, United Kingdom, v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.

HOLSHUE, Michelle L.; DEBOLT, Chas; LINDQUIST, Scott; LOFY, Kathy H.; WIESMAN, John; BRUCE, Hollianne; SPITTERS, Christopher *et al.* First Case of 2019

Novel Coronavirus in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 929-936, 2020.

HOROWITZ, Richard I.; FREEMAN, Phyllis R.; BRUZZESE, James. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. **Respiratory Medicine Case Reports**, Amsterdam, v. 30, e 101063, 2020.

HU, Ben; GUO, Hua; ZHOU, Peng; SHI, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, United Kingdom, v. 19, n. 3, p. 141-154, 2020.

ISER, Betine Pinto Moehlecke ; SILVA, Isabella; RAYMUNDO, Vitória T.; POLETO, Marcos B.; SCHUELTER-TREVISOL, Fabiana; BOBINSKI, Franciane. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 29, n. 3, 2020.

LEUNG, Nancy H. L.. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. **Nature Reviews Microbiology**, United Kingdom, v. 19, n. 8, p. 528-545, 2021.

LOETCHUTINAT, Chatchanok; KOTHAN, Suchart; DECHSUPA, Samarn; MEESUNGNOEN, Jintana; JAY-GERIN, Jean-Paul; MANKHETKORN, Samlee. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2',7'-dichlorofluorescein diacetate assay. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 72, n. 2-3, p. 323-331, 2005.

LONG, Brit; CHAVEZ, Summer; CARIUS, Brandon M.; BRADY, William J.; LIANG, Stephen Y.; KOYFMAN, Alex; GOTTLIEB, Michael. Clinical update on COVID-19 for the emergency and critical care clinician: medical management. **The American Journal of Emergency Medicine**, United States, v. 56, p. 158-170, jun. 2022.

MATHEW, Bijina J.; VYAS, Ashish Kumar; KHARE, Prashant; GUPTA, Sudheer; NEMA, Ram Kumar; NEMA, Shashwati et al. Laboratory diagnosis of COVID-19: current status and challenges. **Iranian Journal of Microbiology**, Ira, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2021.

MATTEI, Lauro; HEINEN, Vicente L. Impactos da crise da Covid-19 no mercado de trabalho brasileiro. **Brazilian Journal of Political Economy**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 647-668, 2020.

MERAD, Miriam; BLISH, Catherine A.; SALLUSTO, Federica; IWASAKI, Akiko. The immunology and immunopathology of COVID-19. **Science**, v. 375, n. 6585, p. 1122-1127, 2022.

MOREIRA, Rafael da Silveira. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 5, e00080020, 2020.



NIQUINI, Roberta Pereira; LANA, Raquel Martins; PACHECO, Antonio Guilherme; CRUZ, Oswaldo Gonçalves; COELHO, Flávio Codeço; CARVALHO, Luiz Max *et al.* SRAG por COVID-19 no Brasil: descrição e comparação de características demográficas e comorbidades com SRAG por influenza e com a população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 7, p. 1, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 23 abr. 2022.

PETRILLI, Christopher M; A JONES, Simon; YANG, Jie; RAJAGOPALAN, Harish; O'DONNELL, Luke; CHERNYAK, Yelena *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, United Kingdom, v. 369, m1966, 2020.

POE, Francis L.; CORN, Joshua. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. **Medical Hypotheses**, United Kingdom, v. 143, e109862, 2020.

QIN, Meng; CAO, Zheng; WEN, Jing; YU, Qingsong; LIU, Chaoyong; WANG, Fang; ZHANG, Jianjun *et al.* An Antioxidant Enzyme Therapeutic for COVID-19. **Advanced Materials**, v. 32, n. 43, e 2004901, 2020.

RAHMAN, Noor; BASHARAT, Zarrin; YOUSUF, Muhammad; CASTALDO, Giuseppe; RASTRELLI, Luca; KHAN, Haroon. Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Molecules**, v. 25, n. 10, e2271, 2020.

RAMAN, Renuka; PATEL, Krishna J.; RANJAN, Kishu. COVID-19: unmasking emerging sars-cov-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. **Biomolecules**, Basel, v. 11, n. 7, e993, 2021.

ROCHA, M.E. G.; CHAGAS, V. M.; CARVALHO, L. G. *et al.* D-dímero elevado em pacientes com COVID-19: relato de uma seguimento clínico e laboratorial em 6 casos confirmados. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, Rio de Janeiro, v. 42, p. 528-529, 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J.; GALLEGO, Viviana; ESCALERA-ANTEZANA, Juan Pablo; MÉNDEZ, Claudio A.; ZAMBRANO, Lysien I.; FRANCO-PAREDES, Carlos; SUÁREZ, Jose A. *et al.* COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, United Kingdom, v. 35, e101613, 2020.

SADEQ, Herish; DAABO, Hamid. Role of Oxidative Stress in Pathogenesis and Severity of COVID-19 Infection: case-control study in Iraq. **Journal of Life and Bio Sciences Research**, Iraq, v. 3, n. 2, p. 40-45, 2022.

SANTOS, Mathews Avner Morais. **Manifestações clínicas em associação com análises laboratoriais na COVID-19**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

SHAFQAT, Areez; SHAFQAT, Shameel; SALAMEH, Sulaiman Al; KASHIR, Junaid; ALKATTAN, Khaled; YAQINUDDIN, Ahmed. Mechanistic Insights Into the Immune Pathophysiology of COVID-19; An In-Depth Review. **Frontiers in Immunology**, Switzerland, v. 13, e835104, 2022.

SHI, Yufang; WANG, Ying; SHAO, Changshun; HUANG, Jianan; GAN, Jianhe; HUANG, Xiaoping; BUCCI, Enrico *et al.* COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. **Cell Death & Differentiation**, United Kingdom, v. 27, n. 5, p. 1451-1454, 2020.

SILVA, Rafael de Freitas; PITZURRA, Raffaella. What are the factors influencing the COVID-19 outbreak in Latin America? **Travel Medicine and Infectious Disease**, United Kingdom, v. 35, e101667, 2020.

SILVAGNO, Francesca; VERNONE, Annamaria; PESCARMONA, Gian P. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. **Antioxidants**, Basel, v. 9, n. 7, p. 624, 2020.

SUHAIL, Shanzay; ZAJAC, Jonathan; FOSSUM, Carl; LOWATER, Harrison; MCCRACKEN, Cailin; SEVERSON, Nathaniel *et al.* Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: a review. **The Protein Journal**, Netherlands, v. 39, n. 6, p. 644-656, 26 out. 2020.

VARDAKAS, Periklis; SKAPERDA, Zoi; TEKOS, Fotios; KOURETAS, Demetrios. ROS and COVID. **Antioxidants**, Basel, v. 11, n. 2, e339, 2022.

VIJAYALAKSHMI, B.; SRINIVASAN, Anand; NAZLI, Lubna; ANSARI, Abdul. Performance and perception of the first year medical students about the team based learning in Anatomy. **Journal of Contemporary Medical Education**, United States, v. 4, n. 3, p. 120, 2016.

VOSKRESENSKA, Natalja; VOICEHOVSKA, Julija; BABIKOV, Sergejs; VOICEHOVSKIS, Vladimirs; LEJNIEKS, Aivars; SKESTERS, Andrejs; SILOVA, Alise. Glutathione level in community-acquired pneumonia patients. **Airway Cell Biology And Immunopathology**, v. 50, PA988, 2017.

WANG, Dawei; HU, Bo; HU, Chang; ZHU, Fangfang; LIU, Xing; ZHANG, Jing; WANG, Binbin *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, United States, v. 323, n. 11, e1061, 2020.

WANG, Daniel; LUCCA-SILVEIRA, Marcos. Escolhas Dramáticas em Contextos Trágicos: alocação de vagas em UTI durante a crise da COVID-19. **Instituto de Pesquisa para públicas de saúde**, n. 5, 2020.

WOOD, D. A.; ALEEM, A.; DAVIS, D. Providing Access To Monoclonal Antibody Treatment Of Coronavirus (COVID-19) Patients In Rural And Underserved Areas. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

YANG, Xiaobo; YU, Yuan; XU, Jiqian; SHU, Huaqing; XIA, Jia'An; LIU, Hong; WU, Yongran *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2

pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

YOSHIKAWA, T Toshikazu; NAITO, Yuji. What Is Oxidative Stress? **JMAJ**, v. 45, n. 7, p. 271-276, 2002.

YUKI, Koichi; FUJIOGI, Miho; KOUTSOGIANNAKI, Sophia. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, Orlando, v. 215, e108427, jun. 2020.

ZENG, Furong; HUANG, Yuzhao; GUO, Ying; YIN, Mingzhu; CHEN, Xiang; XIAO, Liang; DENG, Guangtong. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, Amsterdam, v. 96, p. 467-474, 2020.

ZHOU, Fei; YU, Ting; DU, Ronghui; FAN, Guohui; LIU, Ying; LIU, Zhibo *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

## 5. EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS LEVEL: REACTIVE OXYGEN SPECIES REDUCED GLUTATHIONE ACTIVITY AND D-DIMMER IN PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO COVID-19

Claudionei Roessler<sup>a</sup>, Auricélia Xavier de Oliveira Portella<sup>b</sup>, Paulo Cezar Nunes Fortes<sup>c</sup>, Leia Carolina Lúcio<sup>d</sup>, Dalila Benvegnú Mota<sup>e</sup>, Lirane Elize Defante Ferreto<sup>f</sup>

<sup>a</sup>*Postgraduate Program in Applied Health Sciences, State University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0002-6594-0963>*

<sup>b</sup> *State Health Office, Hospital Regional Walter Alberto Pecoits (HRS), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0001-5038-2471>*

<sup>c</sup>*Health Sciences Center, State University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0001-8331-2410>*

<sup>d</sup> *Postgraduate Program in Applied Health Sciences, State University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0002-8094-4188>*

<sup>e</sup> *Postgraduate Program in Applied Health Sciences, State University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0002-3419-9674>*

<sup>f</sup>*Postgraduate Program in Applied Health Sciences, State University of Western Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Brazil. <https://orcid.org/0000-0002-0757-3659>*

Corresponding Author:

Professor Lirane E.D, Ferreto PhD

Director of the Public Health Research Group, Postgraduate Program in Applied Health Sciences, State University of Western Paraná.

Rodovia Vítório Traiano, Km 2, Bairro Água Branca, Paraná -PR

CEP: 85.601-970

Tel: +55-4635200715

Email: lferreto@gmail.com

Word count: 3.948

## **Abstract**

Although the COVID-19 pandemic is showing signs of slowing down, there is still a lack of understanding regarding the progression of the disease. There are indications that oxidative stress from excess reactive oxygen species (ROS) and/or reduced antioxidant defense systems may be crucial in the clinical outcome. The increase in D-dimer at the time of hospital admission may also show greater chances of evolution to a severe or critical form. Accordingly, the objective of the present study was to evaluate at the time of admission of patients with COVID-19 the ROS levels of the non-enzymatic antioxidant reduced glutathione (GSH), D-dimer activity and its association with the outcome of mortality. The present cross-sectional study obtained data collection from medical records between March 2020 to December 2021 of 170 patients hospitalized in a referral hospital unit. The patients were allocated into two groups; ward bed group (n=87), equivalent to 51% with moderate clinical condition, followed by a group hospitalized in intensive care unit (ICU) (n=83), corresponding to 49% in severe condition. The mean age was 59.4 years, with a predominance of males, representing 52.4%. The overall death rate was 43%, 30.6% in moderate and 69.4% in severe patients, and the mean time from onset of symptoms to hospitalization was 6.42 days. The results revealed that non-survivors had high D-dimer and ROS counts, stayed longer in the ICU and had worse saturation levels at the time of admission. It is concluded that elevated ROS and D-dimer may contribute to worse outcomes in critically ill patients, demonstrating potential specificity and sensitivity as predictors of poor outcome upon admission.

Keywords: SARS-CoV-2, Pandemic, Oxidative stress, Reduced glutathione, D-dimer, Reactive oxygen species.

## **1 Introduction**

The challenge in terms of containing the COVID-19 pandemic is being compounded by SARS-CoV-2 subvariants that demonstrate greater potential for transmissibility and resistance to existing vaccines and therapies [1]. These facts may be associated with adaptive mutations in the viral genome that alter the pathogenic potential of the virus [2]. Although the progression of the disease is still not fully

understood, there are strong indications that oxidative stress, caused by an increase in reactive oxygen species (ROS) and/or a reduction in the antioxidant defense system, is one of the crucial factors for the evolution of the clinical picture [3]. Thus, patients with mild symptoms of the disease have a rapid recovery, while those with moderate to severe disease signs have a high mortality and poor prognosis [4].

Patients with COVID-19 and in the severe condition have increased levels of reactive oxygen species, free radicals and often have decreased levels of glutathione, triggering a cytokine storm [5]. In addition to inducing a cytokine storm, SARS-CoV-2 triggers redox imbalance, causing lung inflammation, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ failure, resulting in patient death [6,7].

Although the progression of the disease is still not fully understood, there are strong indications that oxidative stress, caused by an increase in reactive oxygen species (ROS) and/or a reduction in the antioxidant defense system, is one of the crucial factors for the evolution of the clinical picture [3]. Oxidative stress has been observed in other inflammatory and infectious diseases, and may be the point of connection with the cytokine storm caused by COVID-19, aggravating tissue damage and inducing hypoxia and organ failure [8]. However, clinical recovery may be associated with antioxidant components through enzymatic systems that help prevent oxidative damage to cells and regulate metabolic pathways essential for homeostasis [9].

Still in this context, a host defense response is expected through the respiratory epithelial lining (GSH, beta-defensins and immunoglobulin A (IgA)), which positively regulate the innate and adaptive immune responses and help to prevent the progression of the infection to more serious stages [6]. Evidence indicates that the decrease in antioxidant levels, especially reduced glutathione (GSH), in the presence of pre-existing comorbidities, can add individual fragility and aggravate the viral infection picture [10]. These factors shift the redox homeostasis to oxidative stress, thus exacerbating lung inflammation and leading to ARDS, multiple organ failure and patient death [7].

Information on oxidative status through redox biomarkers can help to better understand the evolution of COVID-19 and provide support for clinical decision-making, avoiding the mortality outcome [8,11,12]. In this context, the need to evaluate the levels of biomarkers such as ROS, GSH, D-dimer and their association with

prognosis and mortality outcome is justified at the time of admission of patients with COVID-19.

## **2 Material and methods**

### **2.1 Study design, sample characterization and ethical procedures**

This is a quantitative, descriptive and cross-sectional study, involving 170 patients diagnosed with COVID-19, from March 2020 to December 2021, who were admitted to a reference hospital. Data were collected from electronic medical records through the Hospital and Outpatient Management System (GSUS) program of patients of both genders and aged over 18 years. As inclusion criteria, hospitalized individuals participated and had reactive results for SARS-CoV-2 through nasopharyngeal swab collection, using the gold standard test – real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). As exclusion criteria, individuals with a non-reagent or undetermined diagnosis were adopted, as well as in cases of impossibility of carrying out the collection of biological material (blood) and data from the patients' medical records.

The project was approved by the Ethics Committee in Research involving Human Beings (CEP) and by the Ethics Committee in Research (CEP), Opinion nº 4.224.011 and Certificate of Presentation for Ethical Appreciation (CAAE) nº 31837720.5.0000.0107.

### **2.2 Study design**

During hospitalization, patient data were recorded in a mixed way, using printed forms standardized by the hospital institution and electronic medical records, through the Hospital and Outpatient Management System program (GSUS).

At the time of hospitalization of patients, a sample of 9 mL of venous blood was collected via venipuncture of the forearm, by the nursing team. Part of the biological material (4 mL) was placed in a tube containing EDTA anticoagulant, which was immediately stored in an ultra-freezer (-80°C) at the Laboratory of the State University of Western Paraná (UNIOESTE) until the moment of carrying out the analyses of the oxidative status biomarkers. The rest of the blood (5 mL) was placed in a tube containing citrate anticoagulant, refrigerated and immediately delivered to an outsourced laboratory for sample processing, with plasma separation and subsequent

D-dimer analysis. This was processed at the time of patient admission by the Laboratory that serves the hospital unit.

### **2.3 Oxidative stress biomarker assays**

To determine reactive species (RS) levels, the blood sample was diluted (1:10) in Tris HCl 10 mM (pH7.4) and incubated with 10  $\mu$ l of 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCFH 1mM), at 37°C for 60 min. RS levels were determined by a method of spectrofluorometric using the DCFH-DA assay. DCHF-DA is hydrolyzed enzymatically by intracellular esterases to form non-fluorescent DCFH, which is then rapidly oxidized to form 2',7'-dichlorofluorescein (DCF) highly fluorescent in the presence of RS. The DCF fluorescence intensity is proportional to the amount of RS that formed. The emission of DCF fluorescence intensity was recorded at 520 nm (with excitation of 488 nm) and beam 1.5. RS levels were expressed in arbitrary units (AU) [12].

To measure the reduced glutathione (GSH) levels, the whole blood sample was deproteinized with 10% trichloroacetic acid after previous hemolysis with 1% Triton. Then, the supernatant was used to react with the levels of non-protein thiol groups (SH-NP) which were determined after the reaction with 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) and the color developed was measured spectrophotometrically at 412 nm, according to Ellman [13]. SH-NP levels indicate an indirect measure of GSH and results were expressed as nmol GSH/mL whole blood.

### **2.4 D-dimer**

The fluorescence immunochromatographic method was used and analyzed in the model Ichroma II apparatus, and the results expressed in ng/mL by the accredited laboratory called.

### **2.5 Statistical analysis**

The distribution of qualitative data was described by frequencies and percentages and compared between two groups into two groups according to severity classification using the chi-square test and Fisher's exact test. Quantitative data were described as mean  $\pm$  standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR),



and their normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. In case of normal distribution, the means of the quantitative data were compared in two groups by the independent t test; and in the case in which the distribution was not normal, the Mann-Whitney test was performed and for the SpO<sub>2</sub> variable, the Kruskal-Wallis test. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve were used to determine the feasibility of using oxidative status and D-dimer biomarkers as classifiers to predict death among patients. All analyses were performed at significance levels of 0.05, using SPSS version 23 (SPSS Inc., USA) and GraphPad Prism version 3 for Windows.

### 3 Results

#### 3.1 General and clinical characteristics of patients with Covid-19

Regarding data collection, the predominance of the age group of patients over 60 years old, male, hospitalizations for more than 7 days and in the year 2021 was evidenced. In total, 170 patients participated, whose main demographic characteristics are presented in Table 1. No significant differences regarding gender and age were observed between groups ( $p > 0.05$ ). Nonetheless, there was a significant difference in relation to the non-survivors group, in which admissions to the ICU sector prevailed (69.4%). As for the number of days of hospitalization, there was a predominance of hospitalizations >1 week, with 73.6%, and even patients with SpO<sub>2</sub> <88 at the time of hospitalization represented 31.9%.

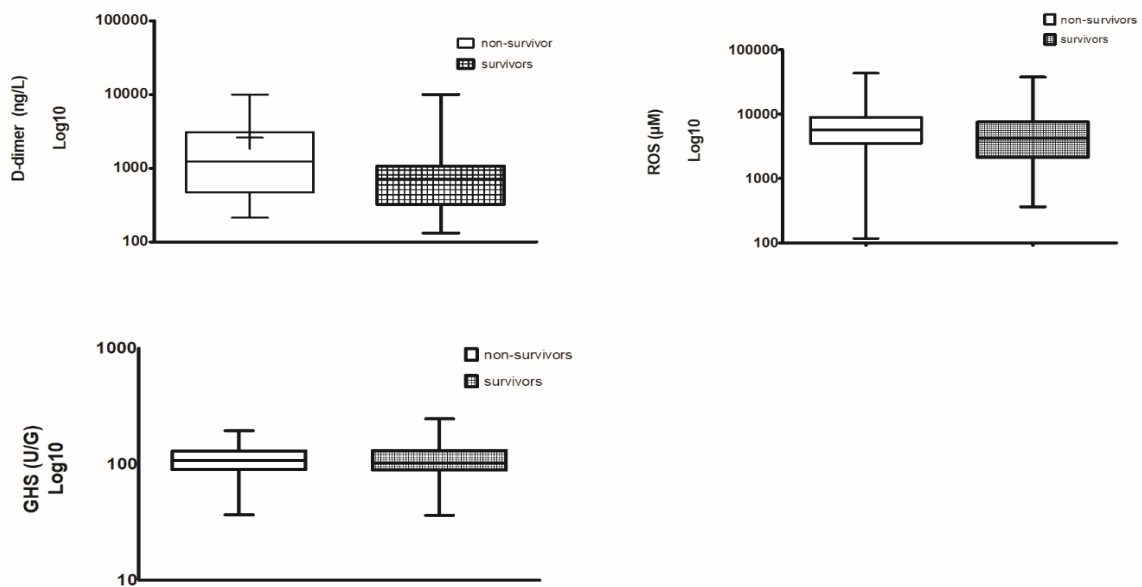
**Table 1.** General characteristics of the total sample and stratified by non-survivors and survivors

	Total (n = 170) n (%)	Non-survivors (n = 72) n (%)	Survivors (n = 98) n (%)	P-value
<b>Gender</b>				0.148
Male	87 (51.2%)	42 (58.3%)	45 (45.9%)	
Female	83 (48.8%)	30(41.7%)	53(54.1%)	
<b>Age</b>				0.359
18-59 years	81 (47.6%)	28 (38.9%)	53 (54,1%)	
60-94 years	89 (52.4%)	44 (61.1%)	45 (45,9%)	
<b>Hospitalization sector</b>				<0.000

Clinics	87 (51.2%)	22 (30.6%)	65 (66.3%)	
ICU	83 (48.8%)	50 (69.4%)	33 (33.7%)	
<b>Hospitalization length</b>				0.005
≤ 1 week	67 (39.4%)	19 (26.4%)	48 (49%)	
>1 week	103 (60.6%)	53 (73.6%)	50 (51%)	
<b>SpO2</b>				0.016
<88	37 (21.8%)	23 (31.9%)	14 (14.3%)	
88-90	21 (12.4%)	06 (8.3%)	15 (15.3%)	
>90	112 (65.9%)	43 (59.7%)	69 (70.4%)	

Note: ICU = intensive care unit; SAH = systemic arterial hypertension; OPD = obstructive pulmonary disease.

The results for D-dimer markers, ROS and GSH were described by means and 95% confidence intervals in the groups of non-survivors and survivors, and then presented in Figure 1. D-dimer levels were significantly higher in the non-survivors group, as well as ROS,  $p < 0.009$ ,  $p < 0.05$ , respectively. GSH, on the other hand, but without statistical significance ( $p < 0.79$ ) (Wilcoxon Signed Rank Test).



**Figure 1.** Comparison of D-dimer, ROS and GSH levels between non-survivor patients (n=72) and group of survivors (n=98) hospitalized with COVID-19.

Table 2 represents the relationship between oxidative stress biomarkers, D-dimer and the level of other parameters in all patients. The results of this table indicate

that patients hospitalized in the ICU had significantly higher mean (SD) and median (IQR) D-dimer and ROS levels.

**Table 2.** Relationship between oxidative stress and D-dimer biomarkers and other demographic characteristics of the studied population

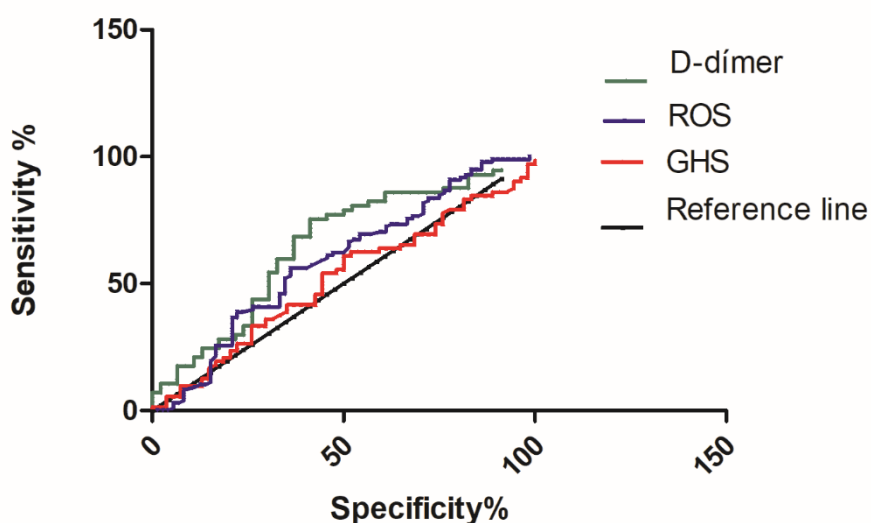
Result	N	Mean	SD	Median	IQR	P-value
<b>D-dimer (ng/mL)</b>						
<b>Gender</b>						0.712
Male	50	1,644.75	2,228.16	913.44	1,315.43	
Female	53	2,383.14	3,263.02	790	1,865.43	
<b>Age</b>						0.113
19-59 years	52	1,631.61	2,421.98	650	1,149.04	
60-86 years	51	2,425.49	3,148.21	960.52	1,857.18	
<b>Hospitalization sector</b>						0.024
Clinics	53	1,424.14	2,223.50	731.07	955.70	
ICU	50	2,661.29	3,240.53	1,058.60	3,205.31	
<b>Hospitalization length</b>						0.851
≤ 1 week	35	1,889.07	2,583.43	903,00	1.374,24	
>1 week	68	2,094.51	2,949.98	890,08	1.732,91	
<b>SpO2</b>						0.502
<88	23	1,446.81	2,020.73	731.07	1,293.89	
88-90	12	2,714.29	3,598.05	1,073.61	3,368.30	
>90	68	2,098.47	2,903.83	912.91	1,720.32	
<b>GSH (mL)</b>						
<b>Gender</b>						0.238
Male	68	110.63	30.47	107.61	41.64	
Female	58	106.33	41.50	98.12	38.86	
<b>Age</b>						0.126
19-59 years	63	114.30	38.30	110.68	46.41	
60-86 years	63	102.99	32.62	96.87	33.26	
<b>Hospitalization sector</b>						0.511
Clinics	61	109.34	32.99	104.37	41.30	
ICU	65	108.00	38.64	104.96	37.83	
<b>Hospitalization length</b>						0.741
≤ 1 week	49	107.94	30.45	104.37	40.85	
>1 week	77	109.10	39.13	104.96	39.96	
<b>SpO2</b>						0.882
<88	26	105.46	29.09	114.69	35.97	
88-90	16	113.90	39.86	106.20	42.10	

>90	84	108.64	37.26	98.30	43.26	
<b>ROS (UA)</b>						
<b>Gender</b>						0.403
Male	87	6,402.19	7,006.70	5,081.00	5,089.00	
Female	83	6,579.48	5,828.76	5,247.00	5,751.00	
<b>Idade</b>						0.685
19-59 years	81	6,355.43	6,753.37	4,585.00	5,316.00	
60-86 years	89	6,610.08	6,177.23	5,247.00	5,812.00	
<b>Hospitalization sector</b>						0.038
Clinics	87	5,882.49	6,444.25	4,254.00	4,964.00	
ICU	83	7,124.22	6,413.00	5,412.00	5,544.00	
<b>Hospitalization length</b>						0.285
≤ 1 week	67	5.459,52	4.025,27	4.419,00	4.303,00	
>1 week	103	7.158,25	7.555,54	5.412,00	6.330,00	
<b>SpO2</b>						0.240
<88	37	8,743.16	9,963.54	5,867.00	7,136.50	
88-90	12	4,650.80	3,283.92	4,171.00	5,667.00	
>90	112	6,088.60	5,149.05	4,854.00	5,180.75	

Whitney Test

Wilcoxon Test

In Figure 2, the analysis of the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve showed that D-dimer and ROS have potential specificity and sensitivity to distinguish between living and dead patients. D-dimer: 75.44% sensitivity and 58.70% specificity ( $p < 0.009$ , cutoff value of 1059  $\mu\text{g/L}$ ); GSH: 61.11% sensitivity and 50% specificity ( $p: 0.79$ ); ROS: 56.12% sensitivity and 63.89% specificity ( $p: 0.05$ , cutoff value of 4,647  $\text{AU}\mu\text{M}$ ), by Younden Index (J) [15].



**Figure 2.** Analysis through the ROC curve (Receiver Operating Characteristic) demonstrating the sensitivity and specificity of D-dimer, GSH and ROS between survivors and non-survivors

#### 4 Discussion

It was shown that, upon hospital admission, tests such as elevated ROS and D-dimer are associated with an increased risk of needing to be hospitalized in the ICU. The same biomarkers showed potential specificity and sensitivity as predictors of poor outcome upon admission. The unregulated production of ROS generates oxidative stress and contributes to the pathophysiology of several diseases. [16]. Similar results were evidenced in a study carried out with 15 patients with COVID-19 hospitalized in the ICU, 12 patients with sepsis and non-COVID-19 and 18 healthy volunteers, in which the production of ROS was markedly elevated and with median values 09 times higher than in healthy controls and showed an increase in mechanically ventilated and ICU admissions [17].

ROS are signaling molecules that regulate a wide variety of physiological functions. They are part of the mechanisms that lead to the elimination of virus-infected cells and the recovery of the patient [18]. ROS are generated endogenously especially through the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH) complex [10]. Nonetheless, the increase in ROS may be associated with an imbalance in redox homeostasis, significantly contributing to the worsening of COVID-19 and with varying symptoms from mild to critical [10,19,20].

It was also observed that critically ill patients hospitalized the ICU had significantly higher values for D-dimer markers. Nonetheless, changes in relation to D-dimer can be predictors of severity and reflect in poor prognosis, mainly associated with thrombotic events [21]. A prospective cohort study demonstrated a 10% increase in mortality risk for every 10% increase in interleukin (IL)-6 or D-dimer levels [19].

In recent years, some biomarkers of inflammation and systemic coagulation have become available in the main analyzers of laboratory tests and can help in terms of tracking and detecting the severity of the disease [22]. It was found that there were high D-dimer levels in critically ill patients, just as the Chinese retrospective study showed that D-dimer levels showed higher values at the time of hospital admission in those patients who evolved to a severe or critical illness and required intensive treatment [23]. During the pandemic, other markers indicating the severity of COVID-19 deserve to be highlighted: procalcitonin, serum ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and IL-6. Measuring inflammatory markers can help in terms of monitoring and evaluating severity and prognosis [24].

GSH is the most abundant non-enzymatic antioxidant found in airway epithelial lining fluid and acts as a vital intra and extracellular antioxidant, protecting against oxidative/nitrosative stress and interceding in pro-inflammatory processes in the lungs [8,25]. However, this study did not show relevance of values between gender, hospitalization sector and days before hospitalization. There was a slight discharge only in relation to hospitalized aged between 18 and 59 years. Scientific evidence indicates that the increase in bodily GSH could also contribute to reducing the number of critically ill patients, while low levels of GSH could contribute to increasing the clinical severity of patients affected by SARS-COV-2 due to the increase of free radicals (ROS) [26,27].

It was observed a mean age of 59.4 years, a predominance of males in 52.4%, a frequency of death of 43% and a mean time of 6.42 days from the onset of symptoms to hospitalization. Viral infection stimulates the generation of elevated levels of ROS that disrupt redox homeostasis and elicit oxidative stress and inflammation, biological responses closely related to disease aggravation [27]. A study carried out with 710 patients in China with SARS-CoV-2 pneumonia found 52 patients in critical condition. Of these, 32 (61.5%) died at 28 days, and the median duration from ICU admission to death was 7 days for non-survivors. Compared to survivors, non-survivors were older, with a mean age of 64.6 years [28].

Biomarkers may collaborate in terms of detecting and monitoring parameters linked to oxidative stress in SARS-CoV-2 infected patients. It was sought to find evidence correlating ROS, but further investigations and future studies are of extreme relevance. It is concluded that elevated ROS and D-dimer may contribute to worse outcomes in critically ill patients, demonstrating potential specificity and sensitivity as predictors of poor outcome upon admission.

### **Study limitations**

Our results should not be extrapolated to the general population, because the patients who entered this hospital unit were probably admitted at different stages of the disease, and it is not possible to establish a causal relationship due to the study design.

### **Authorship contribution**

All authors contributed equally to the writing and preparation of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

### **Declaration of competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

### **References**

1. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021;11(7):993. <https://doi.org/10.3390/biom11070993>
2. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 34033342
3. Tsermpini EE, Glamočlija U, Ulucan-Karnak F, et al. Molecular mechanisms related to responses to oxidative stress and antioxidative therapies in COVID-19: a systematic

review. Antioxidants (Basel). 2022;11(8):1609. <https://doi.org/10.3390/antiox11081609>

4. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2188-92. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>

5. Di Marco F, Foti G, Corsico AG. Where are we with the use of N-acetylcysteine as a preventive and adjuvant treatment for COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022; 26( 2): 715-21. Doi: 10.26355/eurrev\_202201\_27898

6. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, Yeh C, Singh M, Guilford F, Ting YS, Venketaraman V. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):914. <https://doi.org/10.3390/antiox9100914>

7. Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infect Dis.* 2020;6(7):1558-62. Doi: [10.1021/acsinfecdis.0c00288](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00288)

8. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses.* 2020;143:110102. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102>

9. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009;30(1-2):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.006>

10. Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):624. <https://doi.org/10.3390/antiox9070624>

11. Gadotti AC, Lipinski AL, Vasconcellos FT, et al. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the



disease. Free Radic Biol Med. 2021;165:184-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044>

12. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. ArchMed Res. 2020;51(5):384-7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>

13. Loetchutinat C, Kothan S, Dechsupa S, et al. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2',7'-dichlorofluorescein diacetate assay. Radiat Phys Chem. 2005;72(2-3):323-31. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2004.06.011>

14. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959; 82(1): 70–7. Doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6

15. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3(1):32-5. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1%3C32::aid-cncr2820030106%3E3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1%3C32::aid-cncr2820030106%3E3.0.co;2-3)

16. Almeida, JO, Oliveira VRT, Avelar JLD, et al. COVID-19: Physiopathology and Targets for Therapeutic Intervention. Rev Virtual Quim. 2020;12(6):1464–97. Doi: 10.21577/1984-6835.20200115

17. Veenith T, Martin H, Le Breuille M, et al. High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. Sci Rep. 2022;12:10484.

18. Wieczfinska J, Kleniewska P, Pawliczak R. Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. Oxid MednCellLongev. 2022;2022:5589089. <https://doi.org/10.1155/2022/5589089>

19. Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. Cytokine Growth Factor Rev. 2022;63:44-57. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.001>

20. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
21. Rocha ME, Chagas VM, Carvalho LG, et al. D-dímero elevado em pacientes com covid-19: relato de uma seguimento clínico e laboratorial em 6 casos confirmados [Elevated D-dimer in patients with covid-19: report of a clinical and laboratory follow-up in 6 confirmed cases]. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:528-9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.892>
22. Bruno LC, Soares JAH, Lelis ESDS, et al. Dímero-d como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus: revisão sistemática da literatura [D-Dimer as an important marker To stratify the severity of infection by the new coronavirus: systematic literature review]. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42:530–1. Doi:[10.1016/j.htct.2020.10.895](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.895)
23. Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente [COVID-19 and the hematology laboratory: a recent literature review]. *Rev bras anal clin.* 2020;52(2). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200003>
24. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467–74. Doi:[10.1016/j.ijid.2020.05.055](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055)
25. Voskresenska N, Voicehovska J, Babikovs S, et al. Glutathione level in community-acquired pneumonia patients. *Eur J Respir.* 2017;50:PA988. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.pa988>
26. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101063. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>
27. Vardakas P, Skaperda Z, Tekos F, Kouretas D. ROS and COVID. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):339. <https://doi.org/10.3390/antiox11020339>

28. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

## 6. CARACTERÍSTICAS NA ADMISSÃO DE PACIENTES COM COVID-19 E FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE CLÍNICA

### CHARACTERISTICS IN THE ADMISSION OF PATIENTS WITH COVID-19 AND FACTORS ASSOCIATED WITH CLINICAL SEVERITY

#### Resumo

**Introdução:** o vírus SARS-CoV-2 ainda mantém heterogeneidade em relação à sintomatologia e evolução clínica. **Objetivo:** descrever as características da admissão de pacientes com COVID-19 em um hospital público, associando com a gravidade clínica. **Método:** estudo transversal com 170 pacientes internados por COVID-19, no período de março de 2020 a dezembro de 2021. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 59,12 anos, com predominância do sexo masculino (51,2%). A taxa geral de óbito dos pacientes foi de 42,4% (n=72), 60,2% (n=50/83) foram considerados graves e 25,3% (n=22/87) foram internamentos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Alterações cardiovasculares e infecciosas foram associadas aos pacientes classificados como graves (p<0.05). Na análise multivariada, pacientes com SRAG apresentaram 407%, mais chance de apresentar maior gravidade. A cada unidade de aumento da bilirrubina indireta e ureia no momento da admissão ocorreu um aumento de 274% e 2% de chance de internamento em estado grave, respectivamente. **Conclusão:** pacientes com quadro grave de COVID-19 admitidos na UTI apresentaram considerável mortalidade e morbidade e alta incidência de SRAG, o que pode ter colaborado para o desfecho de óbito.

Palavras-chave: COVID-19; Perfil Epidemiológico; Gravidade da Doença.

#### Abstract

**Introduction:** the SARS-CoV-2 virus still maintains heterogeneity in terms of symptomatology and clinical evolution. **Objective:** to describe the admission characteristics of patients with COVID-19 in a public hospital, associating it with clinical severity. **Method:** cross-sectional study involving 170 patients hospitalized for COVID-19, from March 2020 to December 2021, divided into two groups according to the

severity of the disease: moderate group (n=87), corresponding to 51%, and severe group (n=83), corresponding to 49%. Results: the mean age was 59.12 years and there was a predominance of males (51.2%). The general death rate of the patients studied was 42.4% (n=72), with 60.2% (n=50/83) being considered severe and 25.3% (n=22/87) being hospitalized due to SARS. Cardiovascular and infectious changes were associated with patients classified as severe ( $p<0.05$ ). In the multivariate analysis, patients with SARS were 407% more likely to be more severe. For each unit of increase in indirect bilirubin and urea at the time of admission, there was a 274% and 2% increase in the chance of hospitalization in serious condition, respectively. Conclusion: patients with severe COVID-19 admitted to the ICU had considerable mortality and morbidity and a high incidence of SARS, which may have contributed to the death outcome.

**Keywords:** COVID-19; Epidemiological Profile; Disease Severity.

## INTRODUÇÃO

Hoje está claro que os múltiplos efeitos causados pela COVID-19 no Brasil não serão de curta duração, inclusive os efeitos socioeconômicos que também deverão se estender pelos próximos anos<sup>1</sup>. Apesar da imunização em massa ter auxiliado na redução e contenção do número de casos e de mortes pela COVID-19 no Brasil, dados divulgados pelo Ministério da Saúde (MS) apontam que a taxa de letalidade está em 1,9%, sendo assim as vacinas ainda não são capazes de prevenir totalmente a transmissão e a infecção por SARS-CoV-2<sup>2</sup>. O surgimento de múltiplas subvariantes de SARS-CoV-2, inclusive com maior virulência e capacidade de fuga imune, é uma infeliz virada no curso atual da pandemia. Tal fato parece estar ligado ao maior potencial de transmissibilidade, resistência às vacinas e terapias existentes<sup>3-4</sup>. É preciso manter a cautela, especialmente por estarmos vivendo em um cenário de incertezas, haja vista que essas novas variantes se propagam rapidamente e causam novas ondas da doença, podendo uma parcela evoluir para casos moderados e graves<sup>5</sup>.

O vírus SARS-CoV-2 desencadeia uma infecção viral aguda, afetando o trato respiratório e diferentes sistemas orgânicos<sup>6</sup>. E, apesar da evolução clínica da COVID-19 estar sinalizando menor potencial de gravidade, há ainda manifestações clínicas

variando desde indivíduos assintomáticos até a presença de insuficiência respiratória grave, levando a óbito<sup>7</sup>. Os casos graves caracterizam-se com síndrome gripal associada à dispneia intensa, desconforto respiratório com pressão persistente no tórax, mantendo a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) inferior a 95% em ar ambiente e cianose nas extremidades, em lábios e rosto<sup>2,8</sup>. Por fim, a internação associada à pneumonia por SARS-CoV-2 requer recursos de cuidados intensivos hospitalares<sup>9</sup>.

Evidências apontam que a elevação dos resultados de exames laboratoriais pode prever a gravidade e a mortalidade da doença<sup>14</sup>. Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação e de coagulação sistêmica auxiliam no rastreamento e detecção da gravidade da COVID-19<sup>15</sup>. Desse modo, determinar as características envolvendo resultados clínicos laboratoriais, manifestações clínicas, estágio da doença em pacientes com COVID-19, evolução clínica nos hospitalizados, são de extrema importância para apoiar a melhor tomada de decisão. Sendo assim, o objetivo do estudo foi descrever as características clínicas e laboratoriais, na admissão dos pacientes com COVID-19 e seus resultados clínicos em um hospital público brasileiro, associando a gravidade clínica.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Caracterização da amostra e procedimentos éticos**

Trata-se de um estudo, transversal, descritivo e quantitativo com 170 pacientes internados com diagnóstico reagente pela COVID-19, no período de março de 2020 a dezembro de 2021. Coletaram-se dados de prontuários eletrônicos por meio do programa Sistema de Gestão Hospitalar e Ambulatorial (GSUS) de pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos. Foram incluídos pacientes que tiveram resultado reagente para SARS-CoV-2 por meio de coleta de *swab* nasofaríngeo, por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RTq-PCR). Já os excluídos foram os pacientes com diagnóstico não reagente ou indeterminado, bem como nos casos de impossibilidade de realização de coleta de material biológico (sangue) e dados de prontuário dos pacientes.

Coletaram-se dados referentes à idade, sexo, sintomas, comorbidades, tempo de internação, dias de falta de ar antes da internação, uso de ventilação mecânica/intubação, exames clínicos, alta hospitalar ou óbito e gravidade, sendo que todos os dados foram referentes ao momento da internação dos pacientes. Usando

os dados dos exames laboratoriais coletados no momento da admissão do paciente, foram extraídas as informações sobre a contagem de leucócitos, ureia, creatinina, Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP), D-dímero e nível de proteína C reativa (PCR). Todas as amostras de exames foram processadas por um laboratório credenciado pela instituição hospitalar.

O projeto recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo Seres Humanos e do CEP, Parecer nº 4.224.011 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 31837720.5.0000.0107.

### **Análise estatística**

Os dados foram tabulados e analisados no *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 24.0. As variáveis contínuas tiveram a distribuição normal verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ) e assim como as demais foram categorizadas. Determinaram-se as frequências absolutas e relativas para cada comorbidade. O teste Qui-quadrado ( $X^2$ ), com correção de continuidade de Yates e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparações entre variáveis categóricas independentes e os desfechos de severidade da doença.

As variáveis independentes que apresentarem significância menor que 0,20 ( $p < 0,20$ ) nas análises bivariadas foram incluídas no modelo multivariado de regressão logística, método stepwise. Os resultados compreenderam as razões de chances ou Odds Ratios (OR), com erros standardizados robustos e intervalos de confiança de 95%, considerando  $p > 0,05$  para escolha do melhor modelo.

## **RESULTADOS**

Dos 170 pacientes internados com COVID-19, 89 (51,2%) eram do sexo masculino, em 161(94,7%) foi realizado o exame de imagem tomografia, 88 (51,8%) necessitaram de ventilação mecânica nas primeiras 24 horas da admissão, 91 (53,5%) precisaram de intubação orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica invasiva, 145 (85,3%) utilizaram antibióticos, 96 (56,5%) usaram sonda nasogástrica ou nasoenteral, 97 (57,1%) necessitaram do uso de cateter venoso central e em 125 (73,5%) foi usada a posição PRONA. A taxa geral de óbito dos pacientes estudados

foi de 42,4% (n=72), sendo de 60,2% (n=50/83) vs. 25,3% (n=22/87) entre pacientes graves vs. moderados (p:<0.000), segundo a severidade da doença.

Dentre as principais comorbidades presentes entre os pacientes internados com COVID-19, destacam-se hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, infecciosas, diabetes mellitus e doenças renais. Os internamentos por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e as alterações cardiovasculares e infecciosas foram associadas aos pacientes classificados como graves (p<0.05), conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1.** Comparação dos pacientes admitidos com COVID-19 de acordo com a severidade da doença, segundo as intercorrências e as comorbidades identificadas no internamento (n = 170), Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2021

Variáveis	Moderada (n = 87)		Grave (n = 83)		p value
	N	%	N	%	
<b>Diabetes Mellitus (DM)</b>					1.000
Presença	20	23	19	22,9	
Ausência	67	77	64	22,9	
<b>Hipertensão arterial sistêmica (HAS)</b>					0,297
Presença	53	60,9	43	51,8	
Ausência	34	39,1	40	48,2	
<b>Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)</b>					0.096
Presença	8	9,2	16	19,3	
Ausência	79	90,8	67	80,7	
<b>Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)*</b>					<0.000
Presença	24	27,6	59	71,1	
Ausência	63	72,4	24	28,9	
<b>Derrame Pleural</b>					0.059*
Presença	4	4,3	11	13,3	
Ausência	83	95,4	72	86,7	
<b>Cardiovasculares</b>					0.023
Presença	16	18,4	29	34,9	
Ausência	71	81,6	54	65,1	
<b>Arritmias</b>					0.164
Presença	10	11,5	17	20,5	
Ausência	77	88,5	66	79,5	
<b>Renais</b>					0.370
Presença	17	19,5	22	26,5	
Ausência	70	80,5	61	73,5	
<b>Infecciosas</b>					<0.000
Presença	13	14,9	34	41	



Ausência 74 85,1 49 59

\*Teste exato de Fischer.

Teste qui-quadrado

Na análise multivariada, os pacientes com SRAG apresentaram mais chance (407%) de apresentar maior gravidade (Tabela 2).

**Tabela 2.** Modelos bruto e ajustado dos fatores associados à presença ao desfecho da severidade, segundo a presença de comorbidades, Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2021

Variáveis	OR <sub>bruto</sub> * (IC <sup>†</sup> 95%)	P	OR <sub>ajustado</sub> † (IC95%)	p
<b>Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)*</b>		0,064		
Ausência	1			
Presença	2,35 (0,95 – 5,85)		-----	
<b>Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)*</b>		<0,000		<0,000
Ausência	1		1	
Presença	6,45 (3,30 – 12,58)		5,07 (2,27 – 11,320)	
<b>Derrame pleural</b>		0,057		
Ausência	1			
Presença	3,17 (0,96 – 10,39)		-----	
<b>Cardiovasculares</b>		0,016		
Ausência	1			
Presença	2,38 (1,17 - 4,82)		-----	
<b>Arritmias</b>		0,113		
Ausência	1			
Presença	1,98 (0,85 – 4,62)		-----	
<b>Infeciosas</b>		<0,000		
Ausência	1			
Presença	3,95 (1,89 – 8,22)		-----	

OR<sub>bruto</sub>: Odds ratio bruto

OR<sub>ajustado</sub>: Odds ratio ajustado

IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Na Tabela 3, apresentam-se as características clínicas e laboratoriais da admissão de pacientes com COVID-19.

**Tabela 3.** Características gerais e laboratoriais no momento da admissão dos pacientes com COVID-19 (n = 170), Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2021

Variáveis	Média	$\sigma^2$	M <sub>d</sub>	IQ
Idade (anos)	59.12	16.09	61	25
Dias antes da internação em que sentiu falta de ar	9.57	4,34	10	6
Dias de hospitalização até o desfecho	13.28	12.62	9	12.25
Índice de Massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	28.63	6.08	28.10	8.29
Saturação de Oxigênio (SpO <sup>2</sup> )	89.41	6,59	92	6

Hemoglobina (g/dL)	12.35	1.67	12.45	2,72
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	11.926	4.226	11.400	5850
Neutrófilos (mm <sup>3</sup> )	8737	4350	9169	4400
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0.26	0.22	0.20	0.28
Bilirrubina direta (mg/dL.)	0.41	0.44	0.28	0.22
Ureia (mg/dL)	76.24	55.33	57.48	80.13
Creatinina (mg/dL)	1.77	1.48	1.19	0.81
D-dímero (ng/mL)	2056	2725	980	1638
BNP (pg/mL)	5246	9654	522	4210

N: número de pacientes;  $\sigma^2$ : Desvio-padrão; Md: Mediana; IQ: Interquartil

Já na análise bivariada, descrita na Tabela 4, observa-se que os pacientes internados em estado grave apresentaram maiores frequências de dias de internação até o desfecho, valores elevados de bilirrubina indireta e D-dímero de modo significativo. No entanto, o índice de massa corporal, valores de bilirrubina direta e BNP também foram mais elevados em pacientes classificados com estado grave, embora não sendo significativos.

**Tabela 4.** Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais no momento da internação, segundo a gravidade clínica dos pacientes com COVID-19 (n = 170), Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2021

Variáveis		Média	$\sigma^2$	M <sub>d</sub>	IQ	p-valor
	Severidade					
<b>Idade</b>						0.727*
	Moderada	58.23	16.44	57	26	
	Grave	57.22	16.17	59.50	23	
<b>Dias antes da internação em que sentiu falta de ar</b>						0.777*
	Moderada	8.79	3.99	8	5	
	Grave	10	4.52	10	6	
<b>Dias de hospitalização até o desfecho</b>						<0.000
	Moderada	12.88	12.99	8	12.50	
	Grave	16.67	13.93	13.50	13.25	
<b>Índice de Massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>						0.867*
	Moderada	26.86	5.92	26	8.05	
	Grave	29.85	5.92	30	7.68	
<b>Saturação de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>)</b>						0.494
	Moderada	90.19	5.73	92	7	
	Grave	89.95	7.47	92	5	
<b>Bilirrubina indireta (mg/dL)</b>						0.010
	Moderada	0.14	0.10	0.12	0.15	
	Grave	0.33	0.24	0.26	0.35	
<b>Bilirrubina direta (mg/dL.)</b>						0.303
	Moderada	0.27	0.15	0.25	0.19	

<b>Ureia (mg/dL)</b>	Grave	0.49	0.53	0.29	0.31	0.055
	Moderada	66.29	40.99	52.53	64.21	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	Grave	81.55	61.65	69.35	84.47	0.164
	Moderada	1.82	1.55	1.16	1.08	
<b>D-dímero (ng/mL)</b>	Grave	1.75	1.47	1.20	0.95	0.024
	Moderada	1063.08	693.71	911.46	1282.65	
<b>Peptídeo Natriurético do Tipo B (pg/mL)</b>	Grave	2585.94	3231	1042.79	2599.10	0.454
	Moderada	5107	10081	418.78	2020.62	
	Grave	5321.01	9594.77	559.39	4636.43	

\* Teste T;

Teste U de Mann Whitney;

No modelo final, a cada unidade de aumento da bilirrubina indireta e da ureia no momento da admissão ocorreu um aumento de mais de 274% e de 2% na chance de o paciente internar em estado grave, respectivamente (Tabela 5).

**Tabela 5.** Modelos bruto e ajustado dos fatores associados à severidade dos pacientes admitidos com COVID-19, segundo características e exames laboratoriais, Francisco Beltrão, PR, Brasil, 2021

Variáveis	OR <sub>bruto</sub> * (IC <sup>+</sup> 95%)	P	OR <sub>ajustado</sub> <sup>+</sup> (IC95%)	p
Dias de hospitalização até o desfecho	1.04 (1.01 – 1.07)	<b>0.007</b>	-----	
Bilirrubina indireta (mg/dL)	3.24 (0.70 – 14.90)	0.130	3.74 (3,59 – 38.923)	0.012
Ureia (mg/dL)	1.00 (0.99 – 1.01)	0.070	1.02 (1.00 – 1.05)	0.042
Creatinina (mg/dL)	0.98 (0.92 – 1.04)	0.514	-----	
D-dímero (ng/mL)	1.00 (1.00 – 1.00)	<b>0.034</b>	-----	

OR<sub>bruto</sub>: Odds ratio bruto

OR<sub>ajustado</sub>: Odds ratio ajustado

IC95%: Intervalo de Confiança 95%

## DISCUSSÃO

Dentre as intercorrências prevalentes em nossa coorte, a SRAG apresentou-se mais prevalente e indicando maior chance de apresentar maior gravidade. Os casos de SRAG são definidos por indivíduos que atendam, simultaneamente, a quatro critérios: apresentar (I) febre, mesmo que autorreferida; (II) tosse ou dor de garganta; (III) dispneia ou saturação de O<sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório; e (IV) que tenham sido hospitalizados ou evoluído a óbito independentemente de hospitalização prévia<sup>16</sup>. Há uma tendência de que um percentual de pacientes com COVID-19 evolua para

uma forma grave da doença após sete dias do início dos sintomas, inclusive com SRAG e falência de múltiplos órgãos<sup>17</sup>. Ainda, um estudo realizado com 287 egípcios recuperados da COVID-19 identificou que 80,2% apresentaram a forma leve, 14,9% a forma moderada e 4,9% a forma grave e necessitaram de internação em UTI<sup>18</sup>. Outro estudo chinês com 52 pacientes em estado crítico comparou os sobreviventes e não sobreviventes, demonstrando que os mais velhos, com média de 64,6 anos, eram mais propensos a desenvolver SRAG e receber ventilação mecânica de forma invasiva ou não invasiva<sup>9</sup>. Além disso, as alterações cardiovasculares, infecciosas e SRAG foram associadas aos pacientes classificados como graves ( $p < 0.05$ ).

Neste estudo, as principais comorbidades e intercorrências destacadas entre os pacientes internados com COVID-19 foram HAS, DM, SRAG, alterações cardiovasculares, renais e infecciosas. Além do mais, mostrou-se a predominância do sexo masculino (51,2%) e observou-se uma taxa de mortalidade hospitalar de 42,4 % no geral, destacando uma alta taxa de desfecho desfavorável em pacientes em estado grave. A exemplo disso, a idade avançada, o sexo masculino e a presença de comorbidades são fatores de risco significativo para mortalidade<sup>19</sup>. As mulheres são menos propensas do que os homens a ter SRAG ou resultado fatal após a infecção por SARS-CoV-2<sup>20</sup>.

Um estudo brasileiro com as primeiras 250.000 internações por COVID-19 apontou a predominância do sexo masculino em 56%, presença de comorbidades em 84%, mortalidade hospitalar de 38%, sendo que 59% dos pacientes estavam na UTI (forma grave) e 80% dos óbitos foram em pacientes ventilados mecanicamente<sup>21</sup>. Dessa forma, evidências apontam uma possível associação da gravidade clínica em pacientes que possuem comorbidades. Dados coletados no Brasil com 342.636 óbitos pela SRAG em pacientes com COVID-19 e notificados em 2021 até a semana epidemiológica 36 apontaram que 59,5% apresentaram pelo menos uma comorbidade, sendo as doenças cardíacas, as doenças cerebrovasculares, a HAS e a DM as mais frequentes<sup>2</sup>.

Constatou-se, ainda, que entre as complicações dos pacientes na forma grave prevaleceram as cardiovasculares, renais, SRAG, arritmias, alterações infecciosas, Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA) e derrame pleural. Já entre os pacientes moderados, evidenciou-se a maior prevalência de comorbidades como HAS e DM. Um estudo chinês com 1.590 hospitalizados por COVID-19 identificou como a comorbidade mais prevalente a hipertensão arterial (16,9%), seguida de DM (8,2%) e

ainda (8,2%) pacientes com duas ou mais comorbidades. Dessa forma, a prevalência elevada de comorbidades aumenta as chances de o paciente com a COVID-19 ser internado em UTI ou ter desfecho óbito, principalmente se a doença preexistente for hipertensão, doença cardíaca ou DM<sup>22</sup>.

Nosso modelo final, a cada unidade de aumento da bilirrubina indireta e da ureia no momento da admissão ocorreu um aumento de mais de 274% e de 2% na chance de o paciente internar em estado grave, respectivamente. Os pacientes internados em estado grave apresentaram valores elevados de bilirrubina direta e indireta, BNP, D-dímero com diferença significativa. Até 20% dos pacientes com a COVID-19 apresentam coagulação anormal, que pode ser causada por lesão miocárdica<sup>23</sup>. Estudo chinês em 171 pacientes com COVID-19 identificou que a idade mais avançada e o D-dímero superior a 1 µg/mL estão associados ao desfecho fatal<sup>24</sup>. Dados apontam um aumento de 10% para o risco de mortalidade a cada 10% de aumento nos níveis de D-dímeros<sup>25</sup>.

Para pacientes com COVID-19 e sem história de insuficiência cardíaca, um alto nível de BNP na admissão foi associado à maior mortalidade e à utilização de recursos de saúde<sup>26</sup>. Estudo afirma que o monitoramento intensivo de provas hepáticas pode ajudar na previsão do prognóstico do paciente com COVID-19<sup>27</sup>. Ainda, as alterações hepáticas mais comumente observadas foram elevações das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) e de bilirrubina, seguidas por níveis séricos reduzidos de albumina<sup>27</sup>. Durante a pandemia, outros marcadores indicando gravidade pela COVID-19 merecem destaque: procalcitonina, ferritina sérica, VHS, PCR e IL-6. Desse modo, a mensuração de marcadores inflamatórios pode ajudar a monitorar e avaliar a gravidade e o prognóstico<sup>28</sup>.

Dessa forma, os biomarcadores podem colaborar na detecção e no monitoramento de parâmetros ligados à predição da gravidade clínica em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Vale ressaltar que é comum que pacientes que tiveram um tempo maior de internamento e foram mais acometidos por quadros infecciosos, sendo submetidos a procedimentos invasivos e a uma gama maior de antibioticoterapia, corticoides e anticoagulantes, tenham mais alterações sistêmicas em múltiplos órgãos e, conseqüentemente, indicadores mensurados por meio de exames laboratoriais mais alterados.

Este estudo apresenta algumas limitações, semelhantes a outros estudos com delineamento transversal. Embora os resultados demonstrem novas hipóteses,

identificaram-se algumas associações com o desfecho da gravidade da COVID-19. Todavia, ressalta-se a importância de novas investigações para melhor elucidar as associações e, assim, fortalecer esses achados e evidências sobre essa morbidade.

Conclui-se que pacientes com os fatores de quadro grave da COVID-19 admitidos na UTI e que apresentaram considerável mortalidade e morbidade, bem como alta incidência de SRAG, podem ter colaborado para o desfecho de óbito.

## REFERÊNCIAS

1. Mattei L, Heinen VL. Impacts of the COVID-19 crisis on the Brazilian labor market. *Braz J Polit Econ.* 2020;40(4):647-68. <https://doi.org/10.1590/0101-31572020-3200>
2. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19. Brasília, DF: MS; 2020.
3. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 2021;11(7):993. <https://doi.org/10.3390/biom11070993>
4. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. Mecanismos del COVID-19 en el cuerpo humano: lo que sabemos hasta ahora. *Kompass Neumol.* 2022;4:3-20. <https://doi.org/10.1159/000521507>
5. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 34033342*
6. Bonifaz LC, Ontiveros-Padilla LA, López-Macías C. The role of T Cells in SARS-CoV-2 Infection. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(Supl 2):S312-315. DOI: 10.24875/rmimss.m20000144. PMID: 34695345.
7. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>
8. Chen JM. Novel statistics predict the COVID-19 pandemic could terminate in 2022. *J Med Virol.* 2022;94(6):2845–48. Doi: [10.1002/jmv.27661](https://doi.org/10.1002/jmv.27661)
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81. Doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
10. Corrêa TD, Midega TD, Timenetsky KT, Cordioli RL, Barbas CS, Silva M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit during the first year of the pandemic in Brazil: a single center retrospective cohort study. *Einstein (São Paulo).* 2021;19:1-10. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2021ao6739](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ao6739)
11. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU. *Chest.* 2020;159(2):524-36. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.014>

12. Niquini RP, Lana RM, Pacheco AG, Cruz OG, Coelho FC, Carvalho LM, et al. Description and comparison of demographic characteristics and comorbidities in SARI from COVID-19, SARI from influenza, and the Brazilian general population. *Cad. Saúde Pública*. 2020;36(7):e00149420. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00149420>
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
14. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–74. Doi: [10.1056/NEJMc2010419](https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419)
15. Bruno LC, Soares JAH, Lelis ESDS, Martins RM, Pinto TO, Silva IP, et al. Dímero-D como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus: revisão sistemática da literatura. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42:530–1. Doi: [10.1016/j.htct.2020.10.895](https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.895)
16. Ministério da Saúde (BR). Ficha de registro individual – casos de síndrome respiratória aguda grave hospitalizado [Internet]. Brasília, DF: MS; [2020] [citado 2023 Jan 14]. Disponível em: <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20190433/05143355-25141516-1-ficha-srag-hospital.pdf>
17. Su Y, Tu G, J M, Yu SJ, Zheng JL, Ma GG, et al. Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(4):647–79. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.007>
18. Kamal M, Omirah MA, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13746. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
19. Madahar P, Wunsch H, Jha P, Slutsky AS, Brodie D. Trends in COVID-19-related in-hospital mortality: lessons learned from nationwide samples. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):322–4. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00080-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00080-1)
20. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):339-43. Doi: [10.23812/Editorial-Conti-3](https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3)
21. Sansone NM, Valencise FE, Bredariol RF, Peixoto AO, Marson FA. Profile of coronavirus disease enlightened asthma as a protective factor against death: An epidemiology study from Brazil during the pandemic. *Front Med*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.953084>
22. Espinosa OA, Zanetti AD, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA, Battaglini PF. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2:



a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 2020;62:e43. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062043>

23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)

24. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

25. Alam MS, Czajkowsky DM. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;63:44-57. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.001>

26. Yoo J, Grewal P, Hotelling J, Papamanoli A, Cao K, Dhaliwal S, et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):4278-87. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13548>

27. Monteiro IC, Prudente AL, Carneiro JF, Gomes JM, Mariano HM, Silvério AD. Manifestações hepáticas em pacientes com covid-19: uma revisão integrativa. *Braz J Infect Dis*. 2021;25:101138. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101138>

28. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467–74. Doi:[10.1016/j.ijid.2020.05.055](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055)

## 7. ANEXOS

### Anexo I - Instrumento de coleta

COVID-19 NA OITAVA REGIONAL DE SAÚDE DO PARANÁ: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICO

Número do Questionário		Data:		Entrevistador	
Evolução	1- Óbito	2- Alta			
Identificação				OBS.: Usar 99 quando paciente não quiser responder	
Nome do paciente				Data de Nascimento	/ /
Endereço de Residência (logradouro, nº, bairro e município):				Data de Óbito/Alta	/ /
Telefone para contato				Idade:	
<b>Histórico de doenças prévias</b>					
1- Obesidade	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
2- Peso	kg		g		
3- Altura	m		cm	4- IMC	
5- Doenças cardiovasculares	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
6- Hipertensão arterial sistêmica	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
7- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
8- Doença coronariana	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
9- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
10- Doença cerebrovascular	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
11- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
12- Insuficiência cardíaca congestiva	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
13- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
14- Diabetes mellitus	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
15- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
16- Doença da tireoide	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
17- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
18- Doenças do trato respiratório	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
19- Asma	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
20- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
21- DPOC (bronquite ou enfisema pulmonar)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
22- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
23- Tuberculose	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
24- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
25- Fibrose cística	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
26- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
27- Doenças hepáticas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
28- Agudas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	29- Caso sim, especifique	
30- Crônicas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	31- Caso sim, especifique	
32- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
33- Doenças Hematológicas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	34- Caso sim, especifique	
35- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
36- Doenças auto-imunes (DAI)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
37- Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
38- Tratamento	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		

39- Artrite reumatóide	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
40- Tratamento	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
41- Outras DAI	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	42- Caso sim, especifique	
43 - Tratamento					
44 - Doenças Renais					
45- Tratamento	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
46- Outras doenças (de qualquer órgão ou sistema)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	45- Caso sim, especifique	
47- Uso regular de medicação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
<b>Imunodepressão</b>					
48- HIV	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
49- AIDS	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
50- Data do último CD4	/ /			50- Valor do último CD4	
51- Uso regular de antirretrovirais (ARV)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
52- Transplantes de órgãos	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	53 - Caso sim, especifique	
54- Data do transplante	/ /				
55- Neoplasias	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	56- Caso sim, qual(is)	
57- Em tratamento com quimioterapia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
58- Em tratamento com radioterapia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
59- Medicação imunossupressora	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
60- Uso contínuo de corticóides (Prednisona 1 mg/Kg/dia por 14 dias)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
	61- Há quanto tempo?	meses	62- Caso sim, qual(is)	63- Dose diária: mg	
<b>++</b>					
64- Veio transferido de outro serviço para a internação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
65- Local do atendimento atual				66- Município	
67- Data de admissão no serviço atual				68- Número do protuário	
69- Tempo de internação total - PS	dias	70- Data de admissão	/ /	71- Horário	
72- Tempo de internação total - Enfermaria	dias	73- Data de admissão	/ /	74- Horário	
75- Tempo de internação total - UTI	dias	76- Data de admissão	/ /	77- Horário	
78- Data de início dos sintomas	/ /				
79- Febre	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	80- Temperatura máxima	°C
81- Em uso de antitérmico?	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
82- Tosse	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
83- Cefaléia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
84- Calafrio	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
85A - Dispneia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	85B- Data de início da dispnéia	/ /
86- Dor de garganta	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
87- Artralgia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
88- Mialgia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
89- Conjuntivite	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
90- Coriza	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
91- Diarreia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
92- Vômitos	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
93- Astenia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
94- Inapetência	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
95- Irritabilidade	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
96- Outros					
97- Especifique outros sintomas					

<b>98- Hipóteses diagnósticas na Admissão</b>					
<b>Peditores de gravidade em adultos (na ADMISSÃO)</b>					
99 - Quando informações não presentes na admissão, anotar informação obtida até 24 horas desta e, nesta condição, datar:	/ /			100 - Saturação arterial de oxigênio (SaO2)	
101- Pressão arterial sistólica		102- Pressão arterial diastólica			
104- Frequência respiratória		105- Temperatura axilar	°C	106 - Frequência cardíaca	
107 - Com essa temperatura o paciente estava em uso de antitérmico?	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
108 - Confusão mental	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
109- Desidratação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
110- Toxemia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
111- Estado Geral Comprometido	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
112- Cianose	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
113- Sedação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
114 - Valor segundo a escala de RASS		115- Data		/ /	
<b>Internação (informações referentes à Internação Atual)</b>					
SRAG	1 = Sim	2 = Não			
116- Utilizou algum antibiótico	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
117 - Número de antibióticos utilizados: (Para informar sobre os antibióticos utilize o anexo 2)	_____				
118- Uso de Hidroxicloroquina/Cloroquina	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
118 - Oxigenoterapia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
119 - Ventilação mecânica não invasiva (VNI)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
120 - + IOT + Ventilação mecânica Invasiva	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
121 - Necessidade de Ventilação Mecânica nas primeiras 24h da admissão:	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
122- Data de início	/ /		123 - Duração	dias	
<b>MODO DE VENTILAÇÃO</b>					
124- Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada (SIMV):	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
125- Ventilação Assistido-Controlada a Volume (VCV, AC-VC)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
126- Ventilação Asssistido-Controlada a Pressão (PCV,AC-PC)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
127- Ventilação Controlada a Volume com Pressão Regulada (PRVC)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
127- Outras. Especifique:					
128- Recebeu fisioterapia respiratória?	1 = Sim	2 = Não (pular para 134)		3 = Ignorado (pular para 134)	
129- Quantas vezes/dias?		130- Data de início	/ /	131- Durante quantos dias?	
132- Anticoagulante	1 = Sim	2 = Não (pular para 137)		3 = Ignorado (pular para 137)	
	Dose =	133- Data de início	/ /	134- Durante quantos dias?	
135- Sondagem gastro/ental	1 = Sim	2 = Não (pular para 140)		3 = Ignorado (pular para 140)	
		136- Data de início	/ /	137- Durante quantos dias?	
138 - Cateter venoso central	1 = Sim	2 = Não (pular para 143)		3 = Ignorado (pular para 143)	
		139- Data de início	/ /	140- Durante quantos dias?	
141- Traqueostomia	1 = Sim	2 = Não (pular para 146)		3 = Ignorado (pular para 146)	

		142- Data de início	/ /	143- Durante quantos dias?	
144- Realizada diálise	1 = Sim	2 = Não (pular para 149)	3 = Ignorado (pular para 149)		
		145- Data de início	/ /	146- Durante quantos dias?	
147- Recebeu hemoderivados?	1 = Sim	2 = Não (pular para 152)	3 = Ignorado (pular para 152)		
		148- Data de início	/ /	149- Durante quantos dias?	
150- Dreno de tórax	1 = Sim	2 = Não (pular para 155)	3 = Ignorado (pular para 155)		
		151- Data de início	/ /	152- Durante quantos dias?	
153- Internou em UTI	1 = Sim	2 = Não (pular para 195)	3 = Ignorado (pular para 195)		
		154- Data de início	/ /		
<b>Peditores de gravidade em adultos (UTI)</b>					
155- Pressão arterial sistólica		156- Pressão arterial diastólica		159- Pressão arterial média	
160- Frequência respiratória		161- Temperatura axilar	°C	162- Frequência cardíaca	
163 - Relação PaO2 / Fio2				16x-SaO2	
164- Uso de antitérmico?	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
165- Alteração Status Neurológico	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
166- Desidratação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
167- Toxemia	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
168- Estado geral comprometido	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
169 - Cianose	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	4 = Central	5 = Periférica
170 - IRp Aguda	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
171 - IRp Crônica Agudizada	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
170- Sedação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
171- Valor segundo a escala de RASS					
		172- Data	/ /		
173- Uso de Drogas Vasoativas (DVA)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	172-Qual =	
		174- Data	/ /		
175- Escala de Mortalidade APACHE II	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
176- Valor segundo a escala de Apache II					
177- Necessidade de PRONA	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
<b>Complicações</b>					
178- Houve complicações (descritas no prontuário) durante o período de internação?	1 = Sim	2 = Não (pular para a 201)			
179A- Choque	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
179B- Data de início	/ /				
180A- Sepsis	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
180B- Data de início	/ /				
181A- Distúrbio de Coagulação	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
181B- Data de início	/ /				
182A- Pulmonares	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
182B- Data de início	/ /				
183A-IRp Aguda	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
183B- Data de início	/ /				
184A-IRp Crônica Agudizada	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
184B- Data de início	/ /				
186A-Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
186B- Data de início	/ /				
187A- Derrame pleural	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
187B- Data de início	/ /				
188A- Tomboembolismo pulmonar	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
188B- Data de início	/ /				

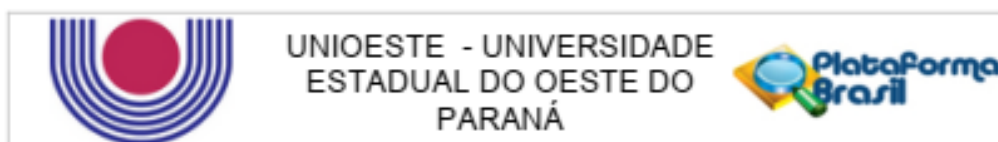
189A- Hemorragia pulmonar	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
189B- Data de início	/ /				
190A- Outros pulmonares	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
190B- Data de início	/ /				
191A- Cardiovasculares	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
191B- Data de início	/ /				
192A- Insuficiência cardíaca	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
192B- Data de início	/ /				
193A- Infarto Agudo do Miocárdio	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
193B- Data de início	/ /				
194A- Bloqueio Átrio Ventricular (2º e 3º)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
194B- Data de início	/ /				
195A- Taqui Supra ou Taqui Ventricular (arritmias)	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
195B- Data de início	/ /				
196A- Endocardite	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
196B- Data de início	/ /				
197A- Miocardite	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
197B- Data de início	/ /				
198A- Pericardite	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
198B- Data de início	/ /				
199A- Tamponamento pericárdico	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
199B- Data de início	/ /				
200A- Parada cardiorespiratório	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
200B- Data:	/ /				
201A- Deficiência Múltipla de Órgãos e Sistemas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
202A- Gastrointestinais	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
202B- Data de início	/ /				
203A- Hepáticas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
203B- Data de início	/ /				
204A- Renais	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado	4 = IRnA	5 = IRn Agudizada Cron
204B- Data de início	/ /				
205A- Neurológicas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
205B- Data de início	/ /				
206A- Infecciosas	1 = Sim	2 = Não	3 = Ignorado		
206B- Data de início	/ /				
207A- OUTRAS. Especifique: (Anotar somente se outras complicações estiverem registradas em prontuário - não se deve interpretar sobre as complicações).	1 = Sim	2 = Não			
207B- Data de início	/ /				
<b>Resultados de exames</b>					
<b>EXAMES</b>	<b>Data do primeiro resultado:</b>	<b>Primeiro resultado (valores)</b>	<b>resultados</b>	<b>Data do resultado mais alterado</b>	<b>Resultado mais alterado (valores)</b>
208- Hemoglobina (g/dL)	/ /			/ /	
209- Hematócrito (%)	/ /			/ /	
210- Leucócitos (mm³)	/ /			/ /	
211- Bastões (%)					
212- Segmentados (%)					
213- Linfócitos (mm³)					
214- Plaquetas (mm³)	/ /			/ /	
216- Proteína C reativa	/ /			/ /	
217 - Lactato					
218- Ferritina	/ /			/ /	
219- Bilirrubina DIRETA	/ /			/ /	
220- Bilirrubina INDIRETA	/ /			/ /	

221- TGO	/ /		/ /	
222- TGP	/ /		/ /	
223-LDH				
224 - Cálcio				
225-Magnésio				
224- Sódio	/ /		/ /	
224- Potássio	/ /		/ /	
225- Ureia	/ /		/ /	
226- Creatina	/ /		/ /	
228- Troponinas	/ /		/ /	
229 - BNP	/ /		/ /	
230- D-dimROS	/ /		/ /	
231- Tempo protrombina / INR	/ /		/ /	
232- Tempo de tromboplastina ativada / Relação	/ /		/ /	
233-Tomografia Computadorizada	1 = Sim	2 = Não	Data:	
234- Laudo no prontuário	1 = Sim	2 = Não	235- Apenas descrição sem laudo	
236- Resultado	1- Alveolar 6 - Vidro fosco	2- Intersticial 8- Outros	3- Alveolar intersticial 9- Ignorado	+ 4- Consolidações 10 - Vidro fosco + 5- Derrame pleural Consolidações
<b>Microbiologia (preencher apenas com resultados positivos)</b>				
<b>Método laboratorial utilizado</b>	<b>O isolamento foi obtido a partir de amostras de</b>	<b>Patógeno identificado</b>	<b>Data da coleta (mais importante primeiro resultado)</b>	
<input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Latex <input type="checkbox"/> Contra Imunoeletroforese <input type="checkbox"/> Outros Qual: _____	237- Sangue <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 238- Líquor <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 233- Aspirado traqueal <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 239- Lavado brônquio-alveolar <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 240- Líquido pleural <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 241- Outros: _____	<input type="checkbox"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>Streptococcus do grupo A</i> <input type="checkbox"/> <i>Haemophilus influenzae</i> <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus aureus</i> <input type="checkbox"/> <i>Neisseria meningitidis</i> (especificar sorogrupo, se conhecido): _____ <input type="checkbox"/> Outros _____ QUAL?	/ /	
<input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Latex <input type="checkbox"/> Contra Imunoeletroforese <input type="checkbox"/> Outros Qual: _____	242- Sangue <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 243- Líquor <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 239- Aspirado traqueal <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 244- Lavado brônquio-alveolar <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 245- Líquido pleural <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ignorado 246- Outros: _____	<input type="checkbox"/> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <input type="checkbox"/> <i>Streptococcus do grupo A</i> <input type="checkbox"/> <i>Haemophilus influenzae</i> <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus aureus</i> <input type="checkbox"/> <i>Neisseria meningitidis</i> (especificar sorogrupo, se conhecido): _____ <input type="checkbox"/> Outros _____ QUAL?	/ /	
247- Número de exames realizados:	248- Número de exames positivos:	249- Número de exames negativos:		
<b>Exame laboratorial da COVID-19</b>				
250- rRT-PCR (PCR em tempo real) para Covid19 - Laudo anexado ao prontuário	1 = positivo	2= negativo (pular para a 254)	3= não encontrado (pular para a 2)	

251- Data da coleta	/ /			
252- Tipo de amostra	1- Secreção nasofarínge	2- Lavado broncoalveolar	3- Fezes	
	4- Tecido pós morte	5- Soro	6- Outro. Qual? _____	
253 - rRT-PCR (PCR em tempo real) para Vírus Sincicial Respiratório – Laudo anexado ao prontuário	1 = positivo	2= negativo (pular para a 254)	3= não encontrado (pular para a 2)	4 = não solicitado
254- Data da coleta	/ /			
255 - rRT-PCR (PCR em tempo real) para Metapneumovírus – Laudo anexado ao prontuário	1 = positivo	2= negativo (pular para a 254)	3= não encontrado (pular para a 2)	4 = não solicitado
256- Data da coleta	/ /			
257 - rRT-PCR (PCR em tempo real) para Rinovírus – Laudo anexado ao prontuário	1 = positivo	2= negativo (pular para a 254)	3= não encontrado (pular para a 2)	4 = não solicitado
258- Data da coleta	/ /			
259 - rRT-PCR (PCR em tempo real) para Influenza – Laudo anexado ao prontuário	1 = positivo	2= negativo (pular para a 254)	3= não encontrado (pular para a 2)	4 = não solicitado
260- Data da coleta	/ /			
261- Óbito	1 = sim	2= não	262- Nº da DO: _____	
263- Causas de óbito registradas na declaração de óbito	Parte I	a)	c)	
		b)	d)	
	Parte II			
264- Data de óbito	/ /			
265- Alta	1 = sim	2= não		
266- Data da Alta	/ /			



## Anexo II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DA POPULAÇÃO EXPOSTA A COVID-19: ESTUDO TRANSVERSAL

**Pesquisador:** Lirane Elize Defante Ferreto

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 31837720.5.0000.0107

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.224.011

#### Apresentação do Projeto:

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA DA POPULAÇÃO EXPOSTA A COVID-19: ESTUDO TRANSVERSAL

**Pesquisador Responsável:** Lirane Elize Defante Ferreto

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 31837720.5.0000.0107

**Submetido em:** 18/08/2020

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

**Situação da Versão do Projeto:** Em relatório

#### Objetivo da Pesquisa:

**Submissão Ementa n. 025 anexa na PB**

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descrito Anteriormente

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Descrito Anteriormente

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Descrito Anteriormente

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

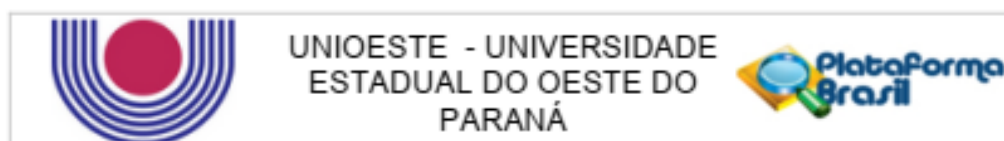
**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR

**Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.224.011

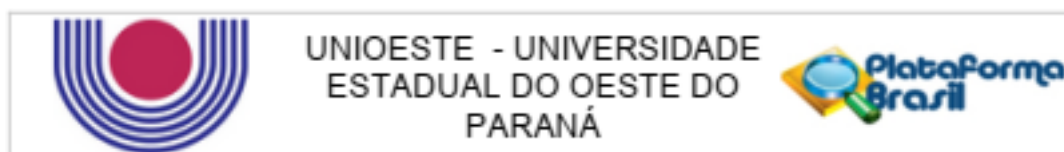
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_161467_6_F2.pdf	18/08/2020 17:29:28		Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	laboratoriodebiologiamolecular.pdf	18/08/2020 11:58:57	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Outros	memorando025cep.pdf	18/08/2020 11:54:27	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19FB2alterado.pdf	18/08/2020 11:51:45	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Outros	scan0008.pdf	11/06/2020 13:40:19	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Brochura Pesquisa	COVID19FB2.pdf	11/06/2020 13:22:51	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	scan0006.pdf	11/06/2020 13:19:55	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PoliClínica.jpeg	11/06/2020 13:09:24	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Pesquisadores	pesquisadores.png	15/05/2020 15:04:47	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Outros	DOCUMENTOINFORMATIVO.pdf	15/05/2020 11:50:46	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID19FB.pdf	15/05/2020 11:48:36	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Folha de Rosto	folharosto.pdf	15/05/2020 11:22:08	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	20200514184751956.pdf	14/05/2020 18:07:42	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Outros	FORMULARIOCOLETACOVID19.pdf	14/05/2020 18:06:43	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto
Outros	20200514175721086.pdf	14/05/2020 17:55:12	Lirane Elze Defante Ferreto	Acelto

Endereço: RUA UNIVERSITARIA, 2069  
 Bairro: UNIVERSITARIO CEP: 85.819-110  
 UF: PR Município: CASCAVEL  
 Telefone: (45)3220-3092 E-mail: cep.prppg@unioeste.br



Continuação do Parecer: 4.224.011

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CASCADEL, 19 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**Dartel Ferrari de Lima**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** RUA UNIVERSITARIA 2069

**Bairro:** UNIVERSITARIO

**CEP:** 85.819-110

**UF:** PR **Município:** CASCAVEL

**Telefone:** (45)3220-3092

**E-mail:** cep.prgg@unioeste.br

## Anexo III - Comprovante de submissão artigo 01 na revista “Free Radical Research”

The image shows two screenshots from a web browser. The top screenshot is a confirmation page for a submission to Taylor & Francis Group. The page features the Taylor & Francis Group logo and the text "Obrigada!" (Thank you!). Below this, it states "Seu trabalho foi submetido à nossa revista." (Your work has been submitted to our journal.) and provides the submission ID: "Seu ID de envio é: 231242280". It also mentions that a confirmation email was sent to "lferreto@gmail.com" and provides contact information for further inquiries: "IFRA-peerreview@journals.tandf.co.uk". A blue button labeled "Ver meus envios" (View my submissions) is located at the bottom of the confirmation message.

The bottom screenshot shows the author's dashboard on the Taylor & Francis Group website. The dashboard is titled "Meus artigos" (My articles) and includes a table of submissions. The table has columns for "SUBMISSÃO" (Submission), "TÍTULO" (Title), "DIÁRIO" (Journal), "STATUS" (Status), and "COBRANÇAS" (Charges). The first submission is listed with ID 231242280, titled "AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE...", published in "Pesquisa de Radicais Livres", and with a status of "Manuscrito enviado" (Manuscript submitted). Below the table, a vertical timeline shows the submission process: "Envio criado" (Submission created) on 30 de janeiro de 2023, "Envio Incompleto" (Submission incomplete) on 30 de janeiro de 2023, and "Manuscrito enviado" (Manuscript submitted) on 30 de janeiro de 2023. A blue button labeled "CONTATO" (Contact) is positioned next to the "Manuscrito enviado" step. At the bottom of the timeline, it says "Com Administrador da Revista" (With the Journal Administrator). A second section of the dashboard is titled "REVISÃO POR PARES" (Peer Review).

SUBMISSÃO	TÍTULO	DIÁRIO	STATUS	COBRANÇAS
231242280	AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE...	Pesquisa de Radicais Livres	Manuscrito enviado	

Meus artigos

1 SUBMISSÃO

30 de janeiro de 2023 Envio criado

30 de janeiro de 2023 Envio Incompleto

30 de janeiro de 2023 Manuscrito enviado

Com Administrador da Revista

2 REVISÃO POR PARES

## **Anexo IV - Normas de publicação na revista “ Free Radical Research” submissão artigo 01**

### **Instructions for authors**

Thank you for choosing to submit your paper to us. These instructions will ensure we have everything required so your paper can move through peer review, production and publication smoothly. Please take the time to read and follow them as closely as possible, as doing so will ensure your paper matches the journal’s requirements.

### **About the Journal**

*Free Radical Research* is an international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's [Aims & Scope](#) for information about its focus and peer-review policy.

Please note that this journal only publishes manuscripts in English.

*Free Radical Research* accepts the following types of article: original articles.

### **Open Access**

You have the option to publish open access in this journal via our Open Select publishing program. Publishing open access means that your article will be free to access online immediately on publication, increasing the visibility, readership and impact of your research. Articles published Open Select with Taylor & Francis typically receive 95% more citations\* and over 7 times as many downloads\*\* compared to those that are not published Open Select.

Your research funder or your institution may require you to publish your article open access. Visit our [Author Services](#) website to find out more about open access policies and how you can comply with these.

You will be asked to pay an article publishing charge (APC) to make your article open access and this cost can often be covered by your institution or funder. Use our [APC finder](#) to view the APC for this journal.

Please visit our [Author Services website](#) if you would like more information about our Open Select Program.

\*Citations received up to 9th June 2021 for articles published in 2016-2020 in journals listed in Web of Science®. Data obtained on 9th June 2021, from Digital Science's Dimensions platform, available at <https://app.dimensions.ai>

\*\*Usage in 2018-2020 for articles published in 2016-2020.

## **Peer Review and Ethics**

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be single blind peer reviewed by independent, anonymous expert referees. If you have shared an earlier version of your Author's Original Manuscript on a preprint server, please be aware that anonymity cannot be guaranteed. Further information on our preprints policy and citation requirements can be found on our [Preprints Author Services page](#). Find out more about [what to expect during peer review](#) and read our guidance on [publishing ethics](#).

## **Preparing Your Paper**

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, allied and public health journals should conform to the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#), prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

## **Structure**

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; key policy highlights (if appropriate); keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).

**Key policy highlights** (3 to 5 in total) should have approximately 100 words, which set out the main findings of the paper that are of specific relevance to policy makers. These key policy highlights should be presented as a bulleted list of concise but complete sentences. They form part of the submission and will be published below the academic abstract.

## **Word Limits**

Please include a word count for your paper. There are no word limits for papers in this journal.

### **Format-Free Submission**

Authors may submit their paper in any scholarly format or layout. Manuscripts may be supplied as single or multiple files. These can be Word, rich text format (rtf), open document format (odt), or PDF files. Figures and tables can be placed within the text or submitted as separate documents. Figures should be of sufficient resolution to enable refereeing.

There are no strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the essential elements needed to evaluate a manuscript: abstract, author affiliation, figures, tables, funder information, and references. Further details may be requested upon acceptance.

References can be in any style or format, so long as a consistent scholarly citation format is applied. Author name(s), journal or book title, article or chapter title, year of publication, volume and issue (where appropriate) and page numbers are essential. All bibliographic entries must contain a corresponding in-text citation. The addition of DOI (Digital Object Identifier) numbers is recommended but not essential.

The journal reference style will be applied to the paper post-acceptance by Taylor & Francis.

Spelling can be US or UK English so long as usage is consistent.

Note that, regardless of the file format of the original submission, an editable version of the article must be supplied at the revision stage.

### **Taylor & Francis Editing Services**

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. For more information, including pricing, [visit this website](#).

### **Checklist: What to Include**

1. Author details. Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [requirements for authorship](#) is included as an author of your paper. Please ensure all listed authors meet the [Taylor & Francis authorship criteria](#). All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. [Read more on authorship](#).
2. Should contain an unstructured abstract of 250 words. Read tips on [writing your abstract](#).
3. Graphical abstract (optional). This is an image to give readers a clear idea of the content of your article. It should be a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels, please place it on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained. Save the graphical abstract as a .jpg, .png, or .tiff. Please do not embed it in the manuscript file but save it as a separate file, labelled GraphicalAbstract1.
4. Check whether article needs to be submitted with **3-5 key policy highlights (of approximately 100 words)**, which set out main findings of the paper that are of specific relevance to policy makers. These key policy highlights should be presented as a bulleted list of concise but complete sentences. They form part of the submission and will be published below the academic abstract.
5. You can opt to **include** a video abstract with your article. [Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming](#).
6. No more than 5 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
7. Funding details. Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:



*For single agency grants*

This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].

*For multiple agency grants*

This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].

8. Disclosure statement. This is to acknowledge any financial or non-financial interest that has arisen from the direct applications of your research. If there are no relevant competing interests to declare please state this within the article, for example: *The authors report there are no competing interests to declare.* Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it.

9. Data availability statement. If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). Templates are also available to support authors.

10. Data deposition. If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a recognized data repository prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.

11. Geolocation information. Submitting a geolocation information section, as a separate paragraph before your acknowledgements, means we can index your paper's study area accurately in JournalMap's geographic literature database and make your article more discoverable to others. More information.

12. Supplemental online material. Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about supplemental material and how to submit it with your article.

13. Figures. Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: EPS, PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files

are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our [Submission of electronic artwork](#) document.

14. Tables. Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.

15. Equations. If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about [mathematical symbols and equations](#).

16. Units. Please use [SI units](#) (non-italicized).

### **Using Third-Party Material**

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. More information on [requesting permission to reproduce work\(s\) under copyright](#).

### **Disclosure Statement**

Please include a disclosure statement, using the subheading “Disclosure of interest.” If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: *The authors report no conflict of interest*). For all NIH/Wellcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the declaration of interest statement. [Read more on declaring conflicts of interest](#).

### **Clinical Trials Registry**

In order to be published in a Taylor & Francis journal, all clinical trials must have been registered in a public repository, ideally at the beginning of the research process (prior to participant recruitment). Trial registration numbers should be included in the abstract, with full details in the methods section. Clinical trials should be registered prospectively – i.e. before participant recruitment. However, for clinical trials that have

not been registered prospectively, Taylor & Francis journals requires retrospective registration to ensure the transparent and complete dissemination of all clinical trial results which ultimately impact human health. Authors of retrospectively registered trials must be prepared to provide further information to the journal editorial office if requested. The clinical trial registry should be publicly accessible (at no charge), open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. For a list of registries that meet these requirements, please visit the [WHO International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#). The registration of all clinical trials facilitates the sharing of information among clinicians, researchers, and patients, enhances public confidence in research, and is in accordance with the [ICMJE guidelines](#).

### **Complying with Ethics of Experimentation**

Please ensure that all research reported in submitted papers has been conducted in an ethical and responsible manner, and is in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All original research papers involving humans, animals, plants, biological material, protected or non-public datasets, collections or sites, must include a written statement in the Methods section, confirming ethical approval has been obtained from the appropriate local ethics committee or Institutional Review Board and that where relevant, informed consent has been obtained. For animal studies, approval must have been obtained from the local or institutional animal use and care committee. All research studies on humans (individuals, samples, or data) must have been performed in accordance with the principles stated in the [Declaration of Helsinki](#). In settings where ethics approval for non-interventional studies (e.g. surveys) is not required, authors must include a statement to explain this. In settings where there are no ethics committees in place to provide ethical approval, authors are advised to contact the Editor to discuss further. Detailed guidance on ethics considerations and mandatory declarations can be found in our Editorial Policies section on [Research Ethics](#).

### **Consent**

All authors are required to follow the [ICMJE requirements](#) and [Taylor & Francis Editorial Policies](#) on privacy and informed consent from patients and study participants. Authors must include a statement to confirm that any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any type of qualitative or

quantitative research, has given informed consent to participate in the research. For submissions where patients or participants can be potentially identified (e.g. a clinical case report detailing their medical history, identifiable images or media content, etc), authors must include a statement to confirm that they have obtained written informed consent to publish the details from the affected individual (or their parents/guardians if the participant is not an adult or unable to give informed consent; or next of kin if the participant is deceased). The process of obtaining consent to publish should include sharing the article with the individual (or whoever is consenting on their behalf), so that they are fully aware of the content of the article before it is published. Authors should familiarise themselves with our [policy on participant/patient privacy and informed consent](#). They may also use the Consent to Publish Form, which can be downloaded from the [same Author Services page](#).

### **Health and Safety**

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied within the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult the [International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare](#) and [Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching](#). When a product has not yet been approved by an appropriate regulatory body for the use described in your paper, please specify this, or that the product is still investigational.

### **Submitting Your Paper**

This journal uses Taylor & Francis' [Submission Portal](#) to manage the submission process. The Submission Portal allows you to see your submissions across Taylor & Francis' journal portfolio in one place. To submit your manuscript please click [here](#).

Please note that *Free Radical Research* uses [Crossref™](#) to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to *Free Radical Research* you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about [sharing your work](#).

### **Data Sharing Policy**

This journal applies the Taylor & Francis [Basic Data Sharing Policy](#). Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see [this information regarding repositories](#).

Authors are further encouraged to [cite any data sets referenced](#) in the article and provide a [Data Availability Statement](#).

At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, hyperlink, or other persistent identifier associated with the data set(s). If you have selected to provide a pre-registered DOI, please be prepared to share the reviewer URL associated with your data deposit, upon request by reviewers.

Where one or multiple data sets are associated with a manuscript, these are not formally peer-reviewed as a part of the journal submission process. It is the author's responsibility to ensure the soundness of data. Any errors in the data rest solely with the producers of the data set(s).

### **Publication Charges**

There are no submission fees, publication fees or page charges for this journal.

Colour figures will be reproduced in colour in your online article free of charge. If it is necessary for the figures to be reproduced in colour in the print version, a charge will apply.

Charges for colour figures in print are £300 per figure (\$400 US Dollars; \$500 Australian Dollars; €350). For more than 4 colour figures, figures 5 and above will be charged at £50 per figure (\$75 US Dollars; \$100 Australian Dollars; €65). Depending on your location, these charges may be subject to local taxes.

### **Copyright Options**

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse options, including Creative Commons licenses when publishing open access. [Read more on publishing agreements.](#)

### **Complying with Funding Agencies**

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates [here](#). Find out more about [sharing your work](#).

### **Accepted Manuscripts Online (AMO)**

This journal posts manuscripts online as rapidly as possible, as a PDF of the final, accepted (but unedited and uncorrected) paper. This is clearly identified as an unedited manuscript and is referred to as the Accepted Manuscript Online (AMO). No changes will be made to the content of the original paper for the AMO version but, after copy-editing, typesetting, and review of the resulting proof, the final corrected version (the Version of Record [VoR]), will be published, replacing the AMO version.

The VoR is the article in its final, definitive and citable form (this may not be immediately paginated, but is the version that will appear in an issue of the journal). Both the AMO version and VoR can be cited using the same DOI (digital object identifier). To ensure rapid publication, we ask you to return your signed publishing agreement as quickly as possible, and return corrections within 48 hours of receiving your proofs.

## **My Authored Works**

On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via [My Authored Works](#) on Taylor & Francis Online. This is where you can access every article you have published with us, as well as your [free eprints link](#), so you can quickly and easily share your work with friends and colleagues.

We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us to [promote your research](#).

## **Queries**


If you have any queries, please visit our [Author Services website](#) or contact us [here](#).


*Updated 21 September 2022*


## Anexo V – Comprovante de submissão artigo 02 na revista “Cadernos de Saúde Coletiva”

30/01/2023 10:30

ScholarOne Manuscripts

 Cadernos Saúde Coletiva

 Início

 Autor

# Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

**Submetido para**

Cadernos Saúde Coletiva

**ID do manuscrito**

CADSC-2023-0032

**Título**

CARACTERÍSTICAS NA ADMISSÃO DE PACIENTES COM COVID-19 E FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE CLÍNICA

**Autores**Roessler, Claudionei  
Carvalho, Beatriz  
Duarte, Carla  
Dal Molin, Bruna  
Fortes, Paulo  
Mota, Dalila  
Ferreto, Lirane**Data da submissão**

30-jan-2023

Painel do autor





## **Anexo VI – Normas de submissão artigo 02 na revista “Cadernos de Saúde Coletiva”**

### Instruções aos autores

#### **Escopo e política**

Os Cadernos Saúde Coletiva (CSC) publicam trabalhos inéditos considerados relevantes para a área de Saúde Coletiva.

**Conflito de interesses:** Todos os autores do manuscrito devem declarar as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Essas situações podem ser de origem financeira, política, acadêmica ou comercial.

**Questões éticas:** Todos os artigos resultantes de pesquisas envolvendo seres humanos estão condicionados ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association.

O artigo deverá conter o número do processo e o nome do Comitê de Ética ao qual foi submetido e declarar, quando for o caso, e informar que os sujeitos da pesquisa assinaram o termo de consentimento informado. O Conselho Editorial de CSC poderá solicitar informações sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa, se achar necessário.

**Autoria:** Todos os autores do manuscrito devem estar dentro dos critérios de autoria do International Committee of Medical Journal Editors: (1) Contribuí substancialmente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados; (2) Contribuí significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo; e (3) Participei da aprovação da versão final do manuscrito.

A contribuição de cada um dos autores deve ser explicitada no Documento de responsabilidade pela autoria.

**Processo de julgamento:** Os artigos submetidos, que atenderem às Instruções aos colaboradores e estiverem de acordo com a política editorial da revista serão encaminhados para avaliação.

**Pré-análise:** a primeira análise é feita pelos Editores Associados com base na originalidade, pertinência, qualidade acadêmica e relevância do manuscrito para a saúde pública.

**Avaliação por pares:** os artigos selecionados na pré-análise são enviados para avaliação por especialistas na temática abordada.

O anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento.

A revista adota softwares livres para identificação de plágio.

### Forma e preparação de manuscritos

São aceitos trabalhos em português, espanhol e inglês, para as seguintes seções:

<b>Tipo de manuscrito</b>	<b>Palavras*</b>	<b>Tabelas e figuras</b>	<b>Resumo</b>
Artigos originais **	4.000	5	Estruturado, até 200 palavras
Revisões sistemáticas ou de escopo	4.500	5	Estruturado, até 200 palavras
Debate	6.000	8	Não estruturado, até 200 palavras
Artigos originais (Estudos qualitativos)	4.000	5	Não estruturado, até 200 palavras
Comunicação breve	2.000	2	Estruturado, até 200 palavras

Observação: A revista não aceita revisões narrativas ou integrativas.

\* O número máximo de palavras não inclui o resumo, as tabelas e/ou figuras e referências.

\*\* Artigos que apresentem resultados de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número de registro do ensaio. Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) e do Workshop ICTPR.

As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:  
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)

ClinicalTrials.gov

International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)

Nederlands Trial Register (NTR)

UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

### **Documentos necessários:**

A folha de rosto deve conter:

Título do trabalho na língua original e em inglês e, no caso de o artigo original ser em inglês, título também em português (até 50 palavras)

Título resumido (até 50 caracteres)

Nome dos autores

ORCID dos autores

Titulação dos autores

Vínculo institucional dos autores

E-mail do autor correspondente

Endereço completo do autor correspondente

Agradecimentos. Pessoas ou Instituições que prestaram alguma colaboração ao trabalho, mas que não preenchem os critérios de autoria (opcional).

### **Resumo**

O resumo deverá apresentar de forma concisa a questão central da pesquisa, os métodos utilizados, os resultados e a resposta à questão central do trabalho (até 200 palavras).

Para as seções aplicáveis, o resumo deve ser estruturado em Introdução, Objetivo, Método, Resultados e Conclusão.

Todos os artigos submetidos em Português ou Espanhol deverão ter resumo na língua principal e sua tradução em Inglês (Abstract). No caso de artigo submetido em Inglês, o resumo deve ser apresentado também em Português.

Deverão também trazer um mínimo de 3 e um máximo de 5 palavras-chave, traduzidas em cada língua (key words, palabras clave), dando-se preferência aos Descritores para as Ciências da Saúde, DeCS (a serem obtidos na página <http://decs.bvs.br/>).

### *Documento de responsabilidade de autoria*

É necessário o envio, no ato da submissão, do documento de responsabilidade de autoria, assinado por cada um dos autores. [Documento de responsabilidade de autoria \(link aqui\)](#)

### **Documento principal**

O documento principal não pode conter identificação dos autores. Deve-se iniciar o documento principal com o título do artigo, Resumo e Abstract, e palavras chave, nos dois idiomas. Em seguida, o texto do manuscrito, dividido em subitens.

Ilustrações: O número máximo de ilustrações deve seguir a tabela informada acima. Em caso de exceções do número de quadros, tabelas e/ou figuras (gráficos, mapas etc.), estas deverão ser justificadas por escrito, em anexo à folha de rosto).

Tabelas: As tabelas devem ser apresentadas no corpo do texto, no local em que devem ser inseridas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Deve ter título breve, com local e ano dos dados apresentados no final do título.

Cabe ressaltar que a tabela deve ser autoexplicativa, evitando, desta forma, abreviações. As abreviações que forem necessárias, assim como outras notas explicativas, devem estar descritas na nota de rodapé da tabela, mesmo que já tenham sido citadas no texto.

Figuras: As fotografias, desenhos, gráficos, mapas, etc. devem ser citados como figuras. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. As legendas devem ser apresentadas ao final da figura; as ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução, com resolução mínima de 300 dpi.

Equações: As equações deverão vir centralizadas e numeradas sequencialmente, com os números entre parênteses, alinhados à direita.

Referências: A norma adotada para elaboração das referências é Vancouver.

### **Submissão de manuscritos**

O sistema que a revista utiliza para submissão dos artigos é o ScholarOne, que pode ser acessado pelo site <https://mc04.manuscriptcentral.com/cadsc-scielo>. Os

autores deverão se cadastrar no sistema da revista para a submissão de manuscritos, que deverão ser enviados online. O acompanhamento do andamento dos manuscritos também deve ser feito por meio do sistema. Os contatos necessários com o autor serão realizados por e-mail

### **Informações gerais**

O periódico Cadernos Saúde Coletiva não cobra taxas para submissão e avaliação de artigos.

A aprovação dos textos implica na cessão imediata e sem ônus dos direitos autorais de publicação nesta Revista, a qual terá exclusividade de publicá-los em primeira mão. O autor continuará a deter os direitos autorais para publicações posteriores.

O endereço eletrônico da revista é: <http://www.cadernos.iesc.ufrj.br/cadernos/>.  
Dúvidas e comunicações deverão ser feitas pelo e-mail: [cadernos@iesc.ufrj.br](mailto:cadernos@iesc.ufrj.br)