

Universidade Federal de Ouro Preto

Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

PPG Ciências Biológicas

Dissertação

**Avaliação de marcadores
bioquímicos na Síndrome
Pós - COVID**

JANINE DIAS ALVES

Ouro Preto
2022



UFOP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO



NÚCLEO DE PESQUISAS EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - NUPEB

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - PPGBCBIOL

JANINE DIAS ALVES

AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS NA SÍNDROME PÓS-COVID

OURO PRETO

2022

JANINE DIAS ALVES

AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS NA SÍNDROME PÓS-COVID

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas (NUPEB) da Universidade Federal de Ouro Preto como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Bioquímica estrutural e Biologia Molecular.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Carrião Machado Garcia.

OURO PRETO

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A474a Alves, Janine Dias.
Avaliação de biomarcadores inflamatórios no pós-covid. [manuscrito] /
Janine Dias Alves. - 2022.
104 f.: il.: tab..

Orientadora: Profa. Dra. Camila Carrião Machado Garcia.
Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro
Preto. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. Programa de Pós-
Graduação em Ciências Biológicas.
Área de Concentração: Bioquímica Estrutural e Biologia Molecular.

1. Pós-covid. 2. Biomarcadores inflamatórios. 3. Síndrome pós-covid. I.
Garcia, Camila Carrião Machado. II. Universidade Federal de Ouro Preto.
III. Título.

CDU 577.2

Bibliotecário(a) Responsável: Luciana De Oliveira - SIAPE: 1.937.800



FOLHA DE APROVAÇÃO

Janine Dias Alves

Avaliação de marcadores bioquímicos na Síndrome Pós-COVID

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovada em 24 de fevereiro de 2022

Membros da banca

Profa. Dra. Camila Carrião Machado Garcia - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Valeria Maria Augusto - Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Dr. Wendel Coura Vital - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Camila Carrião Machado Garcia, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 17/06/2023



Documento assinado eletronicamente por **Camila Carrião Machado Garcia, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 17/05/2023, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0526874** e o código CRC **439F56C3**.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação de mestrado a Deus, que me guia e ilumina meus pensamentos.

Ao meu marido, Juliano e a nossa filha Júlia, pelo apoio incondicional e paciência.

Aos meus pais, que são minha inspiração para esta caminhada. Obrigada pela ajuda e conselhos.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes por se deixarem fazer número para a pesquisa.

A minha orientadora Prof. A Dra. Camila Carrião pelo acolhimento. Aos colegas de laboratório, em especial Lorrana e Gustavo Satoru.

Aos companheiros do mestrado, meu muito obrigada!

Ao NUPEB/ICEB que me acolheu de braços abertos.

À Universidade Federal de Ouro Preto e professores, em especial a Prof. A Dra. Renata Guerra de Sá Cotta.

Às agências de fomento CAPES/CNPq.

*“A criatividade é pensar coisas novas. A
inovação é fazer coisas novas.”*

Theodore Levitt

RESUMO

O mundo vem enfrentando desde março de 2020 uma das maiores pandemias de sua história, a COVID-19. Sua manifestação mais importante é uma síndrome respiratória aguda grave com alterações pulmonares e extrapulmonares, causadas pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2. Este vírus foi detectado pela primeira vez no fim de 2019, na China e, desde então, já infectou mais de 330 milhões de pessoas pelo mundo todo. A mortalidade da doença alcança em torno de 3,6% nos casos leves e 40% nos casos graves, hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva. A COVID-19 é considerada uma doença inflamatória sistêmica, sendo essencial o estabelecimento de biomarcadores para definir, não só a gravidade da doença na fase aguda, mas também, no seguimento de pacientes após a COVID-19, já que muitos deles, que sobrevivem à doença apresentam sequelas a curto e a longo prazo. Nesse sentido, a partir da análise de prontuários médicos de 100 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, 64 mulheres e 36 homens. Fez-se uma análise detalhada de marcadores bioquímicos e sintomatologias pós-COVID até três e com seis meses após o diagnóstico do COVID. Analisou-se as correlações entre comorbidades versus biomarcadores inflamatórios e versus Síndrome pós-COVID; biomarcadores inflamatórios versus internação e a Síndrome pós-COVID. Os dados do trabalho foram computados antes do advento das vacinas, com provavelmente a onda Alfa e Beta do vírus. Os biomarcadores DHL, GGT, AST/ALT, PCR, Dímero-D e Homocisteína mostraram-se promissores para seguimento e prognóstico dos pacientes com Síndrome pós-COVID. Assim, nossos dados contribuem para o entendimento da persistência de sintomas do COVID-19, com estabelecimento de possíveis marcadores, que orientem o tratamento e/ou condutas clínicas e que permitam minimizar as consequências após a infecção.

Palavras-chave: Pandemia, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavírus, COVID longo, Síndrome pós-COVID.

ABSTRACT

The world has been facing its worst pandemic ever, the COVID-19, since March 2020. The most important manifestation is a serious acute respiratory syndrome with lung and extra-lung alterations caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2. This virus was first detected in the end of 2019 in China, and since then, has infected more than 330 million people all over the world (www.covid19.who.int). The mortality rate of the disease reaches around 3.6% in mild cases and 40% in severe cases, admitted in Intensive Care Units. COVID-19 is considered a systemic inflammatory disease, which makes it essential to establish biomarkers to define, not only the severity of the disease in the acute phase, but also the follow up of patients after COVID-19, since many of the patients who survive have short- and long-term sequels. In this sense, in this project we aimed to establish, by analyzing medical records from adult patients diagnosed with COVID-19, a detailed analysis of biochemical markers and symptomatology for three and six months after diagnosis. We analyzed the correlations between comorbidities versus inflammatory biomarkers and versus post COVID syndrome, and inflammatory biomarkers versus hospital admission and post COVID syndrome. The work was performed before the vaccination campaign, probably during the Alpha and Beta waves. The biomarkers DHL, GGT, AST/ALT, PCR, D-dimer and homocysteine showed promise for follow-up and prognosis of patients with post-COVID syndrome. Thus, it is expected to have some contribution to understand the persistence of the symptoms by establishing possible markers, which shall guide the treatment and/or clinical procedures enabling to minimize the consequences after the infection.

Keywords: Pandemic, COVID-19, SARS-CoV 2, Coronavirus, Long COVID, Post COVID syndrome

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Representação do fluxo de recrutamento e acompanhamento de pacientes.

Tabela 1. Cálculo de HScore para HLH

Tabela 2. Informações gerais dos pacientes escolhidos para o estudo.

Tabela 3. Distribuição de comorbidades utilizadas para a análise.

Tabela 4. Número de pacientes com cada sintoma utilizado para análises.

Tabela 5. Distribuição categórica das medições realizadas nos pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT- alanina aminotransferase
Ang II - angiotensina II
Ang 1-7 - angiotensina 1-7
Anti-TPO - anticorpo anti-peroxidase
AST- aspartato aminotransferase
CDs - células dendríticas
CTLs - Linfócitos T- citotóxicos
CK - Creatina quinase
CPK - creatina fosfoquinase
CTLs - Linfócitos T citotóxicos
CID - coagulação intravascular disseminada
DNA - ácido desoxiribonucleico
DPOC- Doença pulmonar obstrutiva
DPP4 - gene dipeptidil-peptidase
E- Proteína do envelope
ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2 (II)
ESR- Marcador da taxa de sedimentação eritrocitária
FCS - Furin
FCPV - Fadiga crônica pós-viral
GGT - gama glutamil transferase
HCoV - coronavírus humanos
HLH - Linfohistiocitose hemofagocítica
IFN - interferon
IL - interleucina
IMC - índice de massa corporal
LAMP - amplificação isotermal medida em loop
LDL-fração do colesterol
LDH - desidrogenase láctica
M- Proteína membrana
MCs - Células de mastro
MOF- falência de múltiplos órgãos
N- Proteína do nucleocapsídeo

NLR - Razão entre neutrófilos/linfócitos
NSPs - proteínas não estruturais
NK - Células natural Killer
PAO₂/FiO₂ - relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio.
PCR - proteína C reativa
PCT - marcador procalcitonina
PTT - tempo parcial de tromboplastina ativada
RAAS - Sistema renina-angiotensina- aldosterona
RNA - ácido ribonucléico
RT-PCR - Transcriptase reversa- reação de cadeia polimerase
S- Proteína Spike
SARA - síndrome da angústia respiratória aguda
SARS - Síndrome respiratória aguda grave por um coronavírus
SARS-COV - SARS-coronavírus
SG - Síndrome gripal
T4- tiroxina
TP ou TAP- tempo de protrombina
TC - Tomografia computadorizada
TCAR - tomografia computadorizada de alta resolução
TEP- Tromboembolismo pulmonar
TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático
TNF- alfa - fator de necrose tumoral alfa
TMPRSS2 - Protease serina transmembrana 2
TSH- hormônio estimulante da Tireoide
UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Histórico e panorama atual.....	13
1.2 Estrutura SARS-CoV e Patogenicidade.....	15
1.3 Infectividade e virulência	17
1.4 Apresentação da doença e diagnóstico	19
1.5 Teoria da gravidade da doença	23
1.6 Cascata inflamatória.....	27
1.7 Biomarcadores inflamatórios	29
1.8 Síndrome pós-COVID.....	36
2 OBJETIVOS	41
2.1 Objetivo Geral	41
2.2 Objetivos Específicos	41
3 METODOLOGIA	42
3.1 Recrutamento.....	42
3.2 Análise dos dados	44
4 RESULTADOS	46
4.1 Características gerais da população do estudo	46
4.2 Comorbidades prévias e sintomas da Síndrome pós-COVID	47
4.3 Sintomas da Síndrome pós-COVID e possíveis biomarcadores	48
5 DISCUSSÃO	51
5.1 Comorbidades e Síndrome pós-COVID.....	51
5.2 Biomarcadores inflamatórios, internações e outras complicações da COVID-19 e síndrome pós-COVID	52
5.3 Sintomatologia, comorbidades e biomarcadores na síndrome pós-COVID, 6 meses após contrair a doença.....	56
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES	77
ANEXOS	97

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico e panorama atual

Dorothy Hamre, pesquisadora da Universidade de Chicago, departamento de medicina, foi a primeira a descobrir um novo vírus, em 1960, isolado do trato respiratório de estudantes de medicina. Anos mais tarde, em 1965, o vírus recebeu o nome de coronavírus (revisado por BALARAM, 2021). Tyrrell and Bynoe (1965), também isolaram o vírus em humanos diagnosticados clinicamente com uma bronquite, e chamaram o vírus de B8. Posteriormente, ambos foram chamados de 229E (revisado por KAHN et al., 2005). Na época das descobertas de Hamre e Tyrrell, o pesquisador McIntosh fazia parte de uma equipe do National Institute of Health que analisava as causas de resfriado comuns e descobriram o OC43, outro vírus humano que ainda hoje causa infecções respiratórias (revisado por KAHN et al., 2005). Em 1975, June Almeida, pesquisador do laboratório do Dr. Tyrrell, conseguiu fazer a primeira imagem do vírus, ao microscópio eletrônico. Este grupo de virologistas nomeou estes vírus como “coronavírus”, por causa da projeção da superfície semelhante a uma coroa (revisado por KAHN et al, 2005).

Devido à enorme variedade de coronavírus animais, não foi surpresa que um novo coronavírus surgisse. O SARS-coronavírus (SARS-CoV) teve sua origem na China, entre 2002 e 2003. O vírus, após sequenciamento do seu genoma, não demonstrou nenhuma relação com os coronavírus humanos ou animais previamente conhecidos. O mais provável é que a origem do SARS-CoV tenha sido de um vírus animal que se adaptou à transmissão humano-humano em um passado recente. O reservatório específico do hospedeiro animal permanece desconhecido, embora existam grandes suspeitas sobre os morcegos-ferradura (revisado por WANG et al, 2006).

Curiosamente, dados de estudos socioepidemiológicos realizados entre trabalhadores do mercado de alimentos, em áreas onde a epidemia de SARS provavelmente iniciou-se, indicam que 40% dos comerciantes de animais silvestres e 20% dos indivíduos que abatiam animais eram soropositivos para SARS, embora nenhum deles tivesse histórico de sintomas semelhantes à infecção pelo vírus. Esses achados sugeriram que esses indivíduos foram expostos por sua ocupação a um vírus

semelhante ao SARS e que frequentemente causava infecção assintomática (revisado por BALARAM, 2020).

Desde o surto em 2002-2003, foram descobertos mais dois coronavírus que também causam resfriados: NL63 e HKU1. Vários relatos de casos foram publicados mostrando que também o 229E poderia causar sintomas respiratórios graves em pacientes imunocomprometidos (revisado por BALARAM, 2020).

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Uma semana depois, em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram que haviam identificado um novo tipo de coronavírus, que não havia sido reportado em humanos, até então (<https://www.who.int/pt>, acessado em 20 de setembro de 2021).

Os coronavírus são vírus altamente disseminados, e são a segunda principal causa de resfriado comum (após rinovírus). Até as últimas décadas, raramente causavam doenças mais graves em humanos, apesar serem um total de sete coronavírus humanos (HCoVs): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (vírus da síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (vírus síndrome respiratória do Oriente Médio) e o, mais recente, novo coronavírus, que no início foi temporariamente nomeado 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, recebeu o nome de SARS-CoV-2. O novo coronavírus é responsável por causar a doença COVID-19 (WANG et al., 2020).

O primeiro caso de COVID-19 foi registrado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019. A COVID-19 é causada por um novo coronavírus, chamado de síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2 ou 2019-nCoV). Após, foram diagnosticados em 24 de fevereiro de 2020, na província de Mascate, mais dois casos. Desde então, os sintomas agudos dos pacientes infectados com SARS-CoV 2 foram descritos em vários estudos. Os pacientes apresentaram febre, dor de garganta, tosse, falta de ar e dor no peito. Em muitos artigos descreveu-se o envolvimento de vários órgãos (PARK et al, 2020).

A doença aguda pode ser branda na maioria dos pacientes. Mesmo assim, cerca de 20% dos infectados precisam de internação, e cerca de 5% necessitam de cuidados críticos com ventilação não invasiva ou mecânica (LUIS et al., 2020).

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da saúde decretou a infecção pelo SARS-CoV-2 uma pandemia. O SARS-CoV-2 infectou mais de 200 milhões de

peças no mundo, sendo mais de 20 milhões no Brasil. No Brasil, foram confirmados, de fevereiro de 2020 até meados de abril de 2023, mais de 37 milhões de casos de COVID-19, com quase 700 mil óbitos (<https://covid.saude.gov.br>, data de acesso 26/04/2023). Em Minas Gerais, são mais de 4 milhões de casos confirmados e uma taxa de cerca de 2,8 % de letalidade- nos casos leves - e 40% nos casos graves, em Unidade de Terapia Intensiva. Na cidade de Ouro Preto foram confirmados 17.443 casos e 142 óbitos, em Mariana mais de 11 mil casos com 105 óbitos e em Itabirito são mais de 14 mil pacientes confirmados com COVID-19 e 166 óbitos (<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/painel>, acessado em 26/04/2023).

De acordo com HIGGINS et al., na Universidade Johns Hopkins, as taxas de mortalidade de pacientes com COVID-19 geralmente variam entre 1 e 7%, o que dependem de vários fatores, incluindo tempo de infecção confirmado, eficácia de testes, políticas locais de resposta pandêmica e idade populacional (HIGGINS, et al., 2020). Pelo que se sabe no momento, pacientes com doença COVID-19 que têm comorbidades, como hipertensão ou diabetes mellitus, são mais propensas a desenvolver doença grave e ter uma pior progressão da doença. Além disso, pacientes mais velhos, especialmente aqueles com 65 anos ou mais, têm uma maior taxa de internação e mortalidade. As taxas de letalidade são 10,5% para doenças cardiovasculares, 7,3% para Diabetes, 6,3% em DPOC, 6% em hipertensão e 5,6% em pacientes com câncer (SANYAOLU, et al, 2021).

Por exemplo, na Itália, as taxas de letalidade de casos variam de menos de 3% em indivíduos com menos de 60 anos a mais de 30% em indivíduos com 80 anos ou mais. Assim, grande parte dos pacientes infectados com COVID-19 sobrevivem e ainda não se sabe qual o impacto o fato terá para o sistema de saúde, devido às consequências e sequelas desta doença (HIGGINS et al, 2020).

Frente a essas evidências é de grande relevância reconhecer a Síndrome pós-COVID e seu potencial, a fim de tratar adequadamente os pacientes (DOTAN et al., 2021).

1.2 Estrutura SARS-CoV e Patogenicidade

A família *Coronaviridae* apresenta uma heterogeneidade genética que permite a diferenciação em quatro gêneros: *α-coronavírus*, *β-coronavírus*, *γ-coronavírus* e *δ-coronavírus*. O SARS-CoV-2 é um novo vírus pertencente à família *Coronaviridae*, da

ordem *Nidovirales*, subgênero *Sarbecovirus* e ao gênero beta, linhagem B, o responsável pela pandemia atual. A morfologia do vírus SARS é esférica e tem semelhança com a coroa solar, com irregularidades na superfície de constituição protéica. O nome coronavírus vem do latim *corona*, e em inglês é *crown* (BLOOM et al,2021). A sequência de genoma SARS-CoV-2 compartilha aproximadamente 80% da sequência genética com o SARS CoV e ~50% com MERS-CoV (HARRISON, et al 2020).

Todos os Beta-coronavírus possuem três importantes proteínas no seu envelope, que são: a proteína spike (S), proteína de membrana (M) e do envelope (E) (YOUSEFI, et al 2022). A proteína S é responsável pela afinidade do receptor de membrana, fusão da membrana, e entrada viral na célula hospedeira. Proteína M, é a mais abundante proteína da membrana, juntamente com a proteína E são responsáveis pela estrutura da membrana do coronavírus. Além dessas, outro componente do beta-coronavírus é a proteína N, que é a proteína componente do nucleocapsídeo helicoidal que inclui o genoma de RNA (CHAMS et al.,2020).

O genoma coronavírus SARS-CoV 2 é composto por uma fita única de RNA, de formato esférico, variando de 27 a 33 Kb. Seu genoma compreende 14 quadros de leitura abertos (ORFs), sendo que dois terços codificam 16 proteínas não estruturais (nsp1-16), enquanto o restante codifica nove proteínas acessórias (ORF) e quatro proteínas estruturais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (MURRAY et al,2020).

O genoma do vírus SARS-CoV-2 é traduzido em proteínas estruturais e não estruturais. O pico glicoproteína S, desempenha um papel vital no reconhecimento da enzima conversora de angiotensina do receptor de superfície celular hospedeira humana-2 (ECA2). Este reconhecimento é necessário para a fusão de membranas celulares virais e hospedeiras para transferência do nucleocapsídeo viral para as células hospedeiras, através da proteína Spike (S) (GURUPRASAD, et al.,2020).

O receptor ECA2 é conhecido como um receptor de células hospedeiras que contribui para a infecção viral pelo coronavírus. Apesar de existirem outros receptores, com menor afinidade, que são os CD147 e Grp78 (CHEN, et al, 2020).O receptor Grp78 é uma chaperona e merece destaque porque ele é também é uma porta de entrada para muitos vírus, e em especial análises recentes de acoplamento molecular revelaram interação entre Grp78 e o domínio de ligação receptora (RGD) da proteína SARS-CoV-2 Spike (SARS-2-S) (CARLOS et al., 2021).A Proteína S, presente na

superfície do vírus, é muito importante na detecção de receptores e no mecanismo de infectividade da célula através da membrana. A interação entre o vírus e a célula hospedeira é crucial para o início da doença e sua progressão (HUSSAIN, et al 2020). A proteína Spike tem um domínio de ligação de receptor (RGD) que media o contato direto com o receptor celular ECA2, que é dividida em unidades S1/S2. A proteína S se liga ao receptor ECA2 por meio L-catepsina e da serina protease-2 transmembrana (TMPRSS2), que facilita a entrada viral na superfície da membrana plasmática da célula hospedeira (HARRISON, et al., 2020).

Uma vez que SARS-CoV-2 penetra no hospedeiro através do trato respiratório, vias aéreas e células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos alveolares são seus primeiros alvos. A expressão de ECA2 é detectada em células alveolares tipo II (AT2), células miocárdicas, células endoteliais, células gastrointestinais, células dos neurônios e glia, células epiteliais da língua, tecido adiposo, glândulas exócrinas e ilhotas pancreáticas, células de túbulos proximais renais, células uroteliais da bexiga, testículo, célula epitelial do útero, mama e ovários e até em células de interface materno-fetal (GUPTA et al., 2021). O SARS-CoV-2 pode causar além de sintomas pulmonares, também os extrapulmonares e outros devido ao grande número de receptores ECA que o corpo humano possui (BEYERSTEDT, et al., 2020).

Em conjunto com os receptores ECA2, a expressão TMPRSS2 também pode explicar os tipos de células-alvo e manifestação clínica. A expressão TMPRSS2 (transmembrana serina protease 2) é semelhante à expressão ECA2 em muitos órgãos, como rim, fígado, testículos, o trato gastrointestinal, especialmente no intestino delgado, bem como nos pulmões, especialmente, nas células alveolares tipo II (WALLS, et al, 2020).

1.3 Infectividade e virulência

A adesão do vírus SARS-CoV-2 nas células humanas é mediada pela enzima ECA2, que se liga ao domínio de ligação receptor (RGD) da proteína SARS-CoV-2 *spike* S. Seguindo a ligação ECA2, há a formação da proteína do pico viral (S) pelas proteases como TMPRSS2 ou Cathepsin B ou L (CTS-B ou L), ou FURIN, que é considerado um passo essencial para efetivar a fusão da membrana celular hospedeira e a infecção pelo vírus (KUMAR et al.,2020). SARS-CoV-2 usa a ECA2 e

a TMPRSS2 como receptores, que são expressas em pneumócitos tipo 2 e muitos outros tipos de células, a fim de fundir o envelope viral com a membrana celular e penetrar nas células. Assim, ECA2 (ACE2) e TMPRSS2 são proteínas de fusão viral cruciais do SARS-CoV-2.

Os mecanismos moleculares que levam à infecção viral de tecidos humanos na COVID-19 são agora amplamente conhecidos. No entanto, o conhecimento do vírus ou propriedades específicas do hospedeiro, que determinam a patogênese da doença tecidual ainda não foram completamente elucidados. As especificidades estruturais e não estruturais do SARS-CoV-2, como um local exclusivo de ligação, os FURIN (FCS), SCoV2-PLpro, ORF3b e certas proteínas não estruturais (NSPs) induzem mudanças conformacionais dinâmicas na estrutura da proteína Spike durante a fusão de células hospedeiras (KUMAR et al., 2020).

O SARS-CoV-2 tem semelhança estrutural com os coronavírus de pandemias anteriores, mais especificamente SARS-CoV-1, que tem o genoma semelhante, cerca de 79,5%, e homologia proteica de 95%-100%. Embora a FCS esteja presente em vários outros membros da família CoV, incluindo MERS-CoV, HKU1-CoV e OC43-CoV, sugere-se que há um ganho evolutivo no SARS-CoV 2 e que isto seja um fator-chave de sua alta infectividade e transmissibilidade. A inserção de um FCS contém aminoácidos multibásicos (PRRAR) na intersecção S1/S2 da proteína do pico viral (S) o que torna o SARS-CoV-2 bem distinto do SARS-CoV-1 (KUMAR et al., 2020).

Embora o sítio S1/S2 do SARS-CoV-2 possuam outras proteases, incluindo TMPRSS2 e cathepsin-B ou L (CTS-B ou L), a inserção do FCS pode ter proporcionado alguma vantagem ao SARS-CoV-2, que precisa ser ainda mais explorada. Estudos recentes de Johnson e colaboradores. mostraram que um mutante SARS-CoV-2 sem FCS na proteína de pico tinha reduzido a replicação em células respiratórias humanas, e assim teria a COVID-19 atenuada em modelo de animal, fornecendo indicações preliminares de que os FCS podem sim, contribuir para maior virulência do SARS-CoV 2 (JOHNSON et al., 2021).

ECA2 também é amplamente expressa em células endoteliais e atua como um componente importante na manutenção da homeostase vascular. Além disso, o SARS-CoV-2 regula o ECA2 da células-alvo, o que leva ao excesso de geração de angiotensina II, um metabólito ativo que promove inflamação, vasoconstrição, proliferação celular e, eventualmente, fibrose pulmonar. Essas propriedades do

SARS-CoV-2 contribuem para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SARA) e, como resultado, podem levar à insuficiência pulmonar (PASCOAL et al., 2020).

A capacidade do SARS-CoV-2 de induzir um estado de hiper estimulação do sistema imunológico foi reconhecida no início da pandemia. A COVID-19 está também associada às alterações nos leucócitos circulantes e um aumento expressivo na concentração de citocinas pró-inflamatórias no soro, tanto na forma leve, quanto na forma grave da doença. As citocinas pró-inflamatórias principais são as interleucinas IL 6, IL-1 β , IL-10, IL-17, TNF, GM-CSF. Estas geralmente estão presentes em grande quantidade nos pacientes graves e geram fenômenos conhecidos como “tempestade de citocinas” ou “síndrome de liberação de citocinas” (DOTAN et al., 2021).

Evidências demonstram que o SARS-CoV-2 tem a capacidade de induzir a síntese de múltiplos anticorpos, que podem ter efeito gatilho para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Essas respostas autoimunes podem desenvolver-se através de dois mecanismos principais conhecidos, tanto pela capacidade do vírus de induzir hiper estimulação do sistema imunológico quanto pela semelhança molecular entre o vírus e os componentes do hospedeiro (DOTAN et al., 2021).

1.4 Apresentação da doença e diagnóstico

SARS-CoV-2 possui alta transmissibilidade e tempo de incubação médio é de 5-6 dias, podendo se estender até 14 dias, de acordo com dados da World Health Organization (www.who.int, acessado em 28/01/2022). A transmissão ocorre pelo contato direto e indireto de gotículas ou secreção respiratória, e há uma preocupação com a transmissão aérea, especialmente por aerossol (WIDDERS, et al, 2020). Há vários sintomas como fadiga, mialgia, febre, tosse seca, diarreia, congestão das vias aéreas superiores e anosmia e ageusia (KAMAL, et al 2021).

O quadro clínico inicial da COVID-19 é caracterizado como uma Síndrome Gripal (SG). O diagnóstico pode ser feito por anamnese, investigação clínico-epidemiológica e exame físico adequado, caso este apresente sinais e sintomas característicos. Deve-se considerar o histórico de contato próximo ou domiciliar nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com pessoas já confirmadas para COVID-19 (<https://www.gov.br/saude> acessado em 02/01/2022). A infecção pelo

SARS-CoV-2 pode variar de casos assintomáticos e manifestações clínicas leves, até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas de gravidade como dessaturação (queda da oxigenação), insuficiência respiratória e hipotensão, ou mesmos sinais de sepse. Cerca de 80% das infecções por SARS-CoV-2 são tratadas ambulatorialmente (doença respiratória leve) e cerca de 15% dos pacientes precisam de cuidados de internação para pneumonia moderada a grave. Entre os pacientes hospitalizados, 5% se tornaram pacientes críticos, necessitando de internação em unidade de terapia intensiva. O tempo médio dos sintomas iniciais até a ocorrência de dispneia é em média de cinco dias, geralmente quando ocorrem as hospitalizações (LV et al., 2020).

Em pacientes gravemente doentes, a progressão do quadro pode ser rápida, levando a falência múltipla de órgãos e até mesmo a morte (TSAI, et al., 2020). Os indivíduos com maior probabilidade de apresentar sintomas mais graves e com maior mortalidade são idosos, sexo masculino, com comorbidades como diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade, doenças pulmonares ligadas ao tabagismo e doenças autoimunes. Algumas complicações observadas incluem síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), choque séptico, coagulação intravascular disseminada e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos em poucos dias (ESTEVÃO,2020).

A doença COVID-19 é dividida em fases, sendo a primeira, ou fase I, quando ocorre a replicação viral, e geralmente, 10-60% dos pacientes são assintomáticos. Na fase II, ocorre a disseminação viral e o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos de um resfriado comum. A fase III ocorre em cerca de 45% dos pacientes, e é dita como fase inflamatória, onde ocorre elevação de marcadores inflamatórios, citocinas, elevação do dímero-D e fibrinogênio, e é quando começa a aparecer nos testes de anticorpo para SARS-CoV 2 os anticorpos neutralizantes IgM e IgG. A fase final ou fase IV ocorre em 15% dos pacientes infectados e nela as inflamações acometem os microvasos, alterando os fatores de Virchow e a agregação plaquetária. Nesta fase os pacientes geralmente apresentam complicações tromboembólicas, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e outras (SIDDIQI et al,2020).

De forma geral, os casos também podem ser classificados em assintomáticos, caracterizados por teste laboratorial positivo para COVID-19 e ausência de sintomas; casos leves, caracterizados com a presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta e coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor

abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaléia; casos moderados, que incluem sintomas, desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de sintomas relacionados à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia), com o desenvolvimento de pneumonia, sem sinais ou sintomas de gravidade; os casos graves são considerados em pacientes com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (Síndrome Gripal), que apresentam dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, e/ou coloração azulada de lábios ou rosto. Existem também os casos críticos, quando os pacientes apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo com insuficiência grave com disfunção de múltiplos órgãos, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (<https://www.gov.br/saude>, acessado em 02/01/2022).

Segundo classificação do *National Institute of Health (NIH)* dos Estados Unidos da América, os pacientes com doença moderada são indivíduos com teste positivo que apresentam envolvimento das vias aéreas inferiores no exame clínico (cansaço e dispneia) e/ou alterações nos exames de imagem, além de saturação de oxigênio maior que 94%, sem necessidade de uso de oxigênio suplementar. Os indivíduos com COVID grave apresentam teste positivo e com Saturação de O₂ < 94% em ar ambiente ou uma relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg, ou ainda, frequência respiratória > 30 incursões respiratórias/minuto ou acometimento pulmonar > 50%. Os pacientes com doença crítica são aqueles portadores de COVID que evoluem com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> - acessado em 30/12/2021).

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado tanto por testes de biologia molecular, sorologia ou testes rápidos. O teste de biologia molecular permite identificar a presença do material genético (RNA) do SARS-CoV-2 em amostras de secreção respiratória, por meio da metodologia de PCR em tempo real (RT-PCR) e amplificação isotérmica mediada por loop com transcriptase reversa (reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification, RT-LAMP) (JAMWAL, et al, 2021).

A sorologia detecta anticorpos IgM, IgA e/ou IgG produzidos pela resposta imunológica do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2, podendo diagnosticar doença ativa ou pregressa. As principais metodologias são: Ensaio Imunoenzimático

(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – Elisa), Imunoensaio por Quimioluminescência (Clia), e Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (Eclia).

Os testes rápidos estão disponíveis em dois tipos, de antígeno e de anticorpo, por meio da metodologia de imunocromatografia. O teste rápido de antígeno detecta proteína do vírus em amostras coletadas de nasofaringe, e deve ser realizado na infecção ativa (fase aguda), enquanto o teste rápido de anticorpos detecta IgM e IgG de fase convalescente, em amostras de sangue total, soro ou plasma.

RT-PCR é um teste de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em tempo real que verifica a presença de material genético do vírus, e confirma se o indivíduo está infectado com o SARS-CoV 2. Assim, é considerado o teste definitivo e padrão ouro segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (<https://oms.br>, acessado em 03/01/2022). Os testes RT-PCR geralmente utilizam secreções respiratórias, coletadas por meio de *swab* de orofaringe (garganta) ou nasofaringe (nariz). São realizados em laboratórios clínicos e podem levar alguns dias para emissão de laudo (<https://www.gov.br/anvisa>, acessado em 01/01/2022).

De fato, os resultados falsos-positivos do RT-PCR estão relacionados à contaminação cruzada de amostras e erros de manuseio. Em contrapartida, imprecisões durante qualquer etapa da coleta, armazenamento e processamento de amostras podem levar a resultados falsos-negativos. Vários estudos demonstraram a presença de RNA de SARS-CoV-2 nas fezes em uma proporção significativa de pacientes, porém geralmente em níveis mais baixos do que o trato respiratório. O pico de carga viral ocorre mais tarde nas fezes, em comparação com o trato respiratório e foi detectado até 33 dias após PCRs respiratórios negativos, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais e sem correlação com a gravidade da doença (MARTINS et al., 2020).

Para evitar a reação cruzada com outros coronavírus humanos, dois alvos moleculares devem estar envolvidos neste ensaio: um alvo não específico para detectar outros CoVs, e um alvo específico para SARS-CoV-2. A comparação dos resultados obtidos com o direcionamento de todos os genes estudados mostrou que o gene *RdRp* é o alvo mais apropriado com maior sensibilidade (CHEN et al., 2020).

Chen et al., propuseram um novo ensaio RT-PCR visando uma sequência do RdRp/HeI que poderia detectar baixa carga SARS-CoV-2 no trato respiratório superior, plasma e amostras de saliva sem qualquer reatividade cruzada com outros vírus respiratórios comuns (CHEN et al., 2020). Para melhorar as técnicas de

diagnóstico molecular para COVID-19, métodos baseados em amplificação isotermal estão atualmente em desenvolvimento. A amplificação isotermal mediada em loop (LAMP) utiliza a polimerase de DNA e 4 a 6 primers diferentes ligando-se às sequências distintas no genoma alvo. O teste de diagnóstico lamp para COVID-19 é mais específico e sensível em comparação com os ensaios RT-PCR convencionais e não depende de equipamentos de laboratório especializados, como um termociclador (PARK, et al 2020).

O paciente também pode ser diagnosticado através de Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), quando são encontradas imagens sugestivas como opacidade em vidro fosco, com infiltrados “algodonosos”. Sabe-se que a pneumonia, seguida de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, é a manifestação mais grave da infecção pelo SARS-CoV-2. Em geral, o paciente desenvolve sintomas com febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais, nem sempre detectados no Raio X, e muitas vezes necessitando de tomografia computadorizada para serem identificados. Guan e colaboradores descreveram os sintomas mais frequentes em indivíduos hospitalizados na China, apontando a febre em 99-88,6% dos pacientes, a fadiga 70%-38,1%, a tosse seca em 59%, a anorexia em 40%, as mialgias em 35%, a dispneia em 31%, a conjuntivite em 0,8%, a congestão nasal em 4,8%, a cefaleia em 13,6% e a secreção respiratória em 33,7% (GUAN et al, 2020).

1.5 Teoria da gravidade da doença

A doença causada pelo SARS-CoV-2, é complexa, possui clínica pouco específica, mas possui fases de progressão da doença já bem descritas. Inicialmente, foi conceituada como uma doença viral principalmente respiratória, e atualmente é considerada uma doença multissistêmica e heterogênea. Assim, os pacientes idosos, imunossuprimidos e/ou com comorbidades apresentam risco maior de desenvolver COVID grave (HIGGINS, et al., 2021).

O mundo está diante de uma doença grave, com múltiplas facetas e muitas variantes dependentes da carga viral, da interação vírus-hospedeiro e das comorbidades do hospedeiro. Uma das hipóteses sobre gravidade do SARS-CoV-2 deve-se à ativação excessiva do sistema imune, chamada de linfocitose hemofagocítica (HLH), uma entidade rara, mas potencialmente fatal. A HLH é uma

síndrome hiper inflamatória que acomete múltiplos órgãos levando-os à falência funcional (MEHTA et al., 2020).

Em adultos, o HLH é mais comumente desencadeado por infecções virais e quadro de sepse, ocorrendo em 3,7%- 4,3%. As características do HLH incluem febre alta, linfocitopenias e hiperferritinemia, além do envolvimento pulmonar (incluindo a SARA) e acomete aproximadamente 50% dos pacientes. A hiperinflamação é calculada usando o HScore, e é confirmada se maior ou igual a 169, proposto por Fardet em 2014 (FARDET, 2014 & BARBA et al., 2015).

Tabela 1. Cálculo de HScore para HLH.

Temperatura	
<38-4°C	0
38-4-39-4°C	33
>39-4°C	49
Hepatomegalia e/ou esplenomegalia	
Sem	0
Hepatomegalia ou esplenomegalia	23
Hepatomegalia e esplenomegalia	38
Número de linfócitos	
Uma linhagem	0
Duas linhagens	24
Três linhagens	34
Triglicérides (mmol/L)	
<1-5 mmol/L	0
15-4-0 mmol/L	44
>4-0 mmol/L	64
Fibrinogênio (g/L)	
>2.5 g/L	0
2-5 g/L	30
Ferritina (ng/ml)	
<2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/ml	35
>6000 ng/ml	50
AST	
>30 UI/L	0
≥ 30 UI/L	19
Hemofagocitose em aspirado de medula óssea	
Não	0
Sim	35
Imunossupressão conhecida	
Não	0
Sim	18

FONTE: Modificado, <http://saintantoine.aphp.fr/score>.

Em todos os pacientes com COVID-19 graves deve ser considerada a hipótese de hiper inflamação usando o HScore (Tabela 1). Se a pontuação for maior ou igual a 169, identifica-se os pacientes propensos a HLH, mas Wood e colaboradores, observaram que só o HScore não foi bom preditor de HLH, necessitando ser associado a medidas laboratoriais, como a proteína C reativa (PCR) e a ferritina por exemplo (WOOD et al, 2021).

O acúmulo de citocinas e a infiltração de células inflamatórias do sangue resultam na “tempestade inflamatória”, estimulando a super ativação da resposta imune do corpo, que aumenta o dano celular levando a apoptose. Após a infecção ocorre a lise celular e são liberadas citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL) 1 e 6, fator de adesão endotelial, fator de necrose tumoral, fator estimulante de colônia de granulócitos, interferon IFN-alfa 2a ou IFN-beta, proteína 1 quimioatraente de monócitos e proteína inflamatória macrófaga 1a (HASSELBALCH, et al., 2021).

Outra hipótese da alta virulência do SARS-CoV é a interação viral e enzimática entre SARS e ECA. Tanto o SARS-CoV 1 da epidemia de 2002 a 2004, quanto o SARS-CoV-2, responsável pela pandemia atual, atuam na célula mediante ECA2, desregulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA é um complexo crucial na regulação fisiológica e patológica das funções cardíacas, neuronais, vasculares e renais, sendo responsável pelo controle da pressão arterial e a homeostase do corpo humano (RIVAS, et al 2020).

A ECA2 parece ter a função principal de manter o equilíbrio entre os efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios, proliferativos, pró fibróticos e oxidativos destes sistemas e seus antagonistas, por meio da degradação e redução da produção de angiotensina II e formação de angiotensina I (SCIALO et al., 2020).

Um dos fatores da lesão do sistema cardiovascular é o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina secundária ao vírus, e relacionada à enzima de conversão da angiotensina II (ECA2), presente em altas concentrações no pulmão e no coração. A ECA2 é o receptor funcional para o SARS-CoV-2, propiciando a invasão da célula hospedeira (ASSELTA et al, 2020).

A angiotensina 1-7 (Ang 1-7), convertida pela ECA2 a partir de angiotensina II, exibe efeitos anti-proliferativos, anti-fibrose, anti-apoptótico e vasodilatador com vários efeitos protetores cardiovasculares, e esta expressão encontra-se reduzida na COVID-19. Observações clínicas mostraram que os níveis plasmáticos de Angiotensina II aumentam, significativamente, em pacientes com COVID-19,

sugerindo, que a ligação do COVID-19 ao ECA2 leva à liberação excessiva de Angiotensina II através do sistema renina-angiotensina (BRANDÃO, et al 2020).

Além desses elementos, fatores genéticos também desempenham um papel importante na infecção pela COVID-19. As diferenças individuais herdadas na suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 estão ligadas à presença de polimorfismos genéticos, especialmente naqueles que codificam os receptores envolvidos no processo da penetração viral. Essas alterações de DNA são transmissíveis de uma geração a outra, detectáveis em pelo menos 1% dos indivíduos em uma população, e poderiam explicar as diferenças entre indivíduos na suscetibilidade a algumas doenças multigênicas e complexas como a COVID-19. A literatura descreve que muitos genes diferentes estão associados a um maior risco para COVID-19 grave, notadamente aqueles codificadores para os receptores ECA2, TMPRSS2 e CD26 (Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)) (VALENCIA et al., 2020).

O nível de expressão ECA2 é significativamente aumentado nos homens em relação às mulheres, o que poderia explicar a predominância masculina do COVID-19. ECA2 é um gene polimórfico com cerca de 1700 polimorfismos e suas frequências variam entre populações. O estudo de STAWISKI et al., (2020) indicou que há muitas variantes genéticas em genes ECA2 (S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P e H378R) e que estão associadas ao risco aumentado de COVID-19 (STAWISKI, et al, 2020).

Já o TMPRSS2, altamente expresso no tecido pulmonar, apresenta -se com quatro polimorfismos (rs464397, rs 469390, rs2070788 e rs383510) já detectados. Acredita-se que essas variantes poderiam potencialmente influenciar a expressão e função do TMPRSS2 (ASSELTA, et al, 2020).

Em uma grande coorte italiana, a expressão genética TMPRSS2 foi influenciada pelo gênero. Algumas variantes genéticas neste gene estão associadas à maior expressão do TMPRSS2 e reguladores andrógenos, que poderiam explicar a gravidade do COVID-19 no sexo masculino (ASSELTA, et al, 2020). Por meio de todo o sequenciamento, o estudo de Torre-Fuentes et al., em Madri, observaram fortes correlações entre três variantes no gene *TMPRSS2* (rs75603675, rs61735792 e rs61735794) e SARS-CoV-2 (TORRE-FUENTES, et al., 2020).

O gene CD26 também é conhecido como Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), e é um receptor celular que rege a entrada SARS- CoV-2 na célula humana. A avaliação da suscetibilidade genética do CD26 para COVID-19 mostrou correlação com

avariante rs13015258. A literatura também sugere as interações intermoleculares entre a proteína de pico de superfície SARS-CoV-2 (S) e os receptores TMPRSS2 e CD26 (SORLETE, et al 2020). Assim, é possível que a regulação pré-existente de DPP aumentou a suscetibilidade à síndrome pós-COVID19 através do aumento da entrada viral do SARS-CoV-2 (VIJAYAKUMAR, et al, 2022).

Vale ressaltar que alguns genes exercem um fator protetor contra a COVID-19, como o gene de *MUC5B* e *MUC5AC*, que codificam a mucina das vias aéreas, formando uma barreira contra infecções (VERMA, et al, 2021).

1.6 Cascata inflamatória

O SARS-CoV-2 inicia a infecção pelas vias aéreas, invadindo as células epiteliais das vias aéreas superiores, depois as células epiteliais alveolares (pneumócitos tipo 2), passando às células endoteliais e macrófagos alveolares, onde estão os receptores ECA2. O SARS-CoV-2 causa a destruição de alvéolos e células adjacentes como resultado da replicação viral. As células infectadas ativam a via NLRP3-inflammasome, estimulando a secretar IL-1 β , IL-18, TNF- α e IL-33, e posteriormente entram em apoptose, ativando outras células adjacentes e os macrófagos alveolares (SANZ et al,2021). Os macrófagos alveolares são ativados pela presença do vírus ou células adjacentes infectadas, liberando rapidamente citocinas pró-inflamatórias como IL- β , IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-8 que afetam rapidamente a permeabilidade e a composição molecular de endotélios alveolares. Outros mecanismos imunológicos como a ativação de mastócitos, responsáveis pela liberação de histaminas, podem também levar a ativação do sistema de complemento (SANZ et al,2021).

As células dendríticas (CDs), derivada de monócitos, são células apresentadoras de antígenos, consideradas mensageiras cruciais entre a imunidade inata e a adaptativa, possuindo papel central na defesa contra vírus. Após capturar o vírus, as células dendríticas migram para os órgãos linfóides secundários, onde participam da diferenciação de linfócitos T. Acredita-se que o comprometimento da resposta efetiva dos linfócitos T está associada a disfunção das CDs na COVID-19 (SU et al, 2022).

As CDs são amplamente distribuídas no trato respiratório, onde atuam como importantes sentinelas. Autópsias de pacientes com COVID-19 mostraram que o

SARS-CoV-2 causa morte celular em órgãos linfóides secundários, o que pode comprometer a apresentação antigênica. Foi relatado que o SARS-CoV-2 é capaz de ficar em estado de latência nas CDs, o que impossibilita a sua ativação, prejudicando a apresentação de peptídeos aos linfócitos T, como também a geração de linfócitos Th1, e assim, ocasionam uma redução da resposta imune celular e pior prognóstico. Além disso, o SARS-CoV-2 pode desregular a CD, estimulando a produção de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-8), chamada de tempestade de citocinas que, associada a uma resposta antiviral inadequada, contribui para a inflamação exacerbada observada na COVID grave. Por outro lado, mostrou-se uma correlação entre a ativação de CDs por trombina-PAR-1 e a hipercoagulabilidade em casos graves da COVID-19 (SU, et al, 2022).

As células do mastro (MCs), responsáveis pela estimulação de mastócitos e liberação de histamina, também regulam as funções das células imunes, como as células dendríticas, monócitos/macrófagos, granulócitos, células T, células B e células NK (AFRIN, et al., 2020). O papel dos mastócitos na inflamação induzida pelo coronavírus e nas tempestades de citocina já foram descritos e sabe-se que também estas células expressam a ECA2, agora conhecida como o principal receptor do SARS-CoV-2, definindo desta forma uma rota pela qual os mastócitos também poderiam se tornar hospedeiros para este vírus (THEOHARIDES, et al., 2020). Por isso, após uma infecção aguda pelo COVID-19, muitas pessoas logo manifestam uma variedade de doenças crônicas e muitas vezes inflamatórias multissistêmicas, provavelmente pela hiperestimulação do sistema imune e/ou inflamatório por todas estas vias (AFRIN et al., 2020).

O mecanismo pelo qual a infecção pelo SARS-CoV-2 também pode ocasionar tantas alterações metabólicas ou mesmo sequelas deve-se à forte ligação viral com a ECA2. O receptor ECA2 foi identificado no ano de 2000, como um homólogo do Receptor ECA, compartilhando 40% de identidade e 60% de semelhança, respectivamente. Está localizado no cromossomo Xp22 e é formado por 18 exons e 20 introns gerando 6 variantes. ECA2 consiste de 805 aminoácidos e tem apenas um único domínio extracelular N-terminal, contendo o domínio ativo do local catalítico, um domínio de ligação de zinco (BEYERSTEDT et al., 2020).

Um estudo comparativo realizado por Ackerman et al., em autópsias de pulmões de pacientes que foram a óbitos por insuficiência respiratória associada a infecção por influenza e por COVID 19, demonstrou em ambos, um padrão histológico

de infiltração perivascular de células T com dano alveolar difuso. Mas os pacientes com COVID-19 apresentavam lesões endoteliais graves pulmonares associadas à presença de vírus intracelular, com alteração de membrana, além de doença microangiopática e sinais de trombose. Os microtrombos capilares alveolares foram 9 vezes mais prevalentes em pacientes com COVID-19 que em outros vírus (ACKERMAN et al, 2020).

O vírus SARS-CoV 2 também foi descrito por Ehrenfeld et al., como um fator desencadeante de desregulação autoimune. Em um estudo retrospectivo semelhante ao realizado pela da China com 21 pacientes com pneumonia SARS-CoV-2, os autores registraram uma prevalência entre 20 e 50% de autoanticorpos relacionados a doenças autoimunes. Há muito tempo havia sido estabelecido que os vírus são um componente substancial de fatores ambientais que contribuem para a produção de anticorpos autoimunes, bem como doenças autoimunes (EHRENFELD, et al.,2020).

Em um estudo de revisão, Dotan et al., apontaram uma forte associação entre a COVID-19 e o sistema imunológico no que diz respeito à tendência de os pacientes desenvolverem doenças autoimunes. Foi enumerando mais de quinze autoanticorpos, além de dez doenças autoimunes distintas, além de descreveram a anosmia e outras alterações olfativas como uma manifestação adicional de autoimunidade. Todas essas doenças estão relacionadas à hiperestimulação do sistema imunológico, à resposta dos neutrófilos com citocinas e à semelhança molecular entre os autoanticorpos do hospedeiro e do vírus (DOTAN et al, 2021).

Há também relatos na literatura que a COVID aumenta o risco de aparecimentos de doenças autoimunes, como síndrome antifosfolípídica, Guillain-Barré, doença de Kawasaki e vários outros. E é de grande relevância este reconhecimento a fim de lidar adequadamente com os pacientes (DOTAN, et al., 2021).

1.7 Biomarcadores inflamatórios

STORCH et al., definiram “biomarcador” como “uma característica que é objetivamente medida e avaliada como indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos, ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica” (STORCH et al., 2017).

Sabe-se que os biomarcadores podem ser células específicas, moléculas, genes, expressão de genes, enzimas ou hormônios, um parâmetro químico, físico ou biológico e não servem apenas para diagnosticar ou avaliar a progressão da doença, mas também para monitorizar o efeito do tratamento.

Os biomarcadores clínicos são geralmente definidos como os indicadores biológicos mensuráveis da presença, gravidade ou tipo de doença em ambientes médicos (STRIMBU, et al., 2010). Já um biomarcador prognóstico é uma característica clínica ou biológica, que fornece informações sobre a evolução da saúde do paciente, independentemente do tratamento.

Tanto os biomarcadores clínicos e prognósticos são particularmente importantes em pandemias, uma vez que podem melhorar o conhecimento frente à doença e proporcionar melhor seguimento e tratamento dos pacientes. Em especial, os biomarcadores respiratórios, já bem descritos na literatura, estão associados à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Existe um aumento da mortalidade em pacientes com maiores níveis de IL-8, ICAM-1, e melhora da sobrevivência nos pacientes com maior nível sérico de óxido nítrico. Biomarcadores também desempenham um papel fundamental na previsão de complicações futuras ou na gravidade da doença e podem ser úteis como um indicador para o prognóstico da COVID-19 (STRIMBU, et al., 2010).

A identificação de biomarcadores laboratoriais eficazes capazes de classificar os pacientes com base em seu risco é imprescindível para poder garantir o tratamento imediato. Sendo assim, utilizar biomarcadores de fase aguda também nos pacientes pós-COVID, relacionando-os com sintomas e criando ferramentas para melhor acompanhamento dos pacientes, podem ajudar a prevenir complicações e melhorar o entendimento da doença e seu melhor prognóstico.

O número de casos de COVID-19 aumentou rapidamente desde março de 2020, e a quantidade de publicações científicas também cresceu exponencialmente. No entanto, estudos sobre biomarcadores relacionados à COVID-19, ainda precisam ser melhor explorados.

Biomarcadores inflamatórios também estão correlacionados com a gravidade da doença. Em uma revisão sistemática de marcadores de processos inflamatórios, os níveis de todos os marcadores testados (proteína C-reativa, procalcitonina (PCT), IL-6, taxa de hemossedimentação e ferritina sérica) (ASGHAR, et al 2020) foram significativamente maiores em pacientes graves, em comparação com casos leves.

Além disso, há indicação que o aumento dos níveis de IL-6 está relacionado a maiores taxas de mortalidade (MALIK et al, 2021).

Chen e colaboradores demonstraram em um estudo, com 710 pacientes hospitalizados, a prevalência do aumento de creatinina e uréia sérica de 15,5% e 14,1% respectivamente e dados de insuficiência renal aguda em 3,2% (CHEN et al, 2020). Já em um estudo menor, com 110 pacientes, LI et al., revelaram a prevalência de aumento de creatinina e uréia sérica de 22% e 31%. Um dado interessante deste último estudo é que 106 dos 110 pacientes apresentaram alterações do parênquima renal na tomografia computadorizada pelo COVID. Esses dados apontam à teoria de que existe um dano renal subclínico nos pacientes COVID em fase inflamatória que pode contribuir para a progressão do quadro (LI et al, 2020).

A incidência de lesão hepática no COVID-19 pode chegar a 43,4%, sendo que a proporção de pacientes com função hepática anormal foi significativamente maior nos casos críticos do que nos casos não críticos. A lesão hepática do COVID-19 pode ser devido a um dano transitório dos hepatócitos, dos ductos biliares, onde são expressos o receptor ECA2. Na admissão, 39,1% dos pacientes apresentavam alterações das enzimas hepáticas em graus variados (CICHOZ-LACH, et al., 2021).

Outras manifestações do sistema digestivo incluem perda de apetite (39,9% a 50,2%), diarreia (2,0% a 49,5%), náuseas (1,0% a 29,4%), vômitos (3,6% a 15,9%), dor abdominal (2,2% a 6,0%) e hemorragia digestiva (4,0%) que pode ocorrer em casos graves (CICHOZ-LACH, et al., 2021).

Quanto às lesões cerebrais, acredita-se que o vírus possa penetrar no cérebro através do bulbo olfatório e avançar para outras áreas cerebrais, incluindo tálamo e tronco cerebral, o que poderia explicar a anosmia. A prevalência de hiposmia ou anosmia foi de 85,6% e de ageusia de 88% em um estudo com 417 pacientes com COVID-19 de gravidade leve a moderada realizado em 12 hospitais europeus. A alteração olfativa apareceu mais cedo do que os outros sintomas em 11,8% dos casos (LECHIEN, et al, 2020).

MAO et al., descreveram sinais de doenças cerebrovasculares em 214 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado laboratorialmente pela COVID-19. Destes, 36,4% tinham manifestações neurológicas, sendo que os pacientes mais graves apresentaram sintomas neurológicos com mais frequência do que os menos graves. As principais foram doenças cerebrovasculares agudas e alteração do nível de consciência (MAO, et al, 2020).

Muitos autores relacionam os sintomas crônicos pós-COVID como a Síndrome da Fadiga Crônica Pós-viral (FCPV), já relatada após infecções de outros vírus, como o Epstein-Barr, Coxsackie, Enterovírus e Herpesvírus humano tipo 6 (HHV6). A FCPV é caracterizada por fadiga, mialgia, mal-estar, perda da capacidade de concentração e, ocasionalmente, artralgia. Alguns sintomas persistentes pós-COVID estão relacionados à disautonomia, microangiopatia, lesão endotelial e lesão neural direta, documentadas em estudos de necrópsia de pacientes com doença grave. Outra hipótese para a persistência dos sintomas é que a presença do SARS-CoV-2 funcione como um gatilho para doença autoimune no futuro (DAVIDO, et al., 2020).

Chen et al., observaram em um estudo de coorte com 799 pacientes, onde 113 não sobreviveram e 161 foram recuperados, que havia concentrações maiores de ALT, AST, creatinina, CK, LDH, troponina cardíaca I, peptídeo natriurético cerebral e Dímero-D naqueles não-sobreviventes em comparação com pacientes recuperados (CHEN, et al, 2020). Du et al., em um estudo prospectivo com 179 pacientes, entre sobreviventes e não sobreviventes diagnosticados com pneumonia no COVID-19, identificaram que a troponina cardíaca estava entre os quatro fatores de risco preditivos da mortalidade (idade ≥ 65 anos, doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares simultâneas e linfocitopenia) (DU et al, 2020).

Zhang et al., relataram que na prática clínica, a dosagem de IL-6, Dímero-D, Desidrogenase Lática e das Transaminases Hepáticas, quando alteradas estão ligadas a um risco aumentado de complicações fatais. Contudo, a IL-6 é um exame difícil de dosagem em muitos laboratórios, além de ter um alto custo. No entanto, alterações de Proteína C Reativa e da Ferritina relacionam-se diretamente com alterações da Interleucina-6, sendo possíveis alternativas. As dosagens de Dímero-D, do tempo de protrombina e do fibrinogênio não se demonstraram específicas para complicações, como doença isquêmica e tromboembólica (revisado por ZHANG et al, 2020).

A Homocisteína, por sua vez, associada à idade, ao índice neutrófilo/linfócito (NLR) e ao tempo de início da doença antes da internação, foi descrita como melhor preditor de risco cardiovascular na COVID (PONTI, et al.,2020).

Yang et al. relataram linfocitopenia em 80% dos pacientes adultos em estado crítico com COVID-19, enquanto a taxa de linfocitopenia em infecção leves é de apenas 25% (YANG, et al 2020).

A causa da linfocitopenia no paciente com COVID parece estar ligada a desregulação das células T. Em pacientes com COVID-19, ambas as células T auxiliares e células T supressoras estavam abaixo dos níveis normais, com os menores níveis de células T auxiliares, associadas a casos graves. Pacientes com COVID-19 também têm menor nível de células T regulatórias, que são mais danificadas, em casos graves. Linfócitos citotóxicos, como linfócitos T citotóxicos (CTLs) e células natural killer (NK), são necessários para o controle da infecção viral, e a exaustão funcional dos linfócitos citotóxicos está correlacionada com a progressão da doença (YANG, et al, 2020).

O NLR é calculado simplesmente pela razão entre neutrófilos/linfócitos, e constitui um marcador inflamatório que pode prever a probabilidade de morte em pacientes com várias doenças cardiovasculares. Em um estudo realizado na China com 116 pacientes, foram comparados pacientes com COVID leve versus moderado (internação em UTI) versus graves (internação em UTI), e foi concluído que o índice neutrófilo/linfócito aumentado está diretamente relacionado com a gravidade da infecção pelo COVID-19 (SU, et al., 2020). A elevação do NLR pode ser devido à expressão desregulada de citocinas inflamatórias, e o aumento aberrante do neutrófilo patológico, bem como a ativação à regulação dos genes envolvidos na via de morte de linfócitos, no mecanismo da infecção pelo SARS-CoV-2 (CARPIO-ORANTES, et al, 2020).

Wood e colaboradores, descreveram em uma meta-análise 21 estudos que comparavam as principais alterações laboratoriais em pacientes COVID-19 graves, comparando sobreviventes a não sobreviventes. Um aumento significativo na bilirrubina total e CK, juntamente com ferritina sérica, contagem de leucócitos e IL-6 foi registrado em não sobreviventes em comparação com sobreviventes. Além disso, houve uma forte associação entre a lesão miocárdica, a tromboembolia e a COVID-19, demonstrando que o dímero-D e marcadores cardíacos são cruciais no monitoramento do paciente. Neste trabalho, os não sobreviventes tinham níveis de troponina cardíaca significativamente mais elevados, que foi atribuído à miocardite viral e lesão cardíaca por doença grave e progressão para falência de múltiplos órgãos (MOF). No MOF, elevação significativa das enzimas hepáticas (alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) está associada a mudanças críticas na função renal (uréia e creatinina) e marcadores de coagulação (revisado por WOOD et al, 2020).

A função hepática também foi identificada como um importante preditor de mortalidade de pacientes com COVID-19. Estudos sugerem que SARS-CoV-2 se liga diretamente ao receptor ECA2 dos colangiócitos e, portanto, anormalidades hepáticas podem ser decorrentes da disfunção de colangiócitos e de outras causas, como as induzidas por drogas e/ou por resposta inflamatória sistêmica (JOTHIMANI, et al, 2020).

Alguns dos parâmetros mencionados acima não só parecem estar relacionados com a gravidade da doença, mas também com mortalidade. Assim, monitorar a gravidade da COVID-19 usando esses indicadores séricos é fundamental para reduzir a mortalidade e nortear condutas de manejo precoce de pacientes relacionada com a severidade da doença, e um prognóstico ruim para estes pacientes. Em uma série clínica retrospectiva, os não sobreviventes apresentaram níveis mais elevados de IL-6, ferritina e PCR em comparação com os sobreviventes. A prática clínica atual sugere que a determinação de IL-6, dímero-D, LDH, e transaminases é útil para a estratificação de alto risco para pacientes (revisado por IZCOVICH et al., 2020).

Estudos preliminares descrevem processos vasculares subjacentes a danos de órgãos em pacientes gravemente doentes, induzidos pela ativação de cascatas inflamatórias, ativação complementar e citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Danos microangiopatias causam edema e Síndrome do Desconforto Respiratório Aguda (SDRA), e desempenha um papel significativo na injúria cardiovascular (isquemia, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar) e lesões cerebrais (embolia). Sua gravidade infelizmente não é facilmente previsível através de biomarcadores de laboratório atualmente utilizados, como Dímero-D ou tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina ativado (PT/TTPa) (revisado por IZCOVICH et al., 2020).

HUANG et al., realizaram um estudo multicêntrico de 150 casos confirmados de COVID-19 em Wuhan, China, e observaram que hiperferritinemia e IL-6 são marcadores patognomônicos de pior prognóstico e maior mortalidade (HUANG et al, 2020).

Os biomarcadores clínicos aplicados rotineiramente em ambientes hospitalares foram recentemente propostos, testados e analisados para identificar casos graves de COVID-19. Para a COVID-19 aguda já foram identificados os biomarcadores, como aqueles marcadores de gravidade e pior prognóstico. São eles: Marcador Hematológico (contagem de linfócitos, contagem de neutrófilos, proporção de

neutrófilo-linfócito (NLR); Marcador inflamatório proteína C-reativa (PCR); Marcador da taxa de sedimentação de eritrócito (ESR); Marcador procalcitonina (PCT); Marcador imunológico (interleucina (IL-6) e Marcadores Bioquímicos (dímero-D, troponina, creatina quinase (CK), aspartato aminotransferase (AST), além daqueles relacionados às cascatas de coagulação importantes no diagnóstico da coagulação intravascular disseminada (CID) e síndrome do sofrimento respiratório agudo (SARA) (PONTI, 2020). Níveis desses biomarcadores séricos, como uréia sérica, creatinina, proteína C reativa (PCR) foram relatados com elevação de seus valores em pacientes graves com COVID-19, quando comparados a casos leves. Além disso, diferenças significativas nas concentrações de bilirrubina, creatina fosfoquinase e a desidrogenase láctica também foram relatadas (TAJBAKSHI, et al, 2021).

Com o passar dos meses, dados da literatura reforçam que pacientes recuperados da COVID-19 podem apresentar sintomas prolongados e descompensação de suas patologias de base. Sugere-se que a identificação de biomarcadores laboratoriais eficazes capazes de identificar os pacientes com base em seu risco é imprescindível para garantir o tratamento imediato e minimizar risco de complicações. Isso pode envolver utilizar biomarcadores de fase aguda nos pacientes pós-COVID, relacionando-os com sintomas e criando ferramentas para melhor acompanhamento dos pacientes e entendimento da doença.

A comunidade científica está em busca por biomarcadores confiáveis relacionados à progressão da doença, a fim de estratificar o risco de complicações do paciente, garantindo assistência médica justa e assertiva. A identificação de novos biomarcadores está estritamente relacionada à compreensão de mecanismos patogénéticos virais, bem como danos celulares e de órgãos. Biomarcadores eficazes seriam úteis para triagem, gerenciamento clínico e prevenção de complicações graves.

Apesar da gravidade do cenário instaurado pela pandemia, não há, até o momento, evidências capazes de identificar com precisão pacientes com maior risco de evolução não desejável. Sabe-se que, por muitas vezes, os médicos consideram uma infinidade de fatores individuais, baseados em resultados de exames clínicos, laboratoriais e complementares, para a tomada de decisões de tratamento. Nesse sentido, consideramos a necessidade urgente de biomarcadores prognósticos precisos para prever o risco de morbidade, a fim de orientar as decisões clínicas, alocar recursos e informar projetos de estudos de tratamentos emergentes. Portanto,

quantificar o impacto dos marcadores laboratoriais utilizados na prática clínica como biomarcadores prognósticos é fundamental para o manejo efetivo do paciente sobrevivente ao COVID.

1.8 Síndrome pós-COVID

Vários autores descrevem sobre os mecanismos potenciais que contribuem para a fisiopatologia da Síndrome pós-COVID. O primeiro é sobre a patofisiologia específica do vírus, o segundo sobre as alterações imunológicas e hiper inflamatórias em resposta ao vírus, e o terceiro e último, sobre as sequelas esperadas de doenças pós-críticas. Além disso, em torno de 25-30% sobreviventes de COVID-19 agudo podem ter risco aumentado de infecções com bactérias, fungos (aspergilose pulmonar) ou outra patogênese. No entanto, essas infecções secundárias não explicam as sequelas persistentes e prolongadas de COVID-19 pós-aguda. (RAWSON, et al 2020).

A Síndrome Pós-COVID ou “Long COVID” é um termo recente. Foi usado pela primeira vez por Elisa Perego, da Lombardia, em 20 de maio de 2020 (PEREGO, et al, 2020). Perego descreve a doença como sendo “cíclica, progressiva e multifásica”.

Segundo Jiang e colaboradores, após o COVID os pacientes podem ter sequelas ou mesmo outras complicações clínicas que duram semanas a meses após a recuperação inicial, e recebe a denominação de síndrome pós-COVID (JIANG, et al 2020). A Síndrome pós-COVID apresenta muitas descrições na literatura. Busatto e colaboradores, em um estudo observacional com 3 mil indivíduos, descreveram a síndrome em pacientes após recuperação da fase aguda da doença, com manifestações clínicas, tanto subjetivas quanto objetivas, que se estendem por 3 semanas ou até mesmo 3 meses após a infecção por COVID. De acordo com a literatura, 20 a 90% dos pacientes que tiveram COVID-19 têm sintomas por semanas ou meses após o diagnóstico da infecção (BUSATTO et al.,2021).

Huang et al, 2021, descreveram a síndrome pós-COVID como uma afecção que acomete pacientes após o novo coronavírus, cujos sintomas podem durar dois meses ou mais. Os pacientes que persistem com sintomas, mesmo após 60 dias de infecção, têm maior gravidade e maior risco de complicações (HUANG et al, 2021). Já Nalbandian e colaboradores definiram a Síndrome pós-COVID-19 em pacientes com

sintomas persistentes por 4 semanas ou mais da infecção inicial da SARS-CoV 2, após a exclusão de um diagnóstico diferencial (NALBANDIAN, et al 2021).

A Síndrome pós-COVID persistente é uma entidade patológica rara, que vem se destacando no cenário médico. No entanto, pouco se sabe sobre sua prevalência, fatores de risco e seu comportamento. Alguns autores ainda descrevem a COVID persistente, para agrupar pacientes com sintomas persistentes, crônicos e acima de 6 meses, após exclusão de um diagnóstico diferencial (MAHASE, et al, 2020).

Com base na literatura, o pós-COVID é dividido em duas categorias. A primeira categoria inclui pacientes subagudos, indivíduos que após infecção do COVID mantêm-se sintomáticos ou com alguma anormalidade entre 4 a 12 semanas da infecção inicial. A segunda categoria enquadra os pacientes considerados como Síndrome crônica pós-COVID, que inclui aqueles cujos sintomas e anormalidades persistem além de 12 semanas do início do COVID-19 agudo, após exclusão de outros diagnósticos ou doenças (MAHASE, et al, 2020).

Pesquisadores sugerem que a sintomatologia da Síndrome pós-COVID se deve a baixa resposta de anticorpos à infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta inflamatória prolongada à infecção vírus e a reinfeção pelo SARS-CoV-2 como possíveis mecanismos. Estima-se que a persistência de sintomas pós-covid varia entre 40-90% nos pacientes em geral. Esta grande diferença deve-se à heterogeneidade dos grupos, diferença de idade, comorbidades, gravidade da infecção e carga viral, que determinam evoluções clínicas diferentes e variadas (LOPEZ-LEON et al., 2021).

A maioria dos sujeitos recuperados do COVID-19, como citado acima, continuavam apresentando sintomas leves como fadiga, dor de cabeça ou manifestações mais críticas como fibrose pulmonar e miocardite. Os sintomas mais relatados foram fadiga, ansiedade, dor nas articulações e dor de cabeça. A gravidade da Síndrome pós-COVID-19 foi correlacionada com a gravidade da infecção, que também estava relacionada à presença de comorbidades como doenças cardiovasculares, pulmonares e câncer (KAMAL, et al, 2021). É importante definir os sintomas após o COVID se estão relacionados à Síndrome pós-COVID, a exacerbação da doença de base ou a uma nova doença.

Os pacientes internados durante o COVID-19 agudo em unidade de terapia intensiva (UTI) ou que tiveram necessidade de uso de dispositivo ventilatório invasivo ou não invasivo, bem como as mulheres, foram indivíduos que tiveram maior chance

de persistência de sintomas (como dispneia, fadiga/fraqueza muscular e TEPT) e/ou a Síndrome pós-COVID, com redução na qualidade de vida (HALPIN et al, 2021).

O estudo realizado em trinta e oito Hospitais em Michigan, Estados Unidos, descreve uma coorte observacional que avaliou os resultados de 1.250 pacientes com alta, após 60 dias da infecção do COVID, utilizando prontuário médico e contato telefônico. Em pesquisa telefônica, 32,6% dos pacientes relataram sintomas persistentes, incluindo 18,9% com sintomas novos ou agravados. A dispneia com 22,9% foi o sintoma mais frequente, seguido de tosse (15,4%) e anosmia/ageusia (13,1%), que também foram relatados (NALBANDIAN, et al, 2021).

Na França, foi realizado um estudo com 150 pacientes pós-COVID-19 (doença leve e moderada) que relatou a persistência de sintomas em dois terços dos indivíduos em 60 dias de seguimento, sendo que destes, um terço sentia-se pior do que no início da doença aguda. Vários outros estudos foram feitos no Reino Unido, Oriente Médio e China e todos observaram um resultado semelhante nos pacientes pós-covid até 100 dias após a infecção aguda, sendo os sintomas mais relatados fadiga, dispneia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), ansiedade, depressão, dificuldade de concentração e anormalidades do sono, foram observados em aproximadamente 30% ou mais participantes dos estudos (HALPIN et al., 2020).

Tenforde et al., descrevem que menos de 65% das pessoas têm retorno ao seu estado de saúde prévio depois de 14-21 dias. A tosse é o sintoma mais comum, seguida de febre baixa, fadiga, apresentando por vezes períodos alternados de recaída e remissão. Outros sintomas relatados incluem dispneia, dor no peito, cefaleia, dificuldades neurocognitivas, dores musculares e fraqueza, perturbação gastrointestinal, erupções cutâneas, desordens glicêmicas, além de condições tromboembólicas, depressão, vasculites e alterações de saúde mental (TENFORDE, et al, 2020).

Em um estudo de coorte prospectivo de Wuhan, China, foram avaliadas as consequências do COVID-19 agudo (referido como COVID-19 pós-agudo). A avaliação presencial foi abrangente de 1.733 pacientes em 6 meses do início do sintoma. Cerca de 76% dos pacientes relataram pelo menos um sintoma. De modo semelhante a outros estudos, a fadiga/fraqueza muscular foi a mais comumente relatada (63%), seguida de dificuldades de sono (26%) e ansiedade/depressão (23%) (HUANG et al, 2021).

Ainda, vários outros pesquisadores como SUDRE et al., analisaram em 4.182 casos de COVID-19 a persistência de algum sintoma, usando um aplicativo próprio. Destes participantes, 558 (13,3%) relataram sintomas com duração ≥ 28 dias, 189 (4,5%) se estenderam até ≥ 8 semanas e 95 (2,3%) por ≥ 12 semanas (SUDRE et al., 2021).

As consequências a longo prazo da infecção pelo COVID-19 não são ainda bem compreendidas e a recuperação prolongada dos sintomas tem sido descrita, mesmo em pacientes que apresentaram sintomas leves do COVID agudo e não necessitam de internação (TENFORDE et al, 2020). Até 2 meses após o início do sintoma, dois terços dos adultos com COVID-19 não crítico apresentaram queixas, principalmente anosmia/ageusia, dispneia ou astenia. Por isso, este trabalho indica que um acompanhamento médico prolongado de pacientes com COVID-19 é essencial, seja qual for a apresentação clínica inicial.

Sintomas de fadiga, dor de cabeça, dispneia e anosmia, revelaram-se mais evidentes em pacientes idosos, sexo feminino e com sobrepeso/obesidade. Os pacientes podem apresentar sintomas não específicos, como a fadiga, as dores musculares, o sono ruim, a tosse e a falta de ar, até sintomas mais específicos relacionados a órgãos, como sintomas ortopédicos, inchaço nas pernas e intolerância ao exercício, este último relacionado a insuficiência cardíaca, induzida pelo COVID-19. Os sintomas podem ser cíclicos e também foram descritos sintomas relacionados ao sistema nervoso autônomo, como palpitações com esforço leve, suores noturnos e baixa temperatura (WU, et al, 2020).

O acúmulo de citocinas no Sistema Nervoso Central (SNC) pode levar a sintomas pós-virais porque as citocinas pró-inflamatórias atravessam a barreira hematoencefálica, levando à disfunção autônoma. Esta disfunção se manifesta de forma aguda como febre alta e a longo prazo desregulação do ciclo circadiano, causando disfunção cognitiva e fadiga. Como aconteceu após o surto de SARS, uma proporção de pacientes afetados pelo COVID-19 pode continuar a desenvolver uma síndrome pós viral grave que chamamos de Síndrome pós-COVID-19, um estado de fadiga crônica de longo prazo caracterizado pela exaustão neuro imune, queixa mais comum nos pacientes pós-COVID (VARATHARAJ, et al, 2020).

A anamnese completa, exame físico e os exames laboratoriais ajudam na compreensão de sequelas ou sintomas secundários a COVID-19. Se, de fato, a COVID-19 causar sintomas a longo prazo, pode-se pensar, então, na possibilidade

dos mecanismos subjacentes serem de natureza imunológica ou consequência de inflamação recorrente, de uma infecção contínua ou efeito colateral de algum tratamento utilizado, como os imunomoduladores.

O acompanhamento sistemático após a internação com COVID-19 identifica sinais e sintomas físicos e psicológicos, biomarcadores sanguíneos e imagens que poderiam ser utilizadas para informar a necessidade de reabilitação e/ou investigação posterior. Esta abordagem seria o interessante para a Síndrome pós-COVID, minimizando a hiper estimulação do sistema imune e evitando surgimento de novas doenças (ORONSKY, et al, 2020).

A vacinação contra o SARS-CoV 2 já é uma realidade e estudos mostram que a vacina exerce um papel tanto na proteção contra a infecção aguda viral quanto para a Síndrome pós-COVID, podendo reduzir sua incidência em até 50% (LEDFORD, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Monitorar pacientes sintomáticos diagnosticados com COVID-19 por marcadores bioquímicos.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar parâmetros bioquímicos e clínicos na evolução pós-COVID a partir da análise de prontuários médicos;
- Correlacionar comorbidades pré-existentes com Síndrome pós-COVID;
- Analisar e correlacionar as alterações dos biomarcadores inflamatórios e na Síndrome pós-COVID com prazo de até 3 meses e com 6 meses;
- Avaliar relação entre internação hospitalar e biomarcadores inflamatórios.

3 METODOLOGIA

3.1 Recrutamento

Este projeto é uma coorte transversal composta por 100 pacientes, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, residentes na região dos Inconfidentes, que engloba as cidades de Itabirito, Mariana e Ouro Preto. O trabalho possui aprovação do Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto inscrito no número 45119521.9.00005150 (Anexo 1).

O número amostral (n) foi calculado de acordo com a fórmula $(n = N \times N_o / (N + N_o))$ onde N é o número estimado de infectados e $N_o = 1/E^2$. Para o erro desse estudo, estimamos como 10%, um valor aceitável.

Para o número de infectados estimamos o número de pessoas infectadas pela COVID-19 na microrregião de Ouro Preto, que compreende as cidades de Ouro Preto, Mariana e Itabirito, na data de 15 de maio de 2021, acrescidos de mais 50% ao número de pacientes finais, considerando as perspectivas do alto crescimento de infectados por COVID-19 (<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/painel>).

Sendo assim:

$$N_o = 1 / (0,1)^2 = 100$$

$$n = 23.000 \times 100 / (23.000 + 100)$$

$$n = 99,56 = 100 \text{ pacientes.}$$

Foram recrutados pacientes que receberam diagnóstico de COVID entre março de 2020 e junho de 2021, visto que a Organização Panamericana da Saúde, OPS, anunciou em 20 de julho de 2021 uma nova variante da COVID-19, a variante Delta (<https://docs.bvsalud.org/acessado> em 05/01/2022).

Os pacientes foram recrutados por contato telefônico, após serem captados dos ambulatórios pós-COVID da Unimed Inconfidentes, incluindo a Prefeitura de Itabirito, Mariana e Ouro Preto, por amostra de conveniência.

Foram convidados a participar da pesquisa todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão:

Diagnóstico de Covid por RT-PCR, mantendo sintomatologia até 3 meses do COVID agudo;

- Faixa etária acima de 18 anos;

- Ter passado por período de isolamento social - 14 dias;
- Ser pacientes voluntários;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

Todos os esclarecimentos em relação aos riscos, benefícios, preservação da identidade do paciente e direito a se retirar do projeto a qualquer momento, foram apresentados aos recrutados, conforme TCLE anexo.

Os pacientes foram entrevistados por contato telefônico e responderam a um questionário para esclarecer a sua história pregressa de patologias e/ou comorbidades pré-existentes (Anexo 3).

Os pacientes que aceitaram participar deste projeto de pesquisa voluntariamente tiveram seus sintomas monitorados por 6 meses por telefonemas e/ou mensagens após o diagnóstico de COVID-19, período de avaliação da Síndrome Pós-COVID de acordo com a literatura.

Após escolha por conveniência da amostra, foram analisados dados contidos no prontuário médico em pacientes com queixas pós-COVID até 3 meses do COVID agudo e no prazo de 6 meses, por ligação telefônica e/ou mensagem.

Outras informações sobre os participantes do projeto foram analisadas, incluindo idade, sexo, comorbidades prévias, gravidade do COVID (pela internação ou não) e exames laboratoriais realizados após o COVID-19, principalmente os biomarcadores de inflamação.

O projeto apresenta riscos mínimos, pois não envolveu coleta de exames ou outro material biológico. Os riscos possíveis induzidos por esses estudos estão relacionados à possibilidade de constrangimento ao responder as perguntas; desconforto; medo; estresse; quebra de sigilo; cansaço ao informar; quebra de anonimato. Minimizamos os riscos dos participantes com explicações claras sobre a intenção do projeto, acolhendo-os e reafirmando e garantindo o sigilo da pesquisa. A metodologia utilizada para o recrutamento de pacientes e obtenção de dados relacionados à complicações da síndrome pós-COVID encontram-se na Figura 4.



Figura 1. Representação do fluxo de recrutamento e acompanhamento de pacientes.

3.2 Análise dos dados

Para a elaboração da pesquisa, utilizou-se a estratégia “PICO” (SANTOS, et al, 2007). A construção a partir desses elementos proporciona maior amplitude para a resolução do problema abordado. Sendo assim, para analisar os biomarcadores que apresentam pior prognóstico em pacientes após a infecção por SARS-COV-2, considerou-se: **Paciente:** todos incluídos após período de isolamento, que apresentaram RT-PCR positivo para SARS-COV-2; **Intervenção:** analisar os biomarcadores alterados na síndrome pós-COVID e seus mecanismos celulares; **Comparação:** relacionar os pacientes que apresentavam mais sintomas ou complicações na síndrome pós-COVID; **Desfecho:** identificar os biomarcadores que contribuem para a evolução das complicações e o pior prognóstico relacionados ao COVID-19.

Os exames elencados para análise dos prontuários médicos foram a vitamina D3, a vitamina C, a vitamina B12, o zinco, o Coagulograma, o leucograma, a ferritina, a glicemia, e lipidograma, o PCR, o dímero-D, a troponina, a homocisteína, Creatina Fosfoquinase (CPK), a Desidrogenase láctica (DHL), a Gama-glutamil transferase (GGT), a Aspartato aminotransferase (AST), e Alanina aminotransferase, o hormônio tireoidiano e a creatina, de acordo com referências da literatura existentes (MANDAL et al 2020; BIVONA et al, 2021). Os dados foram tabulados e analisados pelo programa R. Os parâmetros foram avaliados pelo teste-t, chi-quadrado e regressão logística.

Os pacientes foram acompanhados durante 6 meses, em duas abordagens, até 3 e com 6 meses após infecção por SARS-CoV-2.

Em relação às comorbidades analisou-se o sobrepeso ($IMC > 25 < 30 \text{ kg/m}^2$); a obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), a hipercolesterolemia, o Diabetes, a Hipertensão Arterial, a Depressão, a Doença da tireoide e a Doença pulmonar, e sua relação com a Síndrome Pós-COVID. Com relação ao peso, foi utilizado do IMC, com relação a hipercolesterolemia, diabetes, hipertensão, depressão, doença da tireoide e doença pulmonar, foram considerados o relato do médico assistente no prontuário médico e o uso de medicação específica para tratamento da patologia.

Quanto a sintomatologia pós-COVID, foram relacionados: fadiga, dispneia, cefaleia, transtornos cognitivos como alteração de memória e concentração, anosmia e disgeusia, sarcopenia, eflúvio telógeno (queda de cabelo), taquicardias e urticárias. Dentro do Pós-COVID, também foram consideradas o aparecimento de novas doenças como a hipertensão, diabetes, tromboembolismo pulmonar, síndrome coronariana, dislipidemias, alterações de tireoide, pericardite e outros, além da piora da doença de base, como a piora da doença pulmonar crônica e das doenças cardiovasculares.

Enfim, avaliou-se as relevâncias estatisticamente significantes entre as comorbidades prévias versus Síndrome pós-COVID; comorbidades prévias versus biomarcadores inflamatórios no pós-COVID; internação pela COVID-19 versus biomarcadores inflamatórios e a Síndrome pós-COVID versus biomarcadores inflamatórios.

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais da população do estudo

O presente trabalho avaliou 100 indivíduos que tiveram COVID, da região dos Inconfidentes, sendo 64 do sexo feminino e 36 do sexo masculino (Tabela 2). Todos apresentavam sintomas até 60 dias após diagnóstico por RT-PCR positivo. Foram avaliados no ambulatório de pós-COVID com até 3 e 6 meses, consecutivamente. Destes pacientes, 73% tiveram COVID leve e 27% tiveram COVID grave, com necessidade de internação hospitalar. Dentre os 27 indivíduos que tiveram COVID grave, 15 eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino.

Dos 100 pacientes, 16 precisaram de monitorização em terapia intensiva, sendo que 10 indivíduos destes necessitaram de ventilação mecânica invasiva (6 do sexo masculino e 4 do sexo feminino). Dos pacientes intubados, 7 apresentavam obesidade, 1 doença autoimune e 1 era transplantado. Vale ressaltar que todos os pacientes acima de 70 anos foram internados, mas não necessitam de ventilação mecânica. A média de idade dos pacientes internados foi de 45 anos, porém quanto a essa variável, o grupo avaliado foi bastante heterogêneo: 8% possuíam idade entre 18 a 30 anos; 34% entre 31 a 40 anos; 20% entre 41 a 50 anos; 22% idade entre 51 a 60 anos; 12% entre 61 a 70 anos e apenas 4% com idade acima de 71 anos. Não havia nenhum paciente com idade acima de 80 anos (Tabela 2). Dos 100 pacientes, 66 eram de Ouro Preto, 8 de Itabirito e 26 de Mariana

Tabela 2. Informações gerais dos pacientes escolhidos para o estudo.

	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
Total de pacientes	36	64	100
Severidade COVID			
COVID grave e internação hospitalar	15	12	27
Ventilação intensiva	6	4	10
Idade			
18 a 30 anos	5	3	8
31 a 40 anos	24	10	34
41 a 50	11	9	20
51 a 60	15	7	22
61 a 70 anos	7	5	12
Acima de 71 anos	2	2	4

4.2 Comorbidades prévias e sintomas da Síndrome pós-COVID

Com relação às comorbidades prévias ao COVID-19, a obesidade (IMC>30kg/m²) e o sobrepeso (IMC>25 <30 kg/m²) foram as patologias mais prevalentes com 30%, seguida da hipertensão arterial com 20%. Foram observados também que 7% dos pacientes possuíam doença da tireoide. Em 6% dos pacientes detectou-se dislipidemia e/ou diabetes tipo 2, e em 5% foi detectada a presença de transtornos depressivos e/ou de ansiedade (Tabela 3). Devido à prevalências destas comorbidades, estas foram escolhidas para analisar suas relações com as sintomatologias da Síndrome Pós-COVID. Outras comorbidades também encontradas, foram história pregressa de câncer, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar (TEP), enxaqueca, pós-bariátrica, além de transplantados, sendo a prevalência de cada uma dessas comorbidades de 2%.

Tabela 3. Distribuição de comorbidades utilizadas para a análise.

Comorbidades	N	Total
IMC <= 25	81	100
IMC > 25	19	
IMC <= 30	89	100
IMC >30	11	
Sem Hipertensão Arterial Sistêmica	80	100
Com Hipertensão Arterial Sistêmica	20	
Sem Diabetes Mellitus	94	100
Com Diabetes Mellitus	6	
Sem Transtornos Psiquiátricos	95	100
Com Transtornos Psiquiátricos	5	
Sem Doença da Tireoide	93	100
Com Doença da Tireoide	7	

Fonte: Da autora, 2022.

As sintomatologias mais prevalentes do grupo pós-COVID (Síndrome pós-COVID) dentre os 100 indivíduos avaliados neste trabalho foram fadiga em 78%, dispneia em 19%, fraqueza/sensação de perda de força (intitulados pela autora como "sarcopenia") em 10%, doenças pulmonares em 10%, e alterações na tireoide em 6% (Tabela 4). Além destas, foram observadas também alterações de memória em 5%, transtornos de insônia em 3%, anosmia/hiposmia em 3%, cefaleia em 3%, eflúvio telógeno em 3% e taquiarritmias em 2%.

Tabela 4. Número de pacientes com cada sintoma utilizado para análises.

Sintomas	N	Total
Sem Fadiga	22	100
Com Fadiga	78	
Sem Dispneia	81	100
Com Dispneia	19	
Sem Doenças Pulmonares	90	100
Com Doenças Pulmonares	10	
Sem Alterações na Tireoide	94	100
Com Alterações na Tireoide	6	
Sem Sarcopenia	90	100
Com Sarcopenia	10	

Fonte: Da autora, 2022.

Curiosamente, utilizando os testes de associação de variáveis categóricas, chi-quadrado e regressão logística, não foram encontradas associações entre as comorbidades e os sintomas apresentados (Tabelas Suplementares 1 a 5), possivelmente devido a um baixo número amostral de pessoas com comorbidades prévias, e por estarmos comparando somente os sintomas de pacientes com síndrome pós-COVID com outros pacientes com síndrome pós-COVID que não apresentaram aquele sintoma específico.

4.3 Sintomas da Síndrome pós-COVID e possíveis biomarcadores

Foram realizadas as medições de diversos parâmetros inflamatórios, e de função hepática, assim como vitaminas previamente associadas à COVID-19. Destacamos a alta porcentagem de pacientes com ferritina, homocisteína, glicemia, triglicérides, proteína-C reativa, GGT e TGO/TGP acima do normal, bem como pacientes com vitamina B3, vitamina C, vitamina B12 e zinco abaixo do normal (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição categórica das medições realizadas nos pacientes.

Medição	Dentro do normal	Acima do normal	Acima do normal (%)
Ferritina	67	32	32,32323232
Homocisteína	18	47	72,30769231
Leucograma	94	5	5,050505051
Glicemia	27	53	66,25
Colesterol	62	28	31,11111111
Triglicérides	39	20	33,89830508
PCR	47	35	42,68292683
Dímero-D	88	12	12
Troponina	99	1	1
CPK	91	9	9
DHL	89	11	11
Coagulograma	96	4	4
GGT	64	32	33,33333333
TGO/TGP	48	11	18,6440678
TSH	81	6	6,896551724
Anti-TPO	74	8	9,756097561
Creatinina	98	2	2
Medição	Dentro do normal	Abaixo do normal	Abaixo do normal (%)
Vitamina D3	59	41	41
Vitamina C	4	38	90,47619048
Vitamina B12	39	57	59,375
Zinco	9	34	79,06976744

Ao comparar as medições realizadas entre pacientes pós-COVID que apresentavam fadiga, o sintoma mais prevalente no grupo amostral que tivemos, com os que não apresentavam, foram encontrados aumentos no GGT e TGP/ALT, com p valor de 0,008 e 0,0002 respectivamente. O Dímero-D também apresentou um aumento de média significativo ($p=0,03$, Tabela Suplementar 6). No entanto, ao analisar a mediana dos grupos, observamos que ela se manteve muito próxima entre os grupos com e sem fadiga (Tabela Suplementar 7), o que indica que esse aumento pode ter sido gerado por uma distorção dos dados proveniente de outliers.

A dispneia foi o segundo sintoma mais prevalente nestes pacientes pós-COVID e foram encontradas alterações significativas no GGT ($p=0,002$), TGO/AST ($p=0,0006$), TGO/ALT ($p=0,0006$) e anticorpos anti-peroxidase ($p=0,04$), Tabela Suplementar 8), quando comparados a outros pacientes pós-COVID sem dispneia. Essa alteração observada provavelmente é decorrente da comparação do grupo com dispneia com o grupo sem dispneia, visto que o grupo sem dispneia apresentava os outros sintomas, como fadiga e sarcopenia, o que pode ter dado um viés ao resultado do grupo sem dispneia.

Nos pacientes sarcopênicos e com perdas musculares, foi encontrado um aumento de anticorpos anti-peroxidase, com p valor=0,03 (Tabela Suplementar 10). Apesar de estatisticamente significativo, o valor da mediana dos grupos com e sem sarcopenia se encontraram similares (Tabela Suplementar 11), possivelmente indicando que a diminuição observada pode ter sido causada por um efeito dos valores outliers.

Foram analisados também alterações na tireoide e alterações pulmonares, comparando os com ou sem alterações nestes órgãos, ambos pós-covid. Encontramos relações das doenças da tireoide com a baixa de zinco ($p=0,01$), alterações de gama glutamiltransferase (GGT) $p=0,005$ e TGO/AST com $p=0,002$ (Tabela Suplementar 12). Quanto às alterações pulmonares pós-covid foram encontradas relações com o TGO/AST com p valor de 0,01 (Tabela Suplementar 14). De maneira similar o aumento dos valores de GGT, TGO e TGP observados na dispneia, essa alteração observada nesses parâmetros pode ser atribuída à uma comparação enviesada entre os indivíduos que apresentaram e os que não apresentaram estes determinados sintomas, dado que os que não apresentaram alterações na tireoide ou pulmonares apresentavam outros sintomas, em especial a fadiga, na qual GGT e TGP/ALT estavam aumentados.

Foram analisados os resultados dos mesmos exames laboratoriais, porém de modo categórico, utilizando o teste chi-quadrado e regressão logística. Esses testes não evidenciaram as mesmas alterações observadas utilizando o teste-t nos indivíduos com fadiga, porém apontaram para uma associação entre indivíduos com glicemia alta e que apresentaram fadiga, assim como TGO/TGP acima do normal e fadiga (Tabela Suplementar 16). Não foram encontradas associações entre os valores dos exames laboratoriais realizados e dispneia (Tabela Suplementar 17).

Já na sarcopenia foi encontrado um p valor =0,03 quanto a ferritina, $p=0,03$ quanto a CPK, GGT $p=0,02$ e DHL $p=0,01$. Esses valores apontam para uma associação entre essas variáveis estando acima do normal (Tabela Suplementar 18).

Nas doenças da tireoide foi encontrado p valor de 0,000007 com relação ao TSH alterado (Tabela Suplementar 19) e nas Doenças pulmonares foi encontrado correlação com a internação com p valor =0,04 (Tabela Suplementar 20). Isso indica uma associação entre essas variáveis, quando encontradas acima do normal, e seus respectivos sintomas.

5 DISCUSSÃO

5.1 Comorbidades e Síndrome pós-COVID

Neste trabalho procuramos entender em um estudo transversal de pacientes da região dos inconfidentes as possíveis relações entre comorbidade, marcadores bioquímicos, gravidade e os diversos sintomas apresentados após infecção da COVID-19, como por exemplo, o grupo de comorbidades que oferecem maior risco de complicações no pós-COVID.

Os principais sintomas pós-COVID encontrados (fadiga, dispneia, sarcopenia, alterações na tireoide, alterações pulmonares) foram relacionados com as comorbidades apresentadas (hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sobrepeso, doenças auto-imunes, como a doença da tireoide, câncer e outras). No entanto, não encontramos significância estatística ($p < 0,05$) quando analisamos a associação entre esses parâmetros. Isto provavelmente ocorreu devido à pequena amostragem de pacientes ($n=100$) e a grande diversidade de patologias do grupo. Além disso, todos os pacientes do grupo apresentavam alguma sintomatologia nova pós-COVID, portanto não haviam pacientes assintomáticos.

Destacamos que 36% não apresentavam nenhuma comorbidade prévia ao COVID, corroborando com a literatura que a Síndrome pós-COVID pode acometer também pacientes que tiveram sintomas leves no COVID agudo (SUDRE et al., 2021). Segundo SUDRE (2021), o risco de desenvolver a Síndrome Pós-COVID é duas vezes mais comum em mulheres, do que em homens. Este dado corrobora com os nossos, em que 64% dos pacientes eram do sexo feminino.

Uma das explicações para a maior incidência da Síndrome pós-COVID nas mulheres é porque cerca de 15% das mulheres infectadas pelo SARS-CoV 2 estão em pré-menopausa. O estrogênio tem um potencial imunomodulador na mulher, na pré-menopausa e menopausa com a baixa do estrogênio pode explicar a incidência aumentada de Síndrome pós-COVID nas mulheres que nos homens (NEWSON et al., 2021).

Além disso, a idade avançada é um fator de risco importante para a Síndrome pós-COVID, além da presença de cinco ou mais sintomas na COVID aguda. No presente estudo, os idosos com idade acima de 65 anos totalizaram apenas 11%, tendo o participante mais longevo 78 anos. Isso provavelmente deve-se ao alto índice

de mortalidade causado pela COVID nos idosos no Brasil, estimando-se que a mortalidade seja em torno de 44,5%. Este índice reflete os somatórios de fatores de risco (idade + comorbidades) associada ao COVID (MACHADO et al, 2020).

A maioria dos participantes, 64%, apresentavam comorbidades já descritas anteriormente, que aumentavam a chance de COVID longo. As descritas na literatura são cardiopatias, doenças respiratórias, hipertensão e Diabetes Mellitus. A internação em terapia intensiva (UTI), com ou sem o uso de dispositivo ventilatório invasivo, estão certamente associadas à maior persistência de sintomas pós-COVID ou COVID longo (HALPIN et al., 2021).

5.2 Biomarcadores inflamatórios, internações e outras complicações da COVID-19 e síndrome pós-COVID

Foram avaliadas associações entre sintomas da Síndrome pós-COVID e os biomarcadores inflamatórios, dividindo os sintomas pós-COVID (fadiga, dispneia, sarcopenia, alterações na tireoide e doenças pulmonares) em dois períodos, 3 e 6 meses. Foram encontradas relações validadas estatisticamente entre a sintomatologia pós-COVID e biomarcadores inflamatórios somente após 3 meses, possivelmente devido ao baixo número experimental obtido de pacientes com sintomas após 6 meses. Portanto, a presente seção discute os achados relacionados à síndrome pós-COVID após 3 meses do paciente contrair a doença.

A prevalência da fadiga no nosso estudo é aproximada dos dados da literatura (WOSTYN, et al, 2021). Observou-se que a fadiga é um sintoma predominante pós-COVID mesmo em pacientes com COVID agudo. Os homens apresentaram maior representatividade, pela possibilidade de a COVID manifestar-se com maior gravidade no sexo masculino.

Chen et al., analisaram 50 pacientes pós-COVID, incluindo apenas pacientes que apresentaram COVID leve, para minimizar as doenças crônicas. O resultado da avaliação para o sintoma da fadiga, utilizando-se de exames laboratoriais simples, revelou etiologias tratáveis, incluindo anemia, deficiência de vitamina D3, hipotireoidismo, insuficiência de cortisol e doença renal crônica (ARVINTE, et al.,2020). A disfunção tireoidiana subclínica foi identificada em mais da metade dos pacientes com queixa de fadiga pós-COVID (CHEN et al, 2020).

A hipótese mais bem sedimentada é que o SARS-CoV-2 exerça uma ação direta sobre o colangiócito, via receptor da enzima conversora de ECA2 (CHA, et al, 2020). Lei e colaboradores, demonstraram em um estudo de coorte multicêntrico retrospectivo com 5771 pacientes com COVID-19, que as alterações AST estavam associadas a um risco maior de mortalidade (LEI et al, 2020). No entanto, outras possibilidades sugerem lesões por resposta inflamatória sistêmica como a disfunção de múltiplos órgãos, doenças hepáticas subjacentes e uma hepatotoxicidade induzida por drogas utilizadas na terapia medicamentosa no COVID-19. Esta hepatite viral seria a maior causa da fadiga no presente estudo.

Sabe-se também pela literatura, que as alterações das enzimas hepáticas, juntamente com o tempo de atividade da protrombina (TAP) prolongado e valores aumentados de desidrogenase Láctica (DHL) têm sido frequentemente associadas a um pior prognóstico do paciente com COVID-19 (BRANDÃO, et al 2020). No presente trabalho, foi observada uma prevalência de 11% de pacientes com DHL aumentada.

Convém acrescentar os dados sobre a fisiopatologia da fadiga e o seu impacto positivo com tratamento utilizando a vitamina C, nos pacientes com hipovitaminose C. Provavelmente, os dados deste trabalho não alcançaram significância estatística entre fadiga e vitamina C, porque a vitamina C é um exame pouco solicitado. Os níveis de vitamina C foram dosados apenas em 42 pacientes do presente estudo, e mais de 90% destes tinham a vitamina C abaixo da normalidade, independente de apresentar ou não fadiga.

A fisiopatologia do COVID-19 é caracterizada por inflamação e estresse oxidativo que leva a danos vasculares e de órgãos, bem como à supressão de respostas imunes adaptativas, levando a uma deficiência de antioxidantes como a vitamina C. A deficiência é mais provável, uma vez que as infecções são conhecidas por estarem associadas ao alto consumo de vitamina C. Há evidências da eficácia de altas doses de vitamina C para tratar a fadiga e sugere-se uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de avaliar a viabilidade do uso da vitamina C nas infecções pós virais, especialmente no COVID longo (VOLLBRACHT, et al, 2021). Sintomas de fadiga, distúrbios do sono, falta de concentração, depressão e dor também foram frequentemente aliviados com o uso da vitamina. Assim, os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, endoteliais e imunomodulatórios de altas doses de vitamina C podem ser uma opção de tratamento adequada.

Na fadiga foram encontrados marcadores de função hepática alterados, como gama glutamiltranspeptidase (GGT) e a alanina aminotransferase (TGP/ALT) e também o dímero-D. Os resultados são semelhantes aos observados por outros pesquisadores quanto a enzimas hepáticas, tanto AST/TGO e ALT/TGP que acontecem pós-COVID (NALBANDIAN, ET AL, 2021) em aproximadamente um terço dos infectados. As enzimas hepáticas provavelmente elevam-se pela resposta inflamatória sistêmica ao vírus e costumam ser transitórias. O comprometimento do processo de detoxificação hepática também acontece, que se encontra amplificado pela baixa de vitaminas (vitamina C e complexo B) e aminoácidos (aminoácidos essenciais) importantes no processo e isso possivelmente ajudaria a manter o quadro de fadiga descrito pelo paciente.

O Dímero-D também apresentou aumento significativo da média, mas analisando a mediana os grupos com e sem fadiga mantiveram-se muito próximas, provavelmente proveniente de distorção dos dados por outliers.

A glicemia acima do normal foi encontrada como associada à fadiga, evidenciada pelo teste chi-quadrado. Esses níveis elevados de glicemia são explicados por vários processos complexos envolvidos, incluindo diabetes não diagnosticada anteriormente, hiperglicemia de estresse, hiperglicemia induzida por corticoesteroides e efeitos diretos ou indiretos do SARS-CoV-2 da síndrome nas células β pancreáticas (KHUNTI et al, 2021).

A dispneia foi o segundo sintoma mais prevalente nestes pacientes pós-covid e foram encontradas diminuições nos níveis de GGT, TGO/AST, TGO/ALT e anticorpos anti-peroxidase associadas a esses sintomas. No entanto essas diminuições são provavelmente devidas à comparação realizada, com indivíduos que continham as outras sintomatologias, como fadiga, que apresentaram níveis elevados de GGT e TGP comparados aos outros pacientes. Notamos também que os níveis destes marcadores estavam no geral dentro da normalidade e que realizando comparações categóricas, entre indivíduos que apresentavam ou não níveis alterados dos marcadores, não encontramos diferenças estatísticas. Além disso, no presente estudo, os pacientes que apresentavam dispneia, em sua grande maioria não eram por patologias pulmonares e sim por patologias extrapulmonares (perda de massa muscular e força, chamada de sarcopenia pela autora e fadiga), como patologias associadas a outros elementos da parede torácica, podendo ser um viés de confusão.

Nos pacientes com perda muscular e de força, ditos como sarcopênicos pela autora, foi encontrada com alterações de anticorpos anti-peroxidase, relacionadas à Doença de Hashimoto. Apesar de estatisticamente significativo, o valor da mediana dos grupos com e sem sarcopenia se encontraram similares, possivelmente indicando que a diminuição observada pode ter sido causada por um efeito dos valores outliers. Considerando as variáveis como categóricas, foi encontrado uma associação entre sarcopenia e níveis acima do normal de ferritina, CPK, GGT e DHL. Todos esses são marcadores relacionados ao funcionamento hepático, potencialmente debilitado pelo vírus SARS-CoV-2. Qian e colaboradores, descrevem a relação da miosite (inflamação muscular) diagnosticada por CPK alterada com a sarcopenia e doença intersticial pulmonar no SARS-CoV-2 (QIAN et al, 2021). As interações do SARS-CoV-2 com os hepatócitos e alterações de GGT e proteínas inflamatórias hepáticas como a ferritina já foram bem descritas e são marcadores importantes de complicações no pós-COVID (MARJOT et al, 2021).

Encontramos relações das doenças da tireoide com a baixa de zinco. Não poderíamos deixar de relacionar as doenças da tireoide com os biomarcadores inflamatórios pós-COVID. As deteriorações autoimunes aumentam com a idade e o pós-COVID aumenta esta chance, devido a perda de regulação do sistema autoimune via Th1 e Th2. O zinco normal deve-se à suplementação, visto que é um mineral essencial a transformação de T4 em T3, para um bom funcionamento da tireoide (VECCHIÉ et al, 2021).

Foram observadas também associações entre pacientes (pós-COVID, analisados 3 meses após contração da doença) com alterações da tireoide com a elevação do TSH e do anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase). Isto é explicado pela própria doença da tireoide e/ou inflamação da tireoide, manifesta como Doença de Hashimoto. Neste grupo, a maior incidência foi de Hipotireoidismo pós-COVID, em 8% dos pacientes com alterações da tireoide após o COVID.

Sabe-se que há uma grande expressão de ECA2 nas células da tireoide e em todo o eixo hipotálamo-hipofisário-glandular pode ser alvo do SARS-CoV-2. Este seria o fator de risco para desenvolver tireoidite ou mesmo outras doenças da tireoide (SPEER, et al., 2021). Casos de hipotireoidismo primário relacionados ao COVID-19 foram relatados em um estudo feito por Lania et al., que avaliaram pacientes no pós-COVID, quando 5,2% desenvolveram hipotireoidismo, sendo que 90% dos casos foram de hipotireoidismo subclínico. Lisco et al. descreveram dois casos de

hipotireoidismo durante o COVID-19, persistindo após a alta. Portanto, há algumas evidências de que o hipotireoidismo pode ocorrer durante ou no pós-COVID (LISCO et al, 2021).

Um grupo italiano, o estudo THYRCOV, avaliou 58 pacientes, detectando tireotoxicose pelo COVID em cerca de 20% dos pacientes. Vários outros pesquisadores observaram o valor de referência do TSH próximo no limite inferior laboratorial. Esses achados sugerem que a COVID-19 pode favorecer o desenvolvimento de tireotoxicose com maior incidência do que na população em geral (LANIA, et al 2020). Os achados de hipotireoidismo no grupo de estudo em questão, sugerem a hipótese de hipotireoidismo após tireotoxicose e destruição das células da tireoide.

Não foram encontradas diferenças nem associações relacionadas às medições de marcadores quantificados no estudo e doenças pulmonares. No entanto, doenças pulmonares foram associadas a uma maior taxa de internação.

Na literatura, destaca-se um estudo realizado com 242 pacientes que tiveram internação por COVID, avaliados 45 dias em média após a alta hospitalar com tomografia de tórax. Em conclusão, encontraram comprometimento da função pulmonar por distúrbio restritivo, especialmente nos pacientes submetidos à ventilação mecânica (VIANA, et al, 2021).

Ainda não se sabe quanto tempo é necessário para estabelecer que os achados radiológicos residuais sejam estáveis e definitivos. No entanto, alguns pacientes com pneumonia leve ou moderada podem alcançar resolução completa dos achados radiológicos nos primeiros meses após a alta (ALARCÓN- RODRIGUEZ, et al., 2021).

5.3 Sintomatologia, comorbidades e biomarcadores na síndrome pós-COVID, 6 meses após contrair a doença

Com relação aos sintomas do grupo de estudo, analisados seis meses pós-COVID, observou-se, como relatado, que praticamente todos os sintomas desapareceram. A maioria dos sintomas reafirmam que a Síndrome pós-COVID na sua maioria é limitada, e quando existe permanência de sintomas, na maioria das vezes são decorrentes de uma nova doença instalada. Portanto, com relação às patologias e os sintomas da doença COVID-19, que persistiram até 6 meses, destaca-

se a doença da tireoide, com 8% dos pacientes com a patologia (6% hipotireoidismo, 3% Hashimoto e 1% Câncer de tireoide). Sugere-se que o SARS-CoV-2 seja um estimulador do sistema imune e deflagrador da Doença de Hashimoto ou do hipotireoidismo.

Outro parâmetro que merece destaque é a desidrogenase láctica (DHL) que se mostrou mais elevada em pacientes que foram internados, como sugere Samprathi e o nosso estudo. Afirmamos que existe uma correlação direta entre elevação do DHL e a lesão pulmonar pelo SARS-CoV-2. A literatura relata que cerca de 40% dos pacientes com COVID apresentam aumento dos níveis de DHL e este aumento está associado a maior risco de SARA, necessidade de cuidados intensivos e mortalidade. Estes dados da literatura corroboram com os nossos achados (SAMPRATHI et al., 2020). Vijayakumar et al, em um estudo recente, descreve o DHL como bom marcador pós-COVID de lesão continuada e inflamação pulmonar, pelo estímulo dos linfócitos CD8 (VIJAYAKUMAR, et al, 2022). Além disso, em 6% dos pacientes deste trabalho, o primeiro diagnóstico de hipertensão arterial aconteceu no pós-COVID e 4% desenvolveram doença cardiovascular (insuficiência coronariana, doença valvar e acidente vascular encefálico) e 1% dos pacientes, voltaram a ser internados. Os indivíduos após a alta hospitalar no COVID-19 apresentaram aumento das taxas de disfunção em múltiplos órgãos, o que não é esperado na população em geral. Isto demonstra que o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da síndrome pós-COVID requerem abordagens integradas e não específicas de órgãos ou de patologias. Torna-se urgente pesquisas que visam estabelecer todos os fatores de risco.

Destaca-se também que 3% dos pacientes desenvolveram diabetes II e 6% mantiveram o diagnóstico de hipertensão arterial feito no início do pós-COVID. Em 3% dos pacientes desenvolveu-se a doença cardiovascular (insuficiência coronariana, doença valvar) e acidente vascular encefálico (AVC). Já em todos os pacientes que desenvolveram lesões pulmonares pós-COVID, sobretudo naqueles internados, houve recuperação total da lesão pulmonar intersticial (lesão tomográfica) relacionada ao SARS- CoV-2, após 6 meses.

Em um estudo de coorte recentemente publicado em Wuhan, investigou-se 1733 pacientes após a internação por COVID-19, sendo que metade dos indivíduos tinham menos de 57 anos (HUANG et al, 2021). Observou-se que, mesmo após 6 meses da infecção aguda, 63% dos pacientes que haviam se recuperado, sofriam de fadiga ou fraqueza muscular; 26% tinham distúrbios do sono e 23% sofriam de

ansiedade e/ou depressão. Embora os estudos tenham avaliado pacientes heterogêneos, já está claro que a fadiga pós viral acompanhada de distúrbios do sono e déficits cognitivos é uma das queixas mais comuns da Síndrome Pós-COVID (HUANG et al, 2021).

Em um estudo bem recente, Su e colaboradores, em um estudo prospectivo com 309 pacientes pós-COVID, descreveram bem que as sintomatologias do pós-COVID e suas alterações, são devido a descontrole do sistema imune, principalmente linfócitos Th1, Th2, CD4 e CD8 (SU et al, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, foram realizadas análises entre sintomas pós-COVID, comorbidades, internações e biomarcadores. Destacamos determinados achados dessas análises, como possíveis disfunções hepáticas associadas a fadiga e sarcopenia, alterações na tireoide e sintomatologia dos pacientes 3 e 6 pós-COVID.

Tendo essas informações em vista, destacamos os potenciais benefícios de utilizarmos biomarcadores, dentre eles alguns do presente trabalho, para a melhor avaliação da síndrome pós-COVID. No entanto, ressaltamos algumas limitações do nosso estudo. O número de pacientes (n=100) pode não ter sido suficiente e não houve grupos comparativos entre doentes e não doentes por exemplo, por ser um trabalho de avaliação de prontuário em um grupo único, pacientes com sintomas pós-COVID. Também não havia informações sobre exames laboratoriais prévios dos pacientes, somente relato das patologias prévias e das medicações de uso contínuo.

Nossos dados permitem concluir que a obesidade é um fator de complicação e que aumenta a chance de o paciente apresentar Síndrome Pós-COVID. A Hiperferritinemia é um bom marcador de risco cardiovascular e estes pacientes em especial, devem passar por *screening* cardiovascular. A alteração da ferritina quase sempre está associada a lesões pulmonares pelo SARS-CoV-2 e seu monitoramento conjunto com as provas de função pulmonar merecem destaque.

Nos pacientes que foram internados no COVID, sugerimos que impreterivelmente sejam acompanhados os biomarcadores no pós-COVID como DHL, GGT, AST/ALT, PCR, CPK, Dímero-D, Homocisteína, Glicemia e Colesterol, até a sua normalização, porque eles retratam a gravidade da inflamação mantida e também da situação metabólica do paciente.

Quanto à Síndrome pós-COVID e os biomarcadores inflamatórios, encontramos uma relação de fadiga e sarcopenia pós viral com a função hepática. Destacamos a importância da dosagem de vitaminas, dos biomarcadores já mencionados, e dos principais antioxidantes do sistema glutationa-peroxidase.

A tireoide merece destaque, pois foi o órgão mais comprometido no pós-COVID no estudo em questão. Sugerimos a dosagem não só de TSH, T4 total e livre, mas de tireoglobulina e anticorpo antiperoxidase.

Além dos parâmetros laboratoriais acima discutidos, mais estudos precisam ser realizados com novos biomarcadores potencialmente úteis para manejo inflamatório

e prevenção de complicações. Estes incluem a IL-6, a angiotensina II, a Ang-(1-7), a Ang-(1-9) e a alamandina.

Sendo assim, mais estudos sistemáticos das sequelas após a recuperação de COVID-19 são necessários para desenvolver uma abordagem em equipe multidisciplinar baseada em evidências, para cuidar desses pacientes e melhorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABDELLAOUI A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;20:1-5.

ACKERMANN, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>.

AFRIN, L. B., Weinstock, L. B., & Molderings, G. J. (2020). Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. In the *International Journal of Infectious Diseases* (Vol. 100, pp. 327–332). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>.

ALARCÓN-RODRÍGUEZ, J., Fernández-velilla, M., & Ure, A. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource center is hosted on Elsevier Connect, the company' s public news and information . January.

AL-KURAI SHY, H. M., Al-Gareeb, A. I., Faidah, H., Alexiou, A., & Batiha, G. E. S. (2021). Testosterone in COVID-19: An Adversary Bane or Comrade Boon. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(September), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.666987>.

ALVES, Janine Dias. Pós-COVID na prática clínica. Protocolos médicos. 1ª edição. Ouro Preto. Disponível em <https://go.hotmart.com/B60801427A?dp=1>. Acesso em 02 fevereiro de 2022.

ASGHAR, M. S et al. S. Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus*, v. 12, n.8, p. 1–17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.9575>. Acesso em: 03 jul. 2020.

ASSELTA, R., Paraboschi, E. M., Mantovani, A., & Duga, S. (2020). ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging*, 12(11), 10087–10098. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>.

ARVINTE, C et al. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A pilot Study. *Medicine in Drug Discovery*, v.8, dec. 2020.

AYOUBKHANI, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *The BMJ*, 372, 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>

BALARAM, P. Discoverer of coronavirus. *Virology*. Print edition:may 22,2020.

BARBA, T., Maucort-Boulch, D., Iwaz, J., Bohe, J., Ninet, J., Hot, A., Lega, J. C., Guerin, C., Argaud, L., Broussolle, C., Jamilloux, Y., Richard, J. C., & Seve, P. (2015). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (United States)*, 94(51), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002318>.

BEYERSYED, S., Casaro, E. B., & Rangel, É. B. (2021). COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40(5), 905–919. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-0665-5>.

BILEZIKIAN, J. P et al Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*, v. 83, p. 133–147, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>. Acesso em: 07 jan. 2021.

BIVONA, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2021). Biomarkers for prognosis and treatment response in covid-19 patients. *Annals of Laboratory Medicine*, 41(6), 540–548. <https://doi.org/10.3343/ALM.2021.41.6.540>.

BLOOM, J. D., Chan, Y. A., Baric, R. S., Bjorkman, P. J., Cobey, S., Deverman, B. E., Fisman, D. N., Gupta, R., Iwasaki, A., Lipsitch, M., Medzhitov, R., Neher, R. A., Nielsen, R., Patterson, N., Stearns, T., van Nimwegen, E., Worobey, M., & Relman, D. A. (2021). Investigate the origins of COVID-19. *Science*, 372(6543), 694. <https://doi.org/10.1126/science.abj0016>.

BORNSTEIN, S. R., Dalan, R., Hopkins, D., Mingrone, G., & Boehm, B. O. (2020). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(6), 297–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.

BOUZA, E., Moreno, R. C., Ramos, P. D. L., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., Del Castillo, J. G., Hernández-Sampelayo, T., Martín-Delgado, M. C., Sanchez, F. J. M., Martínez-Sellés, M., García, J. M. M., Guillén, S. M., Rodríguez-Artalejo, F. J., Ruiz-Galiana, J., Brühlmann, S. D. P., Etessam, J. P., & Sebastián, M. S. (2021). Post-covid syndrome: A reflection and opinion paper. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(4), 269–279. <https://doi.org/10.37201/req/023.2021>.

BRANDÃO, S. C. S., Godoi, E. T. A. M. Ramos, J. de O. X., de Melo, L. M. M. P. Dompieri, L. T., Filho, D. F. B., & Sarinho, E. S. C. (2020). The role of the endothelium in severe COVID-19. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 115(6), 1184–1189. <https://doi.org/10.36660/ABC.20200643>.

BRASIL. Painel Coronavírus. Disponível em: www.covid.brasil.gov.br. Acesso em: 22 dez. 2021.

BRAZÃO, Luz, M.; NÓBREGA, S. Complicações/Sequelas pós-Infeção por SARS-CoV-2: Revisão da Literatura. *Medicina Interna*, v. 28, n.2, 184–194, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.24950/r/mlbrazao/snobrega/2/2021>. Acesso em: 01 ago. 2021.

BORNSTEIN, S. R., Dalan, R., Hopkins, D., Mingrone, G., & Boehm, B. O. (2020). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(6), 297–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9>.

BUSATTO, G. F., De Araújo, A. L., Duarte, A. J. D. S., Levin, A. S., Guedes, B. F., Kallas, E. G., Pinna, F. R., De Souza, H. P., Da Silva, K. R., Sawamura, M. V. Y., Seelaender, M., Imamura, M., Garcia, M. L., Forlenza, O. V., Nitrini, R., Damiano, R. F., Rocha, V. G., Batisttella, L. R., & Carvalho, C. R. R. De. (2021). Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): A protocol for a multidisciplinary prospective observational evaluation of a cohort of patients surviving hospitalisation in Sao Paulo, Brazil. *BMJ Open*, 11(6), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051706>.

CAI, Q., Chen, F., Wang, T., Luo, F., Liu, X., Wu, Q., He, Q., Wang, Z., Liu, Y., Liu, L., Chen, J., & Xu, L. (2020). Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*, 43(7), 1392–1398. <https://doi.org/10.2337/dc20-0576>.

CAPRINI, J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* v. 51, n. 2-3, p. 70-78, 2005.

CARFI, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v.324, n.6, p. 603–605, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>. Acesso em: 12 dez. 2020b.

CARLOS, A. J., Ha, D. P., Yeh, D. W., Van Krieken, R., Tseng, C. C., Zhang, P., Gill, P., Machida, K., & Lee, A. S. (2021). The chaperone GRP78 is a host auxiliary factor for SARS-CoV-2 and GRP78 depleting antibody blocks viral entry and infection. *Journal of Biological Chemistry*, 296(23), 100759. <https://doi.org/10.1016/J.JBC.2021.100759>.

CARON P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 May;72(2):326-331. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691.

CARPIO-ORANTES, L. Del, García-Méndez, S., & Hernández-Hernández, S. N. (2020). Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(6), 527–531. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000480>.

CARVALHO, L. A. G. de, Silva, A. F. da, Castro, A. L. C. de, Lippe, B. S. de C., Reyes, F. Y., Hata, G. Y. Magalhães, I. de M., Debenetti, M. M., Peron, M. L., Magalhães, V. de M. (2020). Fatores preditivos para evolução grave do paciente com COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 10852–10860. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-342>.

CHA, M. H., Regueiro, M., & Sandhu, D. S. (2020). Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology*, 26(19), 2323–2332. <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I19.2323>.

CHAMS, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araji, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E. J., Barton, L. M., & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Public Health*, 8(July), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>

CHEN, N et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet* (London, England), v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020b.

CHEN, T et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ*, 368:m1091, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>. Acesso em: 08 ago. 2020.

CHENG, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), 1–18. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>.

CHIANG, S., Salazar-mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Su, N., Flanigan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity : A literature review. 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>. Predictors.

CICHOZ-LACH, H., & Michalak, A. (2021). Liver injury in the era of COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*, 27(5), 377–390. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I5.377>.

CLEMMENSEN, C. (2020). Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nature Reviews Endocrinology*, 16(September), 469–470. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0387-z>.

DAVIDO, B et al. PostCOVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clinical Microbiology and Infection*, v.26, n. 11, p.1448 -1449, Nov 01. 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>. Acesso em: 05 dez. 2021.

DOTAN, A et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, v. 20. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>. Acesso em: 20 maio. 2021.

DU, R. H et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARSCoV- 2: A prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, v.55, n. 5, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>. Acesso em: 05 maio. 2021.

DURAND, P., Prost, M., Loreau, N., Lussier-Cacan, S., & Blache, D. (2001). Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Laboratory Investigation*, 81(5), 645–672. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780275>

EBADI, M.; MONTANO-LOZA, A. J. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 74, n. 6, p. 856–

859, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>. Acesso em: 10 maio.2021.

EHRENFELD, M. Covid-19 and Autoimmunity. *Autoimmunity Rev*, v.19, n.8, p102597, aug. 2020.

ESTEVIÃO, A. Article, O. (2020). Covid -19. 32(April), 5–6.

FARDET L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 2613-2620.

FEIJÃO, A. M. M., Gadelha, F. V. Bezerra, A. A. Oliveira, A. M. de Silva, M. do S. S. Lima, J. W. de O. (2005). Prevalência de excesso de peso e hipertensão arterial, em população urbana de baixa renda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 84(1), 29–33. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2005000100007>.

GARG, P., Arora, U., Kumar, A., & Wig, N. (2021). The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *Journal of Medical Virology*, 93(2), 673–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>.

GUAN, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.

GUPTA, A et al. Extrapulmonar manifestations of COVID-19. *Nat Med*, 2020; v.26, n. 7, p. 1017-32, 2020. Disponível em: Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>. Acesso em: 05 ago. 2021.

GURUPRASAD, L. (2021). Human SARS CoV-2 spike protein mutations. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 89(5), 569–576. <https://doi.org/10.1002/prot.26042>.

HAIMING, C et al. The effects of renin-angiotensin system inhibitors (RASi) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: mA retrospective single-center trial. *Med Clin (Barc)*, v. 155, n. 7, p. 295–298, Oct 9. 2020.

HALPIN, S.; O’CONNOR, R.; SIVAN, M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *Journal of Medical Virology*, v. 93, n. 3, p. 1242–1243, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.26587>. Acesso em: 03 set. 2021.

HARRISON, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

HASSELBALCH, H. C., Skov, V., Kjær, L., Ellervik, C., Poulsen, A., & Poulsen, T. D. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The

COVID-19 resource center is hosted on Elsevier Connect, the company' s public news and information. January.

HIGGINS, V., Sohaei, D., Diamandis, E. P., & Prassas, I. (2021). COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(5), 297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>

<https://coronavirus.saude.mg.gov.br/painel> acessado dia 08 de janeiro de 2022.

<https://www.gov.br/anvisa>, acessado em 01/01/2022.

<http://abccardiol.org/normas-de-publicacoes/> acessado em 05 de fevereiro de 2022.

HUANG, C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, p. 497-506, 2020.

HUSSAIN, A., Hasan, A., Mahdi, M., Babadaei, N., & Haj, S. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource center is hosted on Elsevier Connect, the company' s public news and information. January.

IZCOVICH, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Marzio, M. A. L., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(11 November), 1–30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>.

JAMWAL, V. L., Kumar, N., Bhat, R., Jamwal, P. S., Singh, K., Dogra, S., Kulkarni, A., Bhadra, B., Shukla, M. R., Saran, S., Dasgupta, S., Vishwakarma, R. A., & Gandhi, S. G. (2021). Optimization and validation of RT-LAMP assay for diagnosis of SARS-CoV-2 including the globally dominant Delta variant. *Virology Journal*, 18(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01642-9>.

JIANG, D. H.; MCCOY, R. G. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *Journal of General Internal Medicine*, v. 35, n. 10, p. 3036–3039, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06042-3>. Acesso em: 12 Jan. 2020.

JOHNSON, B. A., Xie, X., Bailey, A. L., Kalveram, B., Lokugamage, K. G., Muruato, A., Zou, J., Zhang, X., Juelich, T., Smith, J. K., Zhang, L., Bopp, N., Schindewolf, C., Vu, M., Vanderheiden, A., Winkler, E. S., Swetnam, D., Plante, J. A., Aguilar, P., ... Menachery, V. D. (2021). Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature*, 591(7849), 293–299. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03237-4>.

JOTHIMANI, D., Venugopal, R., & Abedin, M. F. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource center is hosted on Elsevier Connect, the company' s public news and information. January.

KAHN, J. S., & McIntosh, K. (2005). Discussion. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(11 SUPPL.), 223–227. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000188166.17324>.

KAMAL, M et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, v.75, n. 3, p. 0–2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>. Acesso em: 05 mar. 2021.

KHUNTI K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2645-2655. doi: 10.2337/dc21-1318. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625431; PMCID: PMC8669536.

KUMAR, V. (2020). Understanding the complexities of SARS-CoV-2infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics. *International Immunopharmacology*, 88(July), 106980. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106980>.

LANIA, A., Sandri, M. T., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *European Journal of Endocrinology*, 183(4), 381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.

LECHIEN, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siatì, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.

LEDFORD, H. (2021). Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature*, 599(7886), 546–548. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03495-2>

LEI, F., Liu, Y. M., Zhou, F., Qin, J. J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X. J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., Wang, X., Yang, C., Cheng, X., Liu, W., Li, H., Xie, J., Wu, B., Luo, H., Xiao, F., ... Yuan, Y. (2020). Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*, 72(2), 389–398. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.

LESSA, Í. (2001). Artigos Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 8(71), 383–392.

LI, Z., Wu, M., Yao, J., Guo, J., Liao, X., Song, S., Li, J., Duan, G., Zhou, Y., Wu, X., Zhou, Z., Wang, T., Hu, M., Chen, X., Fu, Y., Lei, C., Dong, H., Xu, C., Hu, Y., ... Yan, J. (2020). Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *SSRN Electronic Journal*, 1–25. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3559601>.

LÍGIA, A., Humberto, B., & Filho, et al. *Tratado de Análises Clínicas*. 1. ed. - Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. p. 799.

LISCO, G., De Tullio, A., Jirillo, E., Giagulli, V. A., De Pergola, G., Guastamacchia, E., & Triggiani, V. (2021). Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(9), 1801–1814. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01554-z>.

LIU, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., & Song, X. (2020). Prognostic value of IL-6, CRP, and PCT in patients with COVID-19. *J Clin Virology*, January.

LOPES, Monyck Jeane dos Santos. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, v.11, n. 3, p. 001–005, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>. Acesso em: 05 maio. 2021.

LOPEZ-LEON, S et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>. Acesso em: 05 ago. 2021.

LUIS, J., Rocha, L., Waib, L. F., Carrilho, C. M., Margareth, S., & Lobo, A. (2020). *Journal_Infection_Control*. 9(2).

LV, M., Luo, X., Estill, J., Liu, Y., Ren, M., Wang, J., Wang, Q., Zhao, S., Wang, X., Yang, S., Feng, X., Li, W., Liu, E., Zhang, X., Wang, L., Zhou, Q., Meng, W., Qi, X., Xun, Y., ... Wang, X. (2020). Coronavirus disease (COVID-19): A scoping review. *Eurosurveillance*, 25(15), 1–13. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.15.2000125>.

MACHADO, C. J. Pereira, C. C. de A., Viana, B. de M., Oliveira, G. L, Melo, D. C. de Carvalho, J. F. M. Gde Moraes, F. L. de Moraes, E. N. (2020). Estimates of the impact of COVID-19 on mortality of institutionalized elderly in Brazil. *Ciência e Saúde Coletiva*, 25(9), 3437–3444. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.14552020>.

MAGHBOOLI, Z et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/ mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection, 2020. *PLoS ONE* 15:e0239799. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>. Acesso em: 07. jan. 2021.

MAHASE, E. China coronavirus: what do we know so far? *BMJ*, v. 368, n. 308, Jan 24. 2020.

MAHMOOD, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).

MALIK, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akramah, M., Gabilove, J. L., & Sacks, H. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), 107–108. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>.

MANDAL, S., Barnett, J., Brill, S. E., Brown, J. S., Denny, E. K., Hare, S. S., Heightman, M., Hillman, T. E., Jacob, J., Jarvis, H. C., Lipman, M. C. I., Naidu, S. B., Nair, A., Porter, J. C., Tomlinson, G. S., & Hurst, J. R. (2021). Long-COVID: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax*, 76(4), 396–398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>.

MANGALMURTI, N.; HUNTER, C. A. Cytokine Storms: Understand Covid-19. *Immunity*, v. 53, p 19-25, July. 2020.

MARIANI, J et al. (2020) Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: an ecological study. *Health Secur. Disponível em: https:// doi. org/ 10. 1089/ hs. 2020. 0137*. Acesso em: 04 jan. 2021.

MARJOT T, Webb GJ, Barritt AS 4th, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33692570; PMCID: PMC7945972.

MARTINS, J. D. Net al. Implications of COVID-19 on the cardiovascular system: prognosis and interurrences. *J. Heath Biol Sci*. v. 8, n1, p.:1-9, 2020.

MAO, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

MEHER, G., Bhattacharjya, S., & Chakraborty, H. (2019). Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(50), 10654–10662. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08455>.

MEHTA, P et al. COVID-19: considera-se cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0). Acesso em: 08 de junho de 2021.

MURRAY, Tomas. M.; GUZIK, T. Z. Binding of SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme2:clinical implications. *CardiovascRes*, n. 116, p. e87–e89. Apr 17. 2020.

MORENO-PÉREZ, O., Merino, E., Leon-ramirez, J., Andres, M., Manuel, J., Arenas-jiménez, J., & Asensio, S. (2021). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect the company ' s public news and information. *Journal of Infection*, 82(January), 373–378.

NALBANDIAN, A et al. Post-acute COVID-19 síndrome. *Nature Medicine*, v. 27, n.4, p. 601–615, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>. Acesso em: 06 ago. 2021.

NEWSON, L., Manyonda, I., Lewis, R., Preissner, R., Preissner, S., & Seeland, U. (2021). Sensitive to Infection but Strong in Defense—Female Sex and the Power of Oestradiol in the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Global Women's Health*, 2(May). <https://doi.org/10.3389/fgwh.2021.651752>

NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID19) Treatment Guidelines. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 30 dez. 2021.

ORONSKY, B et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 2021. (0123456789). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>. Acesso em: 25 jul. 2021.

PAL, R *et al.* Vitamin D supplementation and adverse clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, v.24; p. 1-16, Jun. 2021. CRD42021248488. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34165766/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

PARK, G., Ku, K., Baek, S., Kim, S., Kim, S. II, & Maeng, B. K. J. (2020). ISOTÉRMICA MEDIADA POR BUCLE DE TRANSCRIPCIÓN. 96(Lcv), 1–4.

PARK, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatric Infection and Vaccine*, 27(1), 1–10. <https://doi.org/10.14776/piv.2020.27.e9>.

PASCOAL, D. B. Carvalho, A. C. S. Matá, L. E. L. F. S., Lopes, T. P., Lopes, L. P., & Cruz, C. M. (2020). Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 2978–2994. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-138>.

PEDROZO, M. D. F. M., & Lima, I. V. De. (2001). Ecotoxicologia do cobre e seus compostos. In *Centro de Recursos Ambientais - CRA (Vol. 2)*.

PEREGO, E., Callard, F., Stras, L., Melville-Jóhannesson, B., Pope, R., & Alwan, N. A. (2020). Why the Patient-Made Term “Long Covid” is needed [version 1; peer review: 1 approved with reservations, 1 not approved]. *Wellcome Open Research*, 1–12. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16307.1>

PONTI, G et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v.0, n0, p.389–399, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>. Acesso em: 20 jun. 2021.

QIAN J, Xu H. COVID-19 Disease and Dermatomyositis: A Mini-Review. *Front Immunol*. 2022 Jan 13;12:747116. doi: 10.3389/fimmu.2021.747116. PMID: 35095837; PMCID: PMC8792859.

RASTOGI, A et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomized, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J*

postgrad, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postsreadmedj-2020-139065>. Acesso em: 20 jun. 2021.

RAWSON, T. M., Wilson, R. C., & Holmes, A. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource center is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.

RIVAS E et al. Indicações de los Inibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en Pacientes con COVID-19. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. Vol 26, n 3, jul-sep. ISSN:1561-2937. 2020.

ROSALES-CASTILLO, A.; GARCÍA DE LOS RÍOS, C.; MEDIAVILLA, García, J. D. Persistencia de manifestaciones clínicas tras la infección COVID-19: importancia del seguimiento. *Medicina Clínica*, v.156, n.1, p. 35–36, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001>. Acesso em: 27 jun. 2021.

SANTOS, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508–511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

SAMPRATHI, M., & Jayashree, M. (2021). Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Frontiers in Pediatrics*, 8(March), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.607647>.

SANTOS, L. L. dos, & Magro, M. C. da S. (2015). Ventilação mecânica e a lesão renal aguda em pacientes na unidade de terapia intensiva. *Acta Paulista de Enfermagem*, 28(2), 146–151. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500025>.

SANZ, J. M., Gómez Lahoz, A. M., & Martín, R. O. (2021). Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Medicine (Spain)*, 13(33), 1917–1931. <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>.

SANYAOLU, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1069–1076. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4>.

SCIALO, F., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, M. G., Cazzola, M., Castaldo, G., & Bianco, A. (2020). ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*, 198(6), 867–877. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00408-4>.

SIQQIDI, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.

SOLERTE, S. B., Di Sabatino, A., Galli, M., & Fiorina, P. (2020). Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetologica*, 57(7), 779–783. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01539-z>.

SPEER, G., & Somogyi, P. (2021). Thyroid complications of sars and coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Endocrine Journal*, 68(2), 129–136. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0443>.

STAWISKI, E. W., Diwanji, D., Suryamohan, K., Gupta, R., Fellouse, F. A., Sathirapongsasuti, J. F., Liu, J., Jiang, Y. P., Ratan, A., Mis, M., Santhosh, D., Somasekar, S., Mohan, S., Phalke, S., Kuriakose, B., Antony, A., Junutula, J. R., Schuster, S. C., Jura, N., & Seshagiri, S. (2020). Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752>.

STORCH, AS; Mattos,JD; Alves,R; Galdino,IS; Rocha, HNM. Métodos de Investigação da Função Endotelial:Descrição e suas Aplicações. *Int.J.Cardiovasc. Sci.* vol 30(3),2017.

STRIMBU K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463e466.

SU, S., Cai, X., Wang, H., He, G. Linh, Lu,B., Chen, C., Pan, Y.,Hu, X. (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta* 507 (2020) 174–180.

SU, Y., Yuan, D., Chen, D. G., Ng, R. H., Wang, K., Choi, J., Li, S., Hong, S., Zhang, R., Xie, J., Kornilov, S. A., Scherler, K., Pavlovitch-Bedzyk, A. J., Dong, S., Lausted, C., Lee, I., Fallen, S., Dai, C. L., Baloni, P., ... Heath, J. R. (2022). Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>.

SUDRE, C. H et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, v. 27. n. 4, p. 626–631, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>. Acesso em: 12 abril. 2021.

SUN, X., Wang, T., Cai, D., Hu, Z., Chen, J., Liao, H., Zhi, L., Wei, H., Zhang, Z., Qiu, Y., Wang, J., & Wang, A. (2020). Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53(January), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>.

TAJBAKSH, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(3), 345–357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.

TENFORDE, M. W., Kim, S. S., Lindsell, C. J., Billig Rose, E., Shapiro, N. I., Files, D. C., Gibbs, K. W., Erickson, H. L., Steingrub, J. S., Smithline, H. A., Gong, M. N.,

Aboodi, M. S., Exline, M. C., Henning, D. J., Wilson, J. G., Khan, A., Qadir, N., Brown, S. M., Peltan, I. D., ... Wu, M. J. (2020). Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March-June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(30), 993–998.

TIKELLIS, C., & Thomas, M. C. (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/256294>.

THEOHARIDES, T. C. (2020). COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *BioFactors*, 46(3), 306–308. <https://doi.org/10.1002/biof.1633>.

TORRE-FUENTES - ACE2 TMPRSS2 and Furin variants and SARS-CoV-2 infection in Madrid - Journal of Medical Virology - 2020 -Copia.pdf. (n.d.).

TSAI, P. H., Lai, W. Y., Lin, Y. Y., Luo, Y. H., Lin, Y. T., Chen, H. K., Chen, Y. M., Lai, Y. C., Kuo, L. C., Chen, S. D., Chang, K. J., Liu, C. H., Chang, S. C., Wang, F. Der, & Yang, Y. P. (2021). Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(1), 3–8. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000463>.

TSAPLIN, S et al. The original and a modified Caprini score equally venous thromboembolism in COVID-19 patients. *Journal of Vascular Surgery, JVSV*, n. 1203, fev. 2021.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Sistema de Bibliotecas e Informação. Guia para normalização de trabalhos acadêmicos. Ouro Preto, 2019. Disponível em: <https://www.repositorio.ufop.br/>. Acesso em 01 de fevereiro de 2023.

VALENCIA, I., Peiró, C., Lorenzo, Ó., Sánchez-Ferrer, C. F., Eckel, J., & Romacho, T. (2020). DPP4 and ACE2 in Diabetes and COVID-19: Therapeutic Targets for Cardiovascular Complications? *Frontiers in Pharmacology*, 11(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01161>.

VARATHARAJ, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., ... Plant, G. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 875–882. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X).

VECCHIÉ A, Bonaventura A, Toldo S, Dagna L, Dinarello CA, Abbate A. IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? *J Cell Physiol*. 2021 Mar;236(3):1638-1657. doi: 10.1002/jcp.30008. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32794180.

VERMA, A., Minnier, J., Huffman, J. E., et al. (2021). A *MUC5B* Gene Polymorphism, Rs35705950-T, Confers Protective Effects In COVID-19 Infection. *medRxiv*.

doi:10.1101/2021.09.28.21263911.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.28.21263911v1>.

VIANA, E., Coimbra, C., Ferreira, J., Horta, B., Chaves, P., Reinaldo, J., & Roveda, C. (2021). Função pulmonar de pacientes hospitalizados com COVID-19 , 45 dias após a alta hospitalar : primeiro relato de um estudo multicêntrico prospectivo no Brasil. *47(6)*, 1–9.

VIJAYAKUMAR, B., Boustani, K., Ogger, P. P., Papadaki, A., Tonkin, J., Orton, C. M., Ghai, P., Suveizdyte, K., Hewitt, R. J., Desai, S. R., Devaraj, A., Snelgrove, R. J., Molyneaux, P. L., Garner, J. L., Peters, J. E., Shah, P. L., Lloyd, C. M., & Harker, J. A. (2022). Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease. *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.017>.

VIMALESWARAN, K. S.; FOROUHI, N. G.; KHUNTI, K. Vitamin D and covid-19. *The BMJ*, v. 372, p.1–2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n544>. Acesso em: 20 ago. 2021.

VOLLBRACH, C., & Kraft, K. (2021). Feasibility of vitamin c in the treatment of post viral fatigue with focus on long covid, based on a systematic review of iv vitamin c on fatigue. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041154>.

WALLS, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.

WAMBIER C G, Goren A. SARS-COV-2 infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):308-309. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>.

WANG, D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; v. 323, n. 11, p. 1061–1069, Fev.2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Acesso em agosto de 2020.

WANG, L. F., Shi, Z., Zhang, S., Field, H., Daszak, P., & Eaton, B. T. (2006). Review of bats and SARS. *Emerging Infectious Diseases*, 12(12), 1834–1840. <https://doi.org/10.3201/eid1212.060401>.

WANG, H., Li, X., Li, T., Zhang, S., Wang, L., Wu, X., & Liu, J. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(9), 1629–1635. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>.

WANG Q, Fang P, He R, et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus–induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor–5. *Science Advances*. 2020;6(16).

WANG, R., Degruittola, V., Lei, Q., Mayer, K.H. et al. (2021). The vitamin D for COVID-19 (VIVID) trial: A pragmatic cluster-randomized design. *Contemporary Clinical Trials* 100 (2021) 106176. <http://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106176>.

WEI, X., Wenjuan, Z., Jingyu, S. et al. (2020). Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *Journal of Clinical Lipidology* 14,297-304. <http://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>.

WELCH, C et al. COVID-19 and acute sarcopenia. *Aging and Disease*, v. 11, n.6, p. 1345–1351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1014>. Acesso em: 06 de dezembro de 2021.

WIDDERS, A., Broom, A., & Broom, J. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource center - including this ScienceDirect SARS-CoV-2: The vir. January.

WOOD, H., Jones, J. R., Hui, K., Mare, T., Pirani, T., Galloway, J., Metaxa, V., Benjamin, R., Rutherford, A., Cain, S., & Kulasekararaj, A. G. (2020). Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *British Journal of Hematology*, 190(5), e283–e285. <https://doi.org/10.1111/bjh.16934>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020c. Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance: Patient Management. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>. Acesso em: 20 dez. 2021.

WOSTYN, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Medical Hypotheses*, 146(January), 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469>. Acesso em: 02 de agosto de 2021.

WU, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

WU C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. <https://www.gov.br/saude>, acessado em 02/01/2022.

YANG, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.

YAO, Y., Fu, S., Zhang, H., Li, N., Zhu, Q., Zhang, F., Luan, F., Zhao, Y., & He, Y. (2018). The prevalence of depressive symptoms in Chinese longevous persons and its correlation with vitamin D status. *BMC Geriatrics*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0886-0>.

YONG, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, 53(10), 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.

YOUSEFI, B., & Eslami, M. (2022). Genetic and structure of novel coronavirus COVID-19 and molecular mechanisms in the pathogenicity of coronaviruses. *Reviews in Medical Microbiology*, 33(1), E180–E188. <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000265>.

ZHANG, J., Tecson, K. M., & McCullough, P. A. (2020). Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 21(3), 315–319. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>.

ZHOU, C et al. Optimal cut-off value of elevated cardiac troponin concentrations for myocardial injury predicts clinical outcomes in adult patients with COVID-19: A dose-response analysis protocol for systematic review. *BMJ Open*, v. 11, n. 1, p.1–5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046575>. Acesso em: 25 abr. 2021.

APÊNDICES

**APÊNDICE A: RESULTADOS DE SINTOMAS DE SÍNDROME PÓS-COVID
VERSUS COMORBIDADES**

Tabela Suplementar 1. Testes de associação entre fadiga e comorbidades dos pacientes.

		IMC < 25	IMC > 25	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 25	Sem Fadiga	15	7	0,16	0,09
	Com Fadiga	66	12		
		IMC < 30	IMC > 30	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 30	Sem Fadiga	21	1	0,48	0,3
	Com Fadiga	68	10		
		Sem HAS	Com HAS	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
HAS	Sem Fadiga	18	4	1	0,8
	Com Fadiga	62	16		
		Sem DM	Com DM	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
DM	Sem Fadiga	20	2	0,85	0,5
	Com Fadiga	74	4		
		Sem Depressão	Com Depressão	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Depressão	Sem Fadiga	22	0	0,5	0,99
	Com Fadiga	73	5		
		Sem DT	Com DT	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Doença da Tireóide	Sem Fadiga	20	2	1	0,67
	Com Fadiga	73	5		

Tabela Suplementar 2. Testes de associação entre dispneia e comorbidades dos pacientes.

		IMC < 25	IMC > 25	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 25	Sem Dispneia	62	19	0,04	0,99
	Com Dispneia	19	0		
		IMC < 30	IMC > 30	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 30	Sem Dispneia	72	9	1	0,94
	Com Dispneia	17	2		
		Sem HAS	Com HAS	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
HAS	Sem Dispneia	68	13	0,09	0,05
	Com Dispneia	12	7		
		Sem DM	Com DM	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
DM	Sem Dispneia	77	4	0,7	0,37
	Com Dispneia	17	2		
		Sem Depressão	Com Depressão	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Depressão	Sem Dispneia	76	5	0,6	0,99
	Com Dispneia	19	0		
		Sem DT	Com DT	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Doença da Tireóide	Sem Dispneia	75	6	1	0,74
	Com Dispneia	18	1		

Tabela Suplementar 3. Testes de associação entre sarcopenia e comorbidades dos pacientes.

		IMC < 25	IMC > 25	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 25	Sem Sarcopenia	72	18	0,73	0,46
	Com Sarcopenia	9	1		
		IMC < 30	IMC > 30	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 30	Sem Sarcopenia	80	10	1	0,92
	Com Sarcopenia	9	1		
		Sem HAS	Com HAS	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
HAS	Sem Sarcopenia	72	18	1	1
	Com Sarcopenia	8	2		
		Sem DM	Com DM	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
DM	Sem Sarcopenia	84	6	0,89	0,99
	Com Sarcopenia	10	0		
		Sem Depressão	Com Depressão	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Depressão	Sem Sarcopenia	86	4	1	0,46
	Com Sarcopenia	9	1		
		Sem DT	Com DT	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Doença da Tireóide	Sem Sarcopenia	83	7	0,79	0,99
	Com Sarcopenia	10	0		

Tabela Suplementar 4. Testes de associação entre doenças pulmonares e comorbidades dos pacientes.

		IMC < 25	IMC > 25	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 25	Sem Doenças Pulmonares	73	17	1	0,93
	Com Doenças Pulmonares	8	2		
		IMC < 30	IMC > 30	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 30	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35
	Com Doenças Pulmonares	8	2		
		Sem HAS	Com HAS	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
HAS	Sem Doenças Pulmonares	72	18	1	1
	Com Doenças Pulmonares	8	2		
		Sem DM	Com DM	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
DM	Sem Doenças Pulmonares	85	5	1	0,58
	Com Doenças Pulmonares	9	1		
		Sem Depressão	Com Depressão	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Depressão	Sem Doenças Pulmonares	85	5	1	0,99
	Com Doenças Pulmonares	10	0		
		Sem DT	Com DT	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Doença da Tireóide	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,79	0,99
	Com Doenças Pulmonares	10	0		

Tabela Suplementar 5. Testes de associação entre alterações na tireoide e comorbidades dos pacientes.

		IMC < 25	IMC > 25	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 25	Sem Alterações Tireoide	77	17	0,7	0,37
	Com Alterações Tireoide	4	2		
		IMC < 30	IMC > 30	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
IMC > 30	Sem Alterações Tireoide	84	10	1	0,65
	Com Alterações Tireoide	5	1		
		Sem HAS	Com HAS	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
HAS	Sem Alterações Tireoide	75	20	0,46	1
	Com Alterações Tireoide	6	0		
		Sem DM	Com DM	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
DM	Sem Alterações Tireoide	88	6	1	0,99
	Com Alterações Tireoide	6	0		
		Sem Depressão	Com Depressão	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Depressão	Sem Alterações Tireoide	89	5	1	0,99
	Com Alterações Tireoide	6	0		
		Sem DT	Com DT	p-valor – teste chi-quadrado	p-valor – regressão logit
Doença da Tireóide	Sem Alterações Tireoide	87	7	1	0,99
	Com Alterações Tireoide	6	0		

**APÊNDICE B: RESULTADOS DE SÍNDROME PÓS-COVID VERSUS
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS**

Tabela Suplementar 6. Comparação entre as médias das medições realizadas nos pacientes com e sem fadiga.

Medição	Média sem fadiga (desvio padrão)	Média com fadiga (desvio padrão)	p-valor - teste t
Vitamina D3	29.7 (18.93)	25.32 (10.5)	0,31
Vitamina C	3.94 (1.75)	4.13 (2.38)	0,76
Vitamina B12	337.1 (113.12)	346.5 (196.83)	0,78
Ferritina	155.6 (128.44)	199.5 (175.84)	0,27
PCR	12.45 (14.05)	8.13 (5.42)	0,18
Homocisteína	14.39 (5.07)	16.23 (7.14)	0,19
GGT	29.77 (16.99)	47.78 (47.54)	0,008
TGO	22.73 (16.78)	30.41 (25.28)	0,1
TGP	21.41 (7.96)	34.9 (25.49)	0,0002
DHL	302.4 (82.14)	300.9 (108.55)	0,95
Creatinina	0.84 (0.1)	0.89 (0.19)	0,07
TSH	2.36 (1.55)	3.6 (7.42)	0,18
Anti-TPO	86.09 (225.98)	67.91 (212.25)	0,74
Glicemia	101.49 (44.14)	92.92 (15.10)	0,38
LDL	155.9 (44.14)	154.2 (15.1)	0,82
Triglicérides	111.5 (32.25)	123.9 (51.98)	0,19
Idade	46.73 (14.03)	46.69 (13.35)	0,99
Zinco	82.2 (16.6)	90.19 (21.23)	0,08
Dímero D	253.9 (86.84)	331.4 (211.74)	0,03

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 7. Comparação entre as medianas das medições realizadas nos pacientes com e sem fadiga.

Medição	Mediana sem fadiga (Q1-Q3)	Mediana com fadiga (Q1-Q3)
Vitamina D3	22.5 (15.5-42.2)	23 (18-31)
Vitamina C	4.1 (3.08-4.65)	4.2 (2.37-4.85)
Vitamina B12	350.5 (286.8-398.5)	312 (255.8-394.2)
Ferritina	64.5 (34.5-276.8)	164 (46.5-348)
PCR	9.82 (6-15)	6 (4-12)
Homocisteína	13 (11.5-18)	16 (11-20)
GGT	25 (20.5-37.25)	37.5 (25-55.25)
TGO	18.5 (16.25-22.75)	25 (17-35)
TGP	20 (17.25-22)	25 (16-45.75)
DHL	311 (248.8-341.2)	298 (210.2-391)
Creatinina	0.8 (0.8-0.9)	0.9 (0.8-1)
TSH	1.94 (1.38-2.76)	2.1 (1.43-3.29)
Anti-TPO	18 (12-24)	20 (15-35)
Glicemia	93.5 (85.75-103.5)	92 (84-99)
LDL	151 (140-180)	152 (135-168)
Triglicérides	115 (92-122)	119 (89-154)
Idade	43 (38-55.5)	43 (38-55)
Zinco	80.5 (71.5-85)	85.5 (75-101.25)
Dímero D	257.5 (171.8-324.2)	258 (188-358)

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 8. Comparação entre as médias das medições realizadas nos pacientes com e sem dispneia.

Medição	Média sem dispneia (desvio padrão)	Média com dispneia (desvio padrão)	p-valor - teste t
Vitamina D3	25.7 (11.29)	28.73 (17.64)	0,48
Vitamina C	3.91 (2.13)	4.74 (2.43)	0,37
Vitamina B12	338.5 (193.8)	370.6 (119.53)	0,38
Ferritina	198.2 (174.4)	154.2 (162.93)	0,3
PCR	9.17 (8.93)	9.1 (5.65)	0,97
Homocisteína	15.49 (6.42)	17.12 (8.02)	0,42
GGT	47.46 (46.73)	28 (12.85)	0,002
TGO	24 (25.28)	18 (9.31)	0,0006
TGP	34.33 (24.46)	20 (11.57)	0,0006
DHL	305.8 (100.87)	293.4 (108.3)	0,46
Creatinina	0.89 (0.15)	0.87 (0.25)	0,75
TSH	3.52 (7.35)	2.56 (1.34)	0,28
Anti-TPO	83.14 (237.53)	26.42 (31.67)	0,04
Glicemia	90.93 (13.51)	111.2 (46.41)	0,08
LDL	155.7 (32.42)	150.1 (34.13)	0,52
Triglicérides	122.6 (47.36)	115.17 (53.66)	0,6
Idade	46.46 (13.57)	47.74 (13.15)	0,7
Zinco	88.42 (22.17)	88.58 (12.59)	0,97
Dímero D	310 (185.32)	309.3 (211.15)	0,99

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 9. Comparação entre as medianas das medições realizadas nos pacientes com e sem dispneia.

Medição	Mediana sem dispneia (Q1-Q3)	Mediana com dispneia (Q1-Q3)
Vitamina D3	25 (18-32)	21 (18-33.5)
Vitamina C	4.1 (2.5-4.95)	4.1 (3.95-4.8)
Vitamina B12	311 (256-365.5)	362.5 (289-453.5)
Ferritina	173 (45-350)	75 (34-269)
PCR	6 (4-12)	8 (4-14.65)
Homocisteína	15.41 (11-20)	14.62 (11.81-20.3)
GGT	36.5 (24-56)	28 (21-35.25)
TGO	24 (18.25-35)	15 (14-24)
TGP	24 (18-45)	16 (16-20)
DHL	302.5 (227.5-378.2)	285.5 (205.5-352.8)
Creatinina	0.9 (0.8-1)	0.8 (0.75-0.9)
TSH	2.1 (1.39-3.1)	2.09 (1.66-3.16)
Anti-TPO	20 (15-31)	18 (15-24.5)
Glicemia	92 (84-98.25)	97 (90-107.5)
LDL	152 (138-175)	150 (132-158.5)
Triglicérides	120 (92-150)	91.5 (80.75-152.5)
Idade	43 (38-55)	45 (36.5-56.5)
Zinco	84 (74-99)	85 (79-102.5)
Dímero D	258.5 (188-351.5)	257 (180-313)

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 10. Comparação entre as médias das medições realizadas nos pacientes com e sem sarcopenia.

Medição	Média sem sarcopenia (desvio padrão)	Média com sarcopenia (desvio padrão)	p-valor - teste t
Vitamina D3	26.57 (12.77)	23.7 (12.26)	0,5
Vitamina C	4.02 (2.25)	4.87 (0.51)	0,09
Vitamina B12	342.2 (186.82)	364.7 (141.03)	0,66
Ferritina	188.1 (173.58)	205.5 (168.95)	0,76
PCR	9.29 (8.73)	8.19 (5.86)	0,61
Homocisteína	15.87 (6.79)	15.4 (6.75)	0,84
GGT	41.89 (43.48)	59.44 (36.56)	0,2
TGO	28.33 (23.96)	31.56 (22.46)	0,69
TGP	31.3 (23.39)	36.5 (23.35)	0,56
DHL	299.4 (101.12)	318.2 (116.4)	0,67
Creatinina	0.87 (0.16)	1.04 (0.21)	0,05
TSH	3.47 (6.97)	2.2 (1.28)	0,14
Anti-TPO	77.71 (225.76)	22.6 (13.34)	0,03
Glicemia	95.62 (25.59)	87.7 (13.98)	0,15
LDL	153.5 (32.94)	164.6 (30.2)	0,34
Triglicérides	118.24 (40.67)	145.5 (90.68)	0,37
Idade	46.49 (13.21)	48.6 (15.99)	0,7
Zinco	86.75 (18.75)	104.2 (29.47)	0,12
Dímero D	293.8 (167)	458.7 (287.3)	0,18

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 11. Comparação entre as medianas das medições realizadas nos pacientes com e sem sarcopenia.

Medição	Mediana sem sarcopenia (Q1-Q3)	Mediana com sarcopenia (Q1-Q3)
Vitamina D3	25 (18-32)	20 (17.25-25)
Vitamina C	4.1 (2.5-4.8)	5 (4.65-5.15)
Vitamina B12	315 (256.5-389.2)	330.5 (290.8-444.5)
Ferritina	123 (43-336.2)	156.5 (64.75-346.75)
PCR	6.45 (4-12.38)	6.16 (4.25-9.73)
Homocisteína	14.81 (11.38-20)	16.7 (10.43-19.62)
GGT	30 (23-48)	45 (40-66)
TGO	22.5 (16.25-32.75)	25 (18-33)
TGP	22 (16-40)	27 (22.25-46.25)
DHL	302.5 (221.5-360.5)	326.5 (264.2-384)
Creatinina	0.85 (0.8-0.92)	1 (1-1.05)
TSH	2.12 (1.45-3.47)	1.68 (1.39-2.7)
Anti-TPO	20 (15-28)	19 (14.25-23.75)
Glicemia	93 (85-100)	83.5 (80.75-91.75)
LDL	151.5 (135-171.8)	157 (150.2-190.2)
Triglicérides	116.5 (88.75-151)	135.5 (105.8-150)
Idade	43 (38-54.75)	48 (39-57)
Zinco	84 (74.5-98.5)	100 (90-114)
Dímero D	256 (180-350)	325 (274-550)

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 12. Comparação entre as médias das medições realizadas nos pacientes com e sem alterações na tireoide.

Medição	Média sem alterações na tireoide (desvio padrão)	Média com alterações na tireoide (desvio padrão)	p-valor - teste t
Vitamina D3	26.46 (12.11)	23.53 (21.22)	0,75
Vitamina C	4.08 (2.22)	4 (1.91)	0,94
Vitamina B12	315 (185.12)	372.3 (138.05)	0,64
Ferritina	184.1 (172.54)	280 (155.33)	0,2
PCR	9.2 (8.62)	9.05 (5.69)	0,97
Homocisteína	15.92 (6.77)	14.35 (6.98)	0,61
GGT	44.62 (43.92)	24.8 (9.36)	0,005
TGO	29.16 (24.26)	19.2 (3.42)	0,002
TGP	32.32 (23.72)	21.4 (10.71)	0,09
DHL	300.9 (104.67)	308.9 (21.46)	0,63
Creatinina	0.89 (0.18)	0.88 (0.08)	0,86
TSH	3.26 (6.8)	4.5 (2.78)	0,38
Anti-TPO	58.82 (193.49)	272.33 (396.45)	0,25
Glicemia	95.51 (25.09)	84.17 (13.33)	0,1
LDL	154.6 (32.95)	154.8 (30.67)	0,99
Triglicérides	122.2 (48.96)	105.5 (39.5)	0,36
Idade	46.97 (13.68)	42.5 (8.64)	0,28
Zinco	89.08 (20.71)	74.75 (7.09)	0,01
Dímero D	305.3 (181.53)	360.5 (267.53)	0,64

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 13. Comparação entre as medianas das medições realizadas nos pacientes com e sem alterações na tireoide.

Medição	Mediana sem alterações na tireoide (Q1-Q3)	Mediana com alterações na tireoide (Q1-Q3)
Vitamina D3	25 (18-32)	16.85 (12.5-19.93)
Vitamina C	4.1 (2.7-4.9)	4.65 (3.67-4.98)
Vitamina B12	315 (256.5-396.5)	330 (307.8-431)
Ferritina	106 (43-322)	282.5 (202.5-413.5)
PCR	6.45 (4-12.38)	7.91 (5.25-10)
Homocisteína	15 (11.43-20)	13.55 (8.88-20.18)
GGT	35 (24-50)	24 (20-25)
TGO	23.5 (16.25-34.5)	18 (18-21)
TGP	23 (16-44)	18 (16-20)
DHL	302.5 (217.8-384)	305.5 (296.8-317.6)
Creatinina	0.9 (0.8-1)	0.89 (0.8-0.9)
TSH	2.08 (1.4-2.89)	4.27 (2.47-6.14)
Anti-TPO	20 (14.5-27.5)	26.5 (19.75-494.5)
Glicemia	93 (85-95.51)	88 (85-91.75)
LDL	152 (135.2-171.8)	150 (141.8-173.2)
Triglicérides	120 (89-151)	96.5 (83-101.8)
Idade	43 (38-55.75)	38.5 (38-43.5)
Zinco	84.5 (75-100)	72 (70-76.75)
Dímero D	258 (181.2-351.5)	291.5 (215-332.8)

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 14. Comparação entre as médias das medições realizadas nos pacientes com e sem doenças pulmonares.

Medição	Média sem doenças pulmonares (desvio padrão)	Média com doenças pulmonares (desvio padrão)	p-valor - teste t
Vitamina D3	26.59 (12.3)	23.46 (16.29)	0,57
Vitamina C	4.21 (2.21)	2.9 (1.63)	0,16
Vitamina B12	338.2 (187.11)	406.2 (112.56)	0,13
Ferritina	192.1 (175.64)	170.1 (145.83)	0,66
PCR	9.13 (8.69)	9.38 (6.41)	0,91
Homocisteína	15.52 (6.75)	18.35 (6.59)	0,27
GGT	43.12 (42.79)	47.78 (47.47)	0,78
TGO	29.53 (24.69)	20 (6.84)	0,01
TGP	32.16 (24)	27.7 (15.92)	0,47
DHL	297.1 (103.83)	334.1 (85)	0,26
Creatinina	0.88 (0.15)	0.96 (0.31)	0,41
TSH	3.45 (6.97)	2.34 (1.32)	0,2
Anti-TPO	76.29 (225.69)	35 (42.15)	0,14
Glicemia	93.41 (14.73)	107.4 (65.53)	0,51
LDL	155.9 (32.68)	143.1 (31.78)	0,26
Triglicérides	121 (48.18)	122.3 (53)	0,94
Idade	46.4 (13.39)	49.4 (14.34)	0,54
Zinco	87.8 (21.05)	94.56 (13.9)	0,22
Dímero D	315.9 (196.2)	253.9 (69.22)	0,1

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 15. Comparação entre as medianas das medições realizadas nos pacientes com e sem doenças pulmonares.

Medição	Mediana sem fadiga (Q1-Q3)	Mediana com fadiga (Q1-Q3)
Vitamina D3	25 (18-32)	18.45 (11-21.25)
Vitamina C	4.1 (3.01-1.51)	2.5 (1.51-4.5)
Vitamina B12	310 (255.5-395)	355 (345-483)
Ferritina	147.5 (43-348)	96.5 (76.25-294)
PCR	6.45 (4-12)	7.91 (4.3-14.83)
Homocisteína	14.59 (11-19.57)	18.5 (13.65-21.68)
GGT	34 (24-49)	38 (24-40)
TGO	24 (17-35)	18 (15-21)
TGP	23 (16-44)	20 (16-40)
DHL	300 (214-372.5)	314 (287-394)
Creatinina	0.87 (0.8-1)	0.9 (0.8-1)
TSH	2.1 (1.4-3.3)	1.87 (1.63-2.7)
Anti-TPO	20 (14-28)	20 (15-27.25)
Glicemia	93 (85-100)	93 (78-96.25)
LDL	152.5 (136.5-174.5)	148.5 (136.8-157)
Triglicérides	120 (88.25-151)	102.5 (92.25-121)
Idade	42.5 (38-55)	44 (40-62.75)
Zinco	84 (74.5-99)	97 (84-103)
Dímero D	258 (185-356)	258 (215-300)

Fonte: Da autora, 2022.

Tabela Suplementar 16: Fadiga versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (continua)

	Condição	Dentro do normal	Acima do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Ferritina	Sem Fadiga	18	4	0,18	0,12	2,57
	Com Fadiga	49	28			
Homocisteína	Sem Fadiga	4	11	1	0,92	0,94
	Com Fadiga	14	36			
Leucograma	Sem Fadiga	21	1	1	0,9	1,15
	Com Fadiga	73	4			
Glicemia	Sem Fadiga	11	10	0,07	0,04	2,96
	Com Fadiga	16	43			
Colesterol	Sem Fadiga	15	7	1	0,93	0,00000004
	Com Fadiga	47	21			
Triglicérides	Sem Fadiga	10	6	0,96	0,72	0,8
	Com Fadiga	29	14			
PCR	Sem Fadiga	11	11	0,58	0,99	0,99
	Com Fadiga	36	24			
Dímero D	Sem Fadiga	21	1	0,4	0,25	3,44
	Com Fadiga	67	11			
Troponina	Sem Fadiga	21	1	0,5	0,99	0,99
	Com Fadiga	78	0			
CPK	Sem Fadiga	20	2	1	0,3	3,09
	Com Fadiga	71	7			
DHL	Sem Fadiga	21	1	0,48	0,89	0,84
	Com Fadiga	68	10			
Coagulograma	Sem Fadiga	21	1	1	0,09	2,74
	Com Fadiga	75	3			
GGT	Sem Fadiga	18	4	0,14	0,99	0,0000005
	Com Fadiga	46	28			
TGO/TGP	Sem Fadiga	19	0	0,03	0,97	0,96
	Com Fadiga	29	11			
TSH	Sem Fadiga	18	2	0,9	0,54	0,57
	Com Fadiga	63	4			
Anti-TPO	Sem Fadiga	18	2	1	0,97	0,96
	Com Fadiga	56	6			
Creatinina	Sem Fadiga	21	1	0,92	0,37	0,27
	Com Fadiga	77	1			

	Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Internação	Sem Fadiga	18	4	0,43	0,3	1,89
	Com Fadiga	55	23			

	Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Sexo	Sem Fadiga	19	3	0,03	0,02	4,64
	Com Fadiga	45	33			

Tabela Suplementar 16: Fadiga versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (conclusão)

	Condição	Dentro do normal	Abaixo do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Vitamina D3	Sem Fadiga	11	11	0,47	0,33	0,63
	Com Fadiga	48	30			
Vitamina C	Sem Fadiga	1	10	1	0,96	0,93
	Com Fadiga	3	28			
Vitamina B12	Sem Fadiga	7	15	0,46	0,32	0,6
	Com Fadiga	34	44			
Zinco	Sem Fadiga	3	11	1	0,96	1,05
	Com Fadiga	6	23			

Fonte: Da Autora, 2022.

Tabela Suplementar 17. Dispneia versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (continua)

	Condição	Dentro do normal	Acima do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Ferritina	Sem Dispneia	54	26	1	0,94	0,96																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	13	6				Homocisteína	Sem Dispneia	16	38	0,69	0,44	1,89	Com Dispneia	2	9	Leucograma	Sem Dispneia	77	3	0,53	0,25	3,02	Com Dispneia	17	2	Glicemia	Sem Dispneia	23	44	1	0,8	1,18	Com Dispneia	4	9	Colesterol	Sem Dispneia	51	23	1	0,99	1	Com Dispneia	11	5	Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61	Com Dispneia	6	2	PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54
Homocisteína	Sem Dispneia	16	38	0,69	0,44	1,89																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	2	9				Leucograma	Sem Dispneia	77	3	0,53	0,25	3,02	Com Dispneia	17	2	Glicemia	Sem Dispneia	23	44	1	0,8	1,18	Com Dispneia	4	9	Colesterol	Sem Dispneia	51	23	1	0,99	1	Com Dispneia	11	5	Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61	Com Dispneia	6	2	PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8						
Leucograma	Sem Dispneia	77	3	0,53	0,25	3,02																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	17	2				Glicemia	Sem Dispneia	23	44	1	0,8	1,18	Com Dispneia	4	9	Colesterol	Sem Dispneia	51	23	1	0,99	1	Com Dispneia	11	5	Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61	Com Dispneia	6	2	PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																
Glicemia	Sem Dispneia	23	44	1	0,8	1,18																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	4	9				Colesterol	Sem Dispneia	51	23	1	0,99	1	Com Dispneia	11	5	Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61	Com Dispneia	6	2	PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																										
Colesterol	Sem Dispneia	51	23	1	0,99	1																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	11	5				Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61	Com Dispneia	6	2	PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																				
Triglicérides	Sem Dispneia	33	18	0,86	0,47	0,61																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	6	2				PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22	Com Dispneia	8	7	Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																														
PCR	Sem Dispneia	39	28	0,96	0,73	1,22																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	8	7				Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43	Com Dispneia	15	4	Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																								
Dímero D	Sem Dispneia	73	8	0,34	0,19	2,43																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	15	4				Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007	Com Dispneia	19	0	CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																		
Troponina	Sem Dispneia	80	1	1	0,99	0,0000007																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	19	0				CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24	Com Dispneia	17	2	DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																												
CPK	Sem Dispneia	74	7	1	0,8	1,24																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	17	2				DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71	Com Dispneia	16	3	Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																						
DHL	Sem Dispneia	73	8	0,74	0,46	1,71																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	16	3				Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001	Com Dispneia	19	0	GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																
Coagulograma	Sem Dispneia	77	4	0,74	0,99	0,0000001																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	19	0				GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51	Com Dispneia	14	4	TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																										
GGT	Sem Dispneia	50	28	0,4	0,27	0,51																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	14	4				TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004	Com Dispneia	10	0	TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																																				
TGO/TGP	Sem Dispneia	38	11	0,22	0,99	0,00000004																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	10	0				TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81	Com Dispneia	16	1	Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																																														
TSH	Sem Dispneia	65	5	1	0,85	0,81																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	16	1				Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43	Com Dispneia	14	2	Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																																																								
Anti-TPO	Sem Dispneia	60	6	1	0,68	1,43																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	14	2				Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44	Com Dispneia	18	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78	Com Dispneia	12	7		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																																																																		
Creatinina	Sem Dispneia	80	1	0,83	0,3	4,44																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	18	1																																																																																																																																																																																																	
	Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Internação	Sem Dispneia	61	20	0,43	0,29	1,78																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	12	7					Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38	Com Dispneia	11	8																																																																																																																																																																													
	Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Sexo	Sem Dispneia	53	28	0,73	0,54	1,38																																																																																																																																																																																														
	Com Dispneia	11	8																																																																																																																																																																																																	

Tabela Suplementar 17. Dispneia versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo
- medições categóricas (conclusão)

	Condição	Dentro do normal	Abaixo do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Vitamina D3	Sem Dispneia	47	34	0,88	0,68	0,8
	Com Dispneia	12	7			
Vitamina C	Sem Dispneia	4	31	0,81	0,99	0,0000002
	Com Dispneia	0	7			
Vitamina B12	Sem Dispneia	33	48	1	0,91	0,95
	Com Dispneia	8	11			
Zinco	Sem Dispneia	8	28	1	0,64	1,71
	Com Dispneia	1	6			

Fonte: Da Autora, 2022.

Tabela Suplementar 18. Sarcopenia versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (continua)

	Condição	Dentro do normal	Acima do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Ferritina	Sem Sarcopenia	64	26	0,05	0,03	4,92																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	3	6				Homocisteína	Sem Sarcopenia	17	42	0,88	0,53	2,02	Com Sarcopenia	1	5	Leucograma	Sem Sarcopenia	85	4	1	0,46	2,36	Com Sarcopenia	9	1	Glicemia	Sem Sarcopenia	25	48	1	0,76	1,3	Com Sarcopenia	2	5	Colesterol	Sem Sarcopenia	56	25	1	0,88	1,12	Com Sarcopenia	6	3	Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001	Com Sarcopenia	5	0	PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1
Homocisteína	Sem Sarcopenia	17	42	0,88	0,53	2,02																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	1	5				Leucograma	Sem Sarcopenia	85	4	1	0,46	2,36	Com Sarcopenia	9	1	Glicemia	Sem Sarcopenia	25	48	1	0,76	1,3	Com Sarcopenia	2	5	Colesterol	Sem Sarcopenia	56	25	1	0,88	1,12	Com Sarcopenia	6	3	Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001	Com Sarcopenia	5	0	PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6						
Leucograma	Sem Sarcopenia	85	4	1	0,46	2,36																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	9	1				Glicemia	Sem Sarcopenia	25	48	1	0,76	1,3	Com Sarcopenia	2	5	Colesterol	Sem Sarcopenia	56	25	1	0,88	1,12	Com Sarcopenia	6	3	Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001	Com Sarcopenia	5	0	PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																
Glicemia	Sem Sarcopenia	25	48	1	0,76	1,3																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	2	5				Colesterol	Sem Sarcopenia	56	25	1	0,88	1,12	Com Sarcopenia	6	3	Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001	Com Sarcopenia	5	0	PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																										
Colesterol	Sem Sarcopenia	56	25	1	0,88	1,12																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	6	3				Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001	Com Sarcopenia	5	0	PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																				
Triglicérides	Sem Sarcopenia	34	20	0,24	1	0,00000001																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	5	0				PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9	Com Sarcopenia	2	4	Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																														
PCR	Sem Sarcopenia	45	31	0,42	0,24	2,9																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	2	4				Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2	Com Sarcopenia	8	2	Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																								
Dímero D	Sem Sarcopenia	80	10	0,76	0,42	2																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	8	2				Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001	Com Sarcopenia	10	0	CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																		
Troponina	Sem Sarcopenia	89	1	1	0,99	0,000001																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	10	0				CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6	Com Sarcopenia	7	3	DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																												
CPK	Sem Sarcopenia	84	6	0,06	0,03	6																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	7	3				DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9	Com Sarcopenia	6	4	Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																						
DHL	Sem Sarcopenia	83	7	0,01	0,006	7,9																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	6	4				Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22	Com Sarcopenia	9	1	GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																
Coagulograma	Sem Sarcopenia	87	3	0,86	0,33	3,22																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	9	1				GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69	Com Sarcopenia	3	7	TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																										
GGT	Sem Sarcopenia	61	25	0,02	0,02	5,69																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	3	7				TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44	Com Sarcopenia	4	2	TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																				
TGO/TGP	Sem Sarcopenia	44	9	0,67	0,34	2,44																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	4	2				TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	10	0	Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																														
TSH	Sem Sarcopenia	71	6	0,8	0,99	0,0000001																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	10	0				Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001	Com Sarcopenia	9	0	Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																																								
Anti-TPO	Sem Sarcopenia	65	8	0,65	0,99	0,0000001																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	9	0				Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004	Com Sarcopenia	10	0		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																																																		
Creatinina	Sem Sarcopenia	88	2	1	0,99	0,0000004																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	10	0					Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Sarcopenia	4	6		Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																																																												
	Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Internação	Sem Sarcopenia	69	21	0,04	0,02	4,93																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	4	6					Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																																																																													
	Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																																														
Sexo	Sem Sarcopenia	60	30	0,19	0,1	3																																																																																																																																																																																														
	Com Sarcopenia	4	6																																																																																																																																																																																																	

Tabela Suplementar 18. Sarcopenia versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo
- medições categóricas (conclusão)

		Dentro do normal	Abaixo do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Vitamina D3	Sem Sarcopenia	54	36	0,79	0,54	1,5
	Com Sarcopenia	5	5			
Vitamina C	Sem Sarcopenia	4	35	1	1	0,00000006
	Com Sarcopenia	0	3			
Vitamina B12	Sem Sarcopenia	36	54	0,79	0,54	0,67
	Com Sarcopenia	3	3			
Zinco	Sem Sarcopenia	7	31	0,6	0,28	0,34
	Com Sarcopenia	2	3			

Fonte: Da Autora, 2022.

Tabela Suplementar 19. Alterações na tireoide versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (continua)

Condição		Dentro do normal	Acima do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Ferritina	Sem Alterações na Tireoide	16	45	0,65	0,96	1,05
	Com Alterações na Tireoide	2	2			
Homocisteína	Sem Alterações na Tireoide	16	45	0,65	0,32	0,36
	Com Alterações na Tireoide	2	2			
Leucograma	Sem Alterações na Tireoide	88	5	1	0,99	0,0000003
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
Glicemia	Sem Alterações na Tireoide	23	52	0,08	0,05	0,11
	Com Alterações na Tireoide	4	1			
Colesterol	Sem Alterações na Tireoide	58	26	1	0,9	1,11
	Com Alterações na Tireoide	4	2			
Triglicérides	Sem Alterações na Tireoide	35	19	0,85	0,5	0,46
	Com Alterações na Tireoide	4	1			
PCR	Sem Alterações na Tireoide	45	32	0,73	0,43	2,1
	Com Alterações na Tireoide	2	3			
Dímero D	Sem Alterações na Tireoide	82	12	0,78	0,99	0,00000005
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
Troponina	Sem Alterações na Tireoide	93	1	1	1	0,0000009
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
CPK	Sem Alterações na Tireoide	85	9	0,95	1	0,00000007
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
DHL	Sem Alterações na Tireoide	83	11	0,83	1	0,00000006
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
Coagulograma	Sem Alterações na Tireoide	90	4	1	0,99	0,0000004
	Com Alterações na Tireoide	6	0			
GGT	Sem Alterações na Tireoide	59	31	0,65	0,39	0,38
	Com Alterações na Tireoide	5	1			
TGO/TGP	Sem Alterações na Tireoide	43	11	0,6	1	0,00000003
	Com Alterações na Tireoide	5	0			
TSH	Sem Alterações na Tireoide	80	3	0,000007	0,0007	80
	Com Alterações na Tireoide	1	3			
Anti-TPO	Sem Alterações na Tireoide	72	6	0,06	0,02	12
	Com Alterações na Tireoide	2	2			
Creatinina	Sem Alterações na Tireoide	92	2	1	0,99	0,0000006
	Com Alterações na Tireoide	6	0			

Condição		Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Internação	Sem Alterações na Tireoide	68	26	0,9	0,56	0,52
	Com Alterações na Tireoide	5	1			

Condição		Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Sexo	Sem Alterações na Tireoide	60	34	1	0,89	0,88
	Com Alterações na Tireoide	4	2			

Tabela Suplementar 19. Alterações na tireoide versus Biomarcadores inflamatórios, internação e sexo - medições categóricas (conclusão)

Condição		Dentro do normal	Abaixo do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Vitamina D3	Sem Alterações na Tireoide	56	38	0,97	0,65	1,47
	Com Alterações na Tireoide	3	3			
Vitamina C	Sem Alterações na Tireoide	4	35	1	1	0,000008
	Com Alterações na Tireoide	0	3			
Vitamina B12	Sem Alterações na Tireoide	39	55	1	0,7	1,41
	Com Alterações na Tireoide	2	4			
Zinco	Sem Alterações na Tireoide	9	32	1	1	0,0000003
	Com Alterações na Tireoide	0	2			

Fonte: Da Autora, 2022.

Tabela Suplementar 20. Doenças pulmonares versus Biomarcadores inflamatórios - medições categóricas (continua)

	Condição	Dentro do normal	Acima do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																													
Ferritina	Sem Doenças Pulmonares	60	29	1	0,87	0,89																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	7	3				Homocisteína	Sem Doenças Pulmonares	17	40	0,55	0,32	2,98	Com Doenças Pulmonares	1	7	Leucograma	Sem Doenças Pulmonares	86	3	0,13	0,05	7,17	Com Doenças Pulmonares	8	2	Glicemia	Sem Doenças Pulmonares	25	48	1	0,76	1,3	Com Doenças Pulmonares	2	5	Colesterol	Sem Doenças Pulmonares	56	24	0,78	0,52	1,56	Com Doenças Pulmonares	6	4	Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001	Com Doenças Pulmonares	5	0	PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02
Homocisteína	Sem Doenças Pulmonares	17	40	0,55	0,32	2,98																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	1	7				Leucograma	Sem Doenças Pulmonares	86	3	0,13	0,05	7,17	Com Doenças Pulmonares	8	2	Glicemia	Sem Doenças Pulmonares	25	48	1	0,76	1,3	Com Doenças Pulmonares	2	5	Colesterol	Sem Doenças Pulmonares	56	24	0,78	0,52	1,56	Com Doenças Pulmonares	6	4	Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001	Com Doenças Pulmonares	5	0	PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6						
Leucograma	Sem Doenças Pulmonares	86	3	0,13	0,05	7,17																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	8	2				Glicemia	Sem Doenças Pulmonares	25	48	1	0,76	1,3	Com Doenças Pulmonares	2	5	Colesterol	Sem Doenças Pulmonares	56	24	0,78	0,52	1,56	Com Doenças Pulmonares	6	4	Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001	Com Doenças Pulmonares	5	0	PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																
Glicemia	Sem Doenças Pulmonares	25	48	1	0,76	1,3																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	2	5				Colesterol	Sem Doenças Pulmonares	56	24	0,78	0,52	1,56	Com Doenças Pulmonares	6	4	Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001	Com Doenças Pulmonares	5	0	PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																										
Colesterol	Sem Doenças Pulmonares	56	24	0,78	0,52	1,56																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	6	4				Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001	Com Doenças Pulmonares	5	0	PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																				
Triglicérides	Sem Doenças Pulmonares	34	20	0,24	0,99	0,00000001																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	5	0				PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08	Com Doenças Pulmonares	5	4	Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																														
PCR	Sem Doenças Pulmonares	42	31	1	0,91	1,08																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	5	4				Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8	Com Doenças Pulmonares	9	1	Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																								
Dímero D	Sem Doenças Pulmonares	79	11	1	0,84	0,8																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	9	1				Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001	Com Doenças Pulmonares	10	0	CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																		
Troponina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	1	0,99	0,000001																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	10	0				CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96	Com Doenças Pulmonares	8	2	DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																												
CPK	Sem Doenças Pulmonares	83	7	0,48	0,22	2,96																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	8	2				DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25	Com Doenças Pulmonares	8	2	Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																						
DHL	Sem Doenças Pulmonares	81	9	0,67	0,35	2,25																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	8	2				Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002	Com Doenças Pulmonares	10	0	GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																
Coagulograma	Sem Doenças Pulmonares	86	4	1	0,99	0,0000002																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	10	0				GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38	Com Doenças Pulmonares	6	4	TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																										
GGT	Sem Doenças Pulmonares	58	28	0,9	0,64	1,38																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	6	4				TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7	Com Doenças Pulmonares	6	1	TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																																				
TGO/TGP	Sem Doenças Pulmonares	42	10	1	0,75	0,7																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	6	1				TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29	Com Doenças Pulmonares	7	2	Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																																														
TSH	Sem Doenças Pulmonares	74	4	0,22	0,08	5,29																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	7	2				Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37	Com Doenças Pulmonares	7	2	Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																																																								
Anti-TPO	Sem Doenças Pulmonares	67	7	1	0,78	1,37																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	7	2				Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89	Com Doenças Pulmonares	0	1		Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit	Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																																																																		
Creatinina	Sem Doenças Pulmonares	89	1	0,48	0,12	9,89																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	0	1																																																																																																																																																																																
	Condição	Sem internação	Com internação	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit																																																																																																																																																																													
Internação	Sem Doenças Pulmonares	69	21	0,04	0,02	4,93																																																																																																																																																																													
	Com Doenças Pulmonares	4	6																																																																																																																																																																																

Tabela Suplementar 20. Doenças pulmonares versus Biomarcadores inflamatórios
- medições categóricas (conclusão)

	Condição	Feminino	Masculino	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Sexo	Sem Doenças Pulmonares	59	31	0,5	0,34	1,9
	Com Doenças Pulmonares	5	5			
	Condição	Dentro do normal	Abaixo do normal	p-valor - teste chi-quadrado	p-valor - Regressão logit	Odds Ratio - Regressão logit
Vitamina D3	Sem Doenças Pulmonares	54	36	0,79	0,54	1,5
	Com Doenças Pulmonares	5	5			
Vitamina C	Sem Doenças Pulmonares	4	34	1	0,99	0,0000001
	Com Doenças Pulmonares	0	4			
Vitamina B12	Sem Doenças Pulmonares	38	52	0,68	0,46	1,7
	Com Doenças Pulmonares	3	7			
Zinco	Sem Doenças Pulmonares	8	33	0,88	0,33	0,24
	Com Doenças Pulmonares	1	1			

Fonte: Da Autora, 2022.

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de marcadores bioquímicos na síndrome pós COVID-19**Pesquisador:** CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA**Área Temática:****Versão:** 3**CAAE:** 45119921.9.0000.5150**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ouro Preto**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.982.708**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e Avaliação dos Riscos e Benefícios foram retiradas do arquivo projeto_completo_atualizado_grifado

Este projeto se enquadra em um estudo qualitativo em uma coorte composta por 100 pacientes com idade acima de 14 anos, residentes na região dos Inconfidentes, principalmente Ouro Preto, a partir de 14 dias do exame de RT-PCR positivo para SARS-CoV 2. Serão avaliados através de um questionário e o prontuário destes pacientes, que serão acompanhados por até 6 meses após o diagnóstico. Os pacientes serão recrutados por contato telefônico, e serão convidados a participar da pesquisa, os que aceitarem serão convidados a assinar o termo de consentimento e ter suas dúvidas esclarecidas em dia e horário agendados. Os pesquisadores se disponibilizam a ir ao encontro dos voluntários. Para a elaboração da questão de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO, muito usada na prática baseadas em evidências, em que se propõe que problemas identificados na prática clínica, pesquisa e ensino, sejam organizados a partir de quatro elementos: paciente; intervenção; comparação; desfecho (PICO), pois a construção a partir desses elementos proporciona maior amplitude para a resolução do problema abordado. Serão analisadas informações como idade, sexo, grau de gravidade da COVID-19, co-morbidades prévias, medicações de uso contínuo e exames laboratoriais realizados após o COVID-19, principalmente os biomarcadores de inflamação. Os exames elencados para o estudo foram a vitamina D3, Coagulograma, hemograma, ferritina, glicose, lipidograma, PCR, D-dímero, troponina, Creatina

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPi, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO**



Continuação do Parecer: 4.982.708

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFOP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e/ou Res. CNS 510/16, manifesta-se pela APROVAÇÃO deste protocolo de pesquisa. Ressalta-se ao pesquisador responsável pelo projeto o compromisso de envio ao CEP/UFOP, semestralmente, do relatório parcial de sua pesquisa e, ao final da pesquisa, do relatório final, encaminhado por meio da Plataforma Brasil. Em qualquer tempo, informar o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1716388.pdf	23/07/2021 19:11:50		Aceito
Outros	Questionario_2307.pdf	23/07/2021 19:10:55	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Outros	Resposta2307.pdf	23/07/2021 19:09:48	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2307.pdf	23/07/2021 19:09:36	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Cronograma	cronograma_2307.pdf	23/07/2021 19:09:07	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Brochura Pesquisa	projetofinalgrifado_2307.pdf	23/07/2021 19:08:56	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Brochura Pesquisa	projetofinal_2307.pdf	23/07/2021 19:08:26	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.pdf	27/05/2021 20:52:29	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_completo_atualizado_grifado.pdf	27/05/2021 20:47:23	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_completo_atualizado.pdf	27/05/2021 20:46:32	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.pdf	27/05/2021 20:45:29	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Outros	Resposta_CEPE_PosCOVID.pdf	27/05/2021 20:38:17	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	17/03/2021 20:25:38	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Outros	Questionario_avaliacaodebiomarcado	17/03/2021	CAMILA CARRIAO	Aceito

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação, PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
OURO PRETO



Continuação do Parecer: 4.982.708

Outros	resposcovid.pdf	20:19:33	MACHADO GARCIA	Aceito
Declaração do Patrocinador	declaracao_de_custos.pdf	17/03/2021 20:17:12	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	17/03/2021 20:16:28	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	avaliacao_de_marcadores_bioquimicos_posCOVID19.pdf	17/03/2021 20:15:45	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_assinada_diretor.pdf	17/03/2021 20:14:49	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_avaliacao_marcadores_poscovid.pdf	12/03/2021 08:18:37	CAMILA CARRIAO MACHADO GARCIA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

OURO PRETO, 17 de Setembro de 2021

Assinado por:
EVANDRO MARQUES DE MENEZES MACHADO
(Coordenador(a))

Endereço: Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação / PROPPI, Centro de Convergência, Campus Universitário
Bairro: Morro do Cruzeiro **CEP:** 35.400-000
UF: MG **Município:** OURO PRETO
Telefone: (31)3559-1368 **E-mail:** cep.propp@ufop.edu.br

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título: Avaliação de marcadores bioquímicos na síndrome pós COVID-19 Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Avaliação de marcadores bioquímicos na síndrome pós- COVID-19”, de responsabilidade das pesquisadoras: Prof.^a Dra. Camila Carrião Machado Garcia e da mestrandia Janine Dias Alves inscritas no Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas e Biotecnologia na Universidade Federal de Ouro Preto–UFOP. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências da sua participação. Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável (os contatos encontram-se nesse documento abaixo). Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTO DA PESQUISA: Com o passar dos meses, pesquisas científicas reforçam que pacientes recuperados da COVID-19 podem apresentar sintomas prolongados e descompensação de suas patologias de antes da COVID. Estudos das sequelas de marcadores bioquímicos após a recuperação de COVID-19 são necessários para desenvolver uma abordagem baseada em evidências que permitam tratar pacientes. Este projeto tem por finalidade avaliar o prontuário médico de pacientes após 14 dias de diagnóstico por PCR da COVID-19, com idade acima de 18 anos, e acompanhá-los em até 6 meses. Este acompanhamento será por meio digital ou telefônico a cada 2 meses, a partir da data de assinatura deste termo de participação. O estudo será realizado através dos seguintes procedimentos a partir do aceite deste TCLE: preenchimento ficha sociodemográfica, hábitos de vida, comorbidades e uso de medicações prévias (anexo) e análise de dados contidos no prontuário médico. Os pacientes serão recrutados por contato telefônico. Serão analisadas informações como idade, sexo, grau de gravidade da COVID-19, co-morbidades prévias, medicações de uso contínuo

e exames laboratoriais realizados após o COVID-19. Não haverá coleta de sangue ou qualquer outro exame. Serão feitas apenas análise de dados contidos no prontuário médico e aplicação de questionário sobre os hábitos de vida e doenças ou medicações de uso prévio (anexo a este documento). Sendo assim, o objetivo principal deste estudo é monitorar marcadores bioquímicos e sintomatologia de pacientes após período de isolamento, diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR. As informações serão colhidas do prontuário médico somente após o consentimento preenchido. Nenhum exame será solicitado ou coletado pelos investigadores ou pesquisadores.

BENEFÍCIOS O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, contribuir para o melhor conhecimento acerca dos marcadores da COVID-19, seu tratamento e evitando maiores complicações. Destacamos que não há remuneração por participação ou quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes da pesquisa.

RISCOS Os riscos pela participação na pesquisa são mínimos, o participante pode se sentir desconfortável, constrangido ou cansado ao responder o questionário e fornecer seus dados para os pesquisadores. Para minimizar esses efeitos, todo o procedimento será realizado por um profissional treinado e todos os dados fornecidos são sigilosos e a privacidade assegurada pelos pesquisadores. Não existe nenhum risco físico adicional a você pela sua participação nesta pesquisa. É importante que você entenda que nenhum procedimento médico adicional será realizado e nenhuma amostra de sangue ou exame será realizada. Apenas serão analisados dados já registrados no prontuário médico.

CUSTOS Não há qualquer custo ou despesa (gastos) pela participação nesta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre saúde e dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Os dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem identificação). Apenas os coordenadores terão acesso aos dados individuais e registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósito de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo. Os resultados serão utilizados apenas para os fins da pesquisa e para publicações científicas posteriores, sendo que nenhum voluntário será identificado e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo total. Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a coordenadora do projeto, Profa Dra. Camila Carrião Machado Garcia

BASES DE PARTICIPAÇÃO A participação é voluntária e sua recusa em autorizar a

sua participação não acarretará qualquer penalidade. Você tem a liberdade de não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, mesmo após o início da entrevista/ coleta de dados, sem qualquer prejuízo. Assim sua participação na pesquisa é voluntária e você estará livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isto lhe prejudique. Será garantido que os voluntários que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação terão direito a assistência integral, e indenização. Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso à professora e pesquisadora responsável pelo projeto, por telefone (31) 99968-1202, e-mail: carriao@ufop.edu.br ou ainda pessoalmente no, no Campus do Morro do Cruzeiro da UFOP de segunda a sexta-feira, de 08:00h às 11:00h e de 13:00h às 17:00h, no Laboratório de Genômica e Reparo de DNA da Universidade Federal de Ouro Preto, situado no Instituto de Ciências exatas e Biológicas, ICEB II, sala 51, no campus universitário, ou com as mestrandas responsáveis: Janine Dias Alves pelo telefone: (31) 99615-9589. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto na Pró Reitoria de Pesquisa, Pós Graduação e Inovação, Centro de Convergência, Campus Universitário, Morro do Cruzeiro, (31) 3559-1368, e-mail cep.propp@ufop.edu.br. Este termo será assinado em duas vias, uma ficará com o voluntário e outra com o pesquisador, ficando uma via em seu poder e a outra será arquivada na Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).O presente TCLE tem como objetivo assegurar os direitos dos participantes recrutados para este projeto de pesquisa. Sua leitura atenciosa é de fundamental importância.

TERMO DE ACEITE

Eu, _____, portador do RG _____, nascido (a) em ____/____/_____, residente no endereço _____, na cidade de _____, Estado _____, podendo ser contatado (a) pelo número telefônico () _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “Avaliação de Biomarcadores na Síndrome Pós-COVID.” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Concordo que os materiais e as informações obtidas relacionadas à minha pessoa poderão ser utilizados em atividades de natureza acadêmico-científica, desde que assegurada a preservação de minha identidade. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar, de modo que declaro que concordo em

participar desse estudo e recebi uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Ouro Preto, _____ de _____ de 2021.

_____ Assinatura do participante

_____ Prof^a. Dr^a Camila Carrião Machado Garcia

_____ Mestranda Janine Dias Alves

ANEXO C: QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

Nome: _____

Data de Nasc: ____/____/____.

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Tel: _____ Estado _____

Civil: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

1. Uso de medicações de forma contínua? () Sim () Não () NR

2. Quais medicamentos?

3. Apresenta alguma doença crônica? () Sim () Não () NR

4. Qual doença? () Diabetes () Hipertensão () Osteoporose () Doença tromboembólica () Obesidade () Doença Cardíaca () Doença Autoimune () Câncer () outras _____

5. Pratica atividade física? () Sim () Não Qual?

_____ Qual a frequência?

6. Você fuma cigarro ou ingere bebida alcoólica com frequência? () Sim () Não ()

NR

Comentários _____

Ouro Preto, ____ de _____ de 2021.

