



Alice Tobal Verro

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA
COMO PREDITOR DE GRAVIDADE DA
COVID-19**

São José do Rio Preto
Outubro/ 2023

Alice Tobal Verro

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA
COMO PREDITOR DE GRAVIDADE DA
COVID-19**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Estatística
aplicada a medicina.

Orientador: Prof. Dr. Natal Santos da Silva

São José do Rio Preto

Outubro/ 2023

Verro, Alice Tobal.

Avaliação da Proteína C Reativa como preditor de gravidade da COVID-19/ Alice Tobal Verro- São José do Rio Preto, 2023.

41p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP;

Eixo temático: Estatística aplicada a medicina.

Orientador: Prof. Dr. Natal Santos da Silva

1.COVID-19; 2. COVID-19 grave; 3. Preditores de Gravidade da COVID-19; 4. Proteína C reativa.

Alice Tobal Verro

**AVALIAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA
COMO PREDITOR DE GRAVIDADE DA
COVID-19**

Banca Examinadora

Dissertação para obtenção do título de Mestre.

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Natal Santos da Silva

2ª Examinadora: Prof. Dra. Cássia Fernanda Estofolete

3º Examinador: Prof. Dr. Ronaldo da Silva

1º Suplente: Prof. Dr. Maurício Lacerda Nogueira

2º Suplente: Prof. Dra. Milena Polotto de Santi

São José do Rio Preto, 2023

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	VII
AGRADECIMENTOS	VIII
EPÍGRAFE	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS	XIII
RESUMO	XIV
ABSTRACT	XV
1. Introdução	16
1.1 Histórico e epidemiologia SARS-COV-2	16
1.2 A origem do SARS-COV-2 e outros coronavírus	17
1.3 SARS-COV-2: estrutura viral	18
1.4 SARS-COV-2: ciclo viral	20
1.5 COVID-19: História natural da doença	21
1.6 COVID-19: Classificação de gravidade	22
1.7 Fatores protetores e fatores de gravidade para a COVID-19	23
1.8 Testes diagnósticos na COVID-19	24
1.9 Utilização de exames laboratoriais como preditores de gravidade da COVID-19	25
1.10 Proteína C reativa (PCR) e seu papel na prática clínica atualmente	25
2. Objetivos	27
2.1 Gerais	27
2.2 Específicos	27
3. Materiais e Métodos	27
3.1 Dados para o estudo	27
3.2 Seleção das variáveis	28
3.3 Definição dos métodos	28
4. Resultados	29

4.1 Características gerais da população do estudo -----	29
4.2 Avaliação de fatores de gravidade para COVID-19 -----	30
4.3 PCR como um determinante de gravidade na COVID-19 -----	32
5. Discussão _____	35
6. Conclusões _____	37
7. Considerações Éticas _____	37
8. Referências Bibliográficas _____	38

DEDICATÓRIA

Àqueles que perderam seus entes queridos
para a COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado força para conseguir realizar esse trabalho, apesar das adversidades.

À minha família, meu pai Érico Verro, minha mãe Sinêire e minha irmã Amanda, por todo o incentivo, suporte afetivo, financeiro e científico sempre que possível. Obrigada por terem sido meu porto seguro desde sempre e quando estive realizando esse trabalho também. A Nenê, Mero e Vanco que foram as melhores companhias nas madrugadas em claro.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Natal Santos, pela oportunidade de desenvolver esse trabalho ao seu lado, por todos os ensinamentos compartilhados e todas as oportunidades que me foram dadas desde a graduação. Agradeço pelas inestimáveis orientações, paciência e amizade durante esse processo.

À Prof. Dra. Cássia Estofolete, com quem convivi frequentemente no último ano, pela colaboração com conteúdo científico. Cássia sempre esteve presente para sanar todas as dúvidas e acolher todos os prantos. Uma pessoa crucial que não permitiu que eu desistisse de estar aqui e acreditou no meu potencial. Além de chefe também foi amiga, mãe e suporte emocional.

Aos meus amigos que torceram e torcem verdadeiramente por mim.

Aos chefes da residência médica de infectologia do Hospital e Base, que me concederam eventuais períodos livres durante o programa para que eu pudesse realizar esse trabalho.

À diretoria do Hospital AUSTA, representada pelo diretor técnico Dr. João Carlos Brufatto e pelo diretor clínico Dr. Evaristo D. de Oliveira, pelo fornecimento dos dados para realização desse estudo.

A todos do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, aos funcionários Luís Henrique Oliviera Ferreira e José Antônio Silistino pela paciência e empatia, e a todos os professores do programa pelos ensinamentos compartilhados durante o curso.

EPÍGRAFE

“– Quem estará nas trincheiras ao teu lado?
– E isso importa?
– Mais do que a própria guerra.”
Ernest Hemingway

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Situação mundial da COVID-19 -----	17
Figura 2 - Classificação dos coronavírus -----	18
Figura 3 – Estrutura e genoma viral do SARS-COV-2 -----	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Associação entre comorbidade, sinais e sintomas e variáveis que predizem gravidade da COVID-19. ----- 30

Tabela 2: Avaliação de risco entre comorbidade, sinais e sintomas e variáveis que predizem gravidade da COVID-19. ----- 31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Valores De PCR conforme a gravidade -----	33
Gráfico 2: Curva ROC - Avaliação dos valores de PCR para determinar casos graves de COVID-19 -----	34
Gráfico 3: Curva ROC – Avaliação dos valores de PCR para determinar internação hospitalar. -----	34

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organização Mundial da Saúde.

COVID-19: Doença causada pelo SARS-COV-2.

SARS-COV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave.

MERS-COV: Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio.

RNA: Ácido ribonucleico.

IL-6: Interleucina 6

ECA2: Enzima conversora da angiotensina 2.

TMPRSS2: Protease transmembrana de serina do tipo 2.

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos.

IFN γ : Interferon gama.

SRAG: Síndrome respiratória aguda grave.

MIP1 α : proteína inflamatória de macrófagos 1 α .

RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real.

ELISA: ensaio imunoenzimático.

DHL: Desidrogenase láctica.

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada.

TP: tempo de protrombina.

AST: aspartato aminotransferase

ALT: aspartato alaninotransferase.

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa.

IgM: imunoglobulina M.

IgG: imunoglobulina G.

IgA: imunoglobulina A.

ANOVA: Análise de variância.

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, a síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-COV-2 teve seu primeiro caso registrado e foi nomeada por COVID-19. A nova doença rapidamente se espalhou e foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Muitos fatores podem influenciar nesta evolução e para avaliar o risco de evolução da doença alguns marcadores laboratoriais têm sido usados, incluindo a proteína C reativa (PCR), um exame laboratorial de fácil acesso e baixo custo. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a PCR como um marcador prognóstico para a COVID-19. **Material e Método:** Foram coletadas informações clínicas e laboratoriais de 247 pacientes atendidos num hospital particular em São José do Rio Preto, SP, no período de agosto de 2020 a fevereiro de 2021. Foi realizada a análise bivariada para verificar a associação entre as variáveis independentes versus internação por COVID 19, internação em UTI por COVID 19, desfecho e classificação de gravidade da COVID-19. Além disso, avaliou-se a PCR como fator preditor em relação a classificação de gravidade da COVID-19 e foram determinados valores de corte da PCR que determinassem maior gravidade da COVID-19 através da curva ROC. **Resultados:** Hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e cardiopatias aumentaram o risco para internação hospitalar, e internação em UTI. A PCR não apresentou relação com nenhuma comorbidade ($p > 0,05$), mas apresentou diferença estatisticamente significativa entre faixas etárias diferentes (crianças e adultos ($p = 0,006$) e crianças e idosos ($p = 0,002$)), e grupos de gravidade diferente (leve + moderado e grave ($p = 0,003$), leve + moderado e crítico ($p < 0,001$)). A regressão linear simples mostrou que os valores da PCR coletados no dia em que paciente realizou teste para COVID-19 pode prever a gravidade do quadro ($p < 0,001$; $R^2 = 0,101$). O coeficiente rho de Spearman mostrou correlação entre o PCR de entrada e gravidade ($\rho = 0,346$; $p < 0,001$) e PCR e desfecho ($\rho = 0,322$; $p < 0,001$). Determinado pela curva ROC, o valor do PCR de 94,5 apresentou sensibilidade de 51,9% e especificidade de 81,9% ($p = 0,001$). **Conclusão:** Conclui-se que a PCR poderia ser utilizada como um marcador prognóstico na COVID-19.

Palavras-Chave: COVID-19; COVID-19 grave; Proteína C-reativa; Preditores de gravidade da COVID-19;

ABSTRACT

Introduction: In December 2019, the severe acute respiratory syndrome caused by SARS-COV-2 had its first recorded case and was named COVID-19. The new disease quickly spread and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO). Many factors can influence this evolution and to assess the risk of disease progression, some laboratory markers have been used, including C-reactive protein (CRP), an easily accessible and low-cost laboratory test. **Objective:** The objective of this study was to evaluate CRP as a prognostic marker for COVID-19. **Material and Method:** Clinical and laboratory information was collected from 247 patients treated at a private hospital in São José do Rio Preto, SP, from August 2020 to February 2021. Bivariate analysis was performed to verify the association between the independent variables versus hospitalization for COVID 19, ICU admission for COVID 19, outcome and severity classification of COVID-19. Furthermore, CRP was evaluated as a predictive factor in relation to the severity classification of COVID-19 and CRP cutoff values were determined that determined greater severity of COVID-19 through the ROC curve. **Results:** Systemic arterial hypertension, diabetes, obesity and heart disease increased the risk of hospital admission and ICU admission. CRP was not related to any comorbidity ($p > 0.05$), but showed a statistically significant difference between different age groups (children and adults ($p = 0.006$) and children and elderly people ($p = 0.002$)), and groups of different severity (mild + moderate and severe ($p = 0.003$), mild + moderate and critical ($p < 0.001$)). Simple linear regression showed that CRP values collected on the day the patient was tested for COVID-19 can predict the severity of the condition ($p < 0,001$; $R^2 = 0,101$)..Spearman's rho coefficient showed a correlation between entry PCR and severity ($\rho = 0,346$; $p < 0,001$) and PCR and outcome ($\rho = 0,322$; $p < 0,001$). Determined by the ROC curve, the PCR value of 94.5 presented a sensitivity of 51.9% and a specificity of 81.9% ($p = 0.001$). **Conclusion:** It is concluded that PCR could be used as a prognostic marker in COVID-19.

Keywords: COVID-19, Severe COVID-19, C-reactive protein, COVID-19 severity predictors.

1. Introdução:

- *Histórico e epidemiologia do SARS-COV-2:*

Em dezembro de 2019, a síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-COV-2 (do inglês severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) teve seu primeiro caso registrado em uma província de Wuhan, na China [1, 2]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) e órgãos de vigilância em saúde já haviam alertado, em novembro do mesmo ano, sobre casos de uma doença misteriosa respiratória que vinha acometendo a população de uma determinada região da China, na província de Hubei. A doença causada pelo SARS-COV-2, então nomeada pela OMS como COVID-19, espalhou-se rapidamente e foi declarada uma emergência de saúde pública [3]. Cerca de quatro meses após os primeiros casos, em 11 de março, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia. Já era possível encontrar casos da doença nos cinco continentes [4].

O número médio de pessoas que pode ser contaminada por um indivíduo infectado é chamado de número de reprodução basal (R_0). O cálculo estatístico do R_0 utiliza 3 fatores: tempo de contágio, número de contatos por dia e o risco de transmitir o vírus por contato em um determinado período. Se R_0 for maior do que 1 significa que a doença está levando a uma epidemia [5]. Associado a um número de reprodução base (R_0) entre 2 e 3 no início da pandemia, a COVID-19 apresenta uma baixa taxa de letalidade, o que foi a combinação perfeita para que o SARS-COV-2 se dispersasse [6, 7]. No caso da COVID-19 tiveram valores de R_0 ainda maiores quando analisados em situações de aglomeração, como encontros religiosos e chegando a uma taxa de 14,8 em surtos específicos como o do navio de cruzeiro “Diamond Princess” [6, 8].

A alta patogenicidade do vírus e seu rápido potencial de disseminação resultaram em uma pandemia. No final do fevereiro de 2020 já haviam sido registrados no mundo 83.652 casos, em três meses o número de casos da pandemia de COVID-19 já eram estarrecedores [4]. Em 27 de fevereiro de 2020, foi confirmado o primeiro caso no Brasil. No final de abril de 2020 já tinham sido registrados três milhões de casos e 200 mil óbitos em todo o mundo [6]. Segundo o painel do coronavírus pela OMS atualmente, no mundo foram registrados 770.875.433 casos confirmados de COVID-19, atingindo um total de quase sete milhões de óbitos, até 27 de setembro de 2023 (Figura 1). Dados do Brasil, até a mesma data, mostram 37.720.419 casos registrados, com 704.659 óbitos [9, 10]. O estado de São Paulo apresenta o maior número de casos no país até o momento, com 6.702.782 casos confirmados até outubro de 2023. Até início de agosto em São José do Rio Preto foram registrados 692.143 casos de COVID-19, com 3.234 óbitos [9, 11]. Após a situação alarmante inicial, medidas de isolamento social foram importantes para conter o potencial de rápida disseminação do vírus [8].

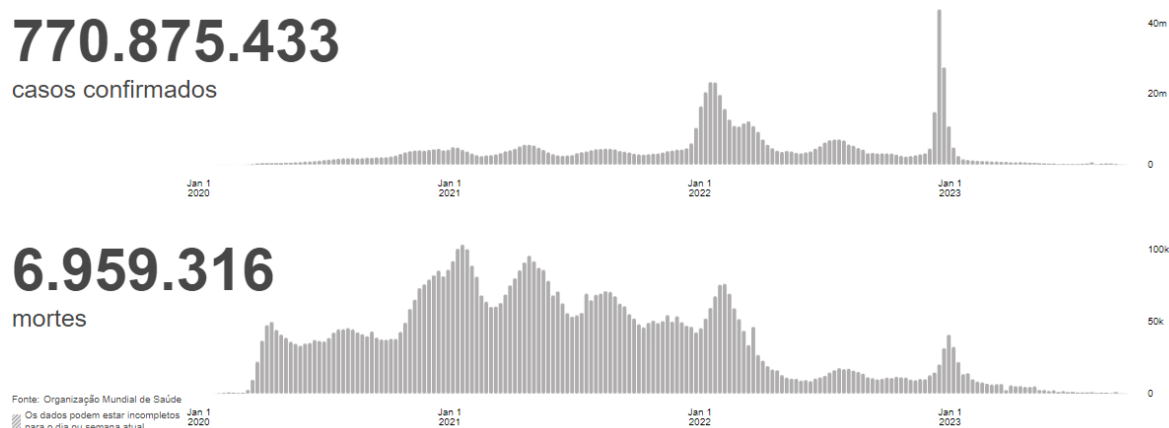


Figura 1: Situação mundial da COVID-19.

Adaptado de: WHO 2023. Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19). Disponível em:

<https://covid19.who.int/> - Acesso em 04/10/2023.

- *A origem do SARS-COV-2 e outros coronavírus:*

O SARS-COV-2 foi identificado após surto gripal com características distintas das habitualmente descritas até o momento na região da província de Wuhan. Especula-se que o vírus tenha contaminado os primeiros humanos em um mercado frutos do mar, em uma província de Wuhan, na China, que também comercializava cobras, pássaros, coelhos, morcegos e outros animais silvestres como fonte alimentícia [12]. Acredita-se, atualmente, que o SARS-COV-2 tenha sido originado de mutações do vírus presente em morcegos e pangolins, dada sua semelhança gênica [2, 13].

De acordo com a semelhança genética com o SARS-COV-1 (do inglês severe acute respiratory syndrome coronavírus), o novo coronavírus foi nomeado SARS-COV-2. É sabido que essa não é a primeira vez que os coronavírus causam epidemias entre os seres humanos [14]. Os coronavírus SARS-COV-1 e MERS-COV (do inglês middle east respiratory syndrome coronavírus) já foram responsáveis por causar infecções do trato respiratório no passado [12, 14].

Em 2002, foram identificados casos de uma pneumonia grave que levava a síndrome do desconforto respiratório agudo grave em profissionais de saúde na China e logo essa doença se espalhou pela população [15]. A OMS declarou a patologia como uma ameaça de saúde mundial, com casos registrados em outros países como Vietnã, Canadá e Hong-Kong. Cerca de um ano após, em julho de 2003 a epidemia foi contida [16]. Apesar da baixa letalidade e morbidade, criou-se um estado de alerta global com a surgimento de um novo vírus causando doença, até dado momento sem se saber ao certo o quadro clínico [15, 16].

Uma década após, em 2012, no Oriente Médio, a morte de um paciente com pneumonia e manifestações sistêmicas foi associada a um novo coronavírus isolado do seu escarro, o MERS-COV [14, 15]. No entanto, poucos meses antes deste episódio, houve um surto de uma síndrome respiratória aguda na Jordânia, em que o agente até o momento não havia sido identificado. Posteriormente, amostras de fluidos respiratórios e de sangue foram testados, confirmando que o agente era o MERS-COV [12, 16]. A Coreia do Sul e a Arábia Saudita foram os principais países que apresentaram surtos do vírus. No caso destes, a transmissão ocorreu no meio intra-hospitalar e através do rastreio dos contactantes, percebeu-se que muitas pessoas que se infectaram eram assintomáticas [17, 18]. Classicamente nos sintomáticos, além dos sintomas respiratórios, era frequente o aparecimento de sintomas gastrointestinais como diarreia [18].

- *SARS-COV-2: Estrutura viral*

Pertencente a ordem dos *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Coronavirinae* e gênero betacoronavirus (Figura 2); o SARS-COV-2 compartilha semelhanças com betacoronavirus como o SARS-COV-1 e o MERS-COV. Inicialmente, caracterizados como agentes zoonóticos, todos apresentam em sua estrutura genética um RNA (do inglês ribonucleic acid), que é codificado no sentido 5' – 3' (sentido positivo da fita de RNA) [12]. O SARS-COV-2 apresenta semelhança de até 80% do seu genoma com os outros betacoronavirus [17].

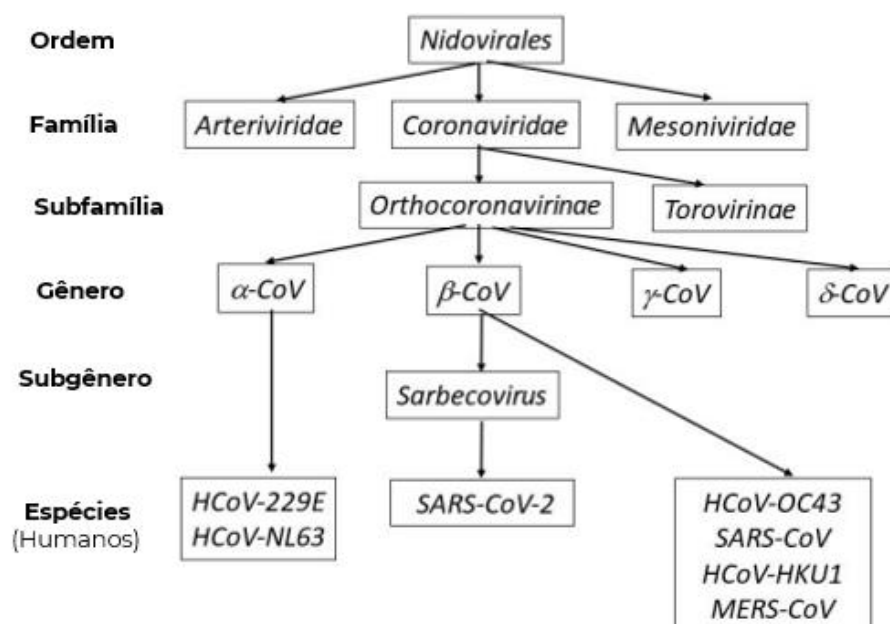


Figura 2 – Classificação dos Coronavírus.

Adaptada de: Yasmin A. MALIK e collab, Malaysian J Pathol 2020; 42(1) : 3 – 11.

O genoma do SARS-COV-2 codifica quatro proteínas estruturais: Glicoproteína S (S), Envelope (E), Membrana (M) e Nucleocapsídeo (N) e oito proteínas acessórias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b e ORF14) (Figura 3) [17]. Tais proteínas desempenham funções específicas no ciclo viral e merece destaque a glicoproteína de membrana S (do inglês Spike). Esta, além de conferir o aspecto de coroa, que nomeia a família *Coronaviridae*, apresenta características importantes em seu genoma, sendo alvo de estudos para o desenvolvimento de vacinas [19]. Variações de aminoácidos na proteína S podem afetar a sua estrutura e sua ligação com o receptor da célula hospedeira; o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) [20].

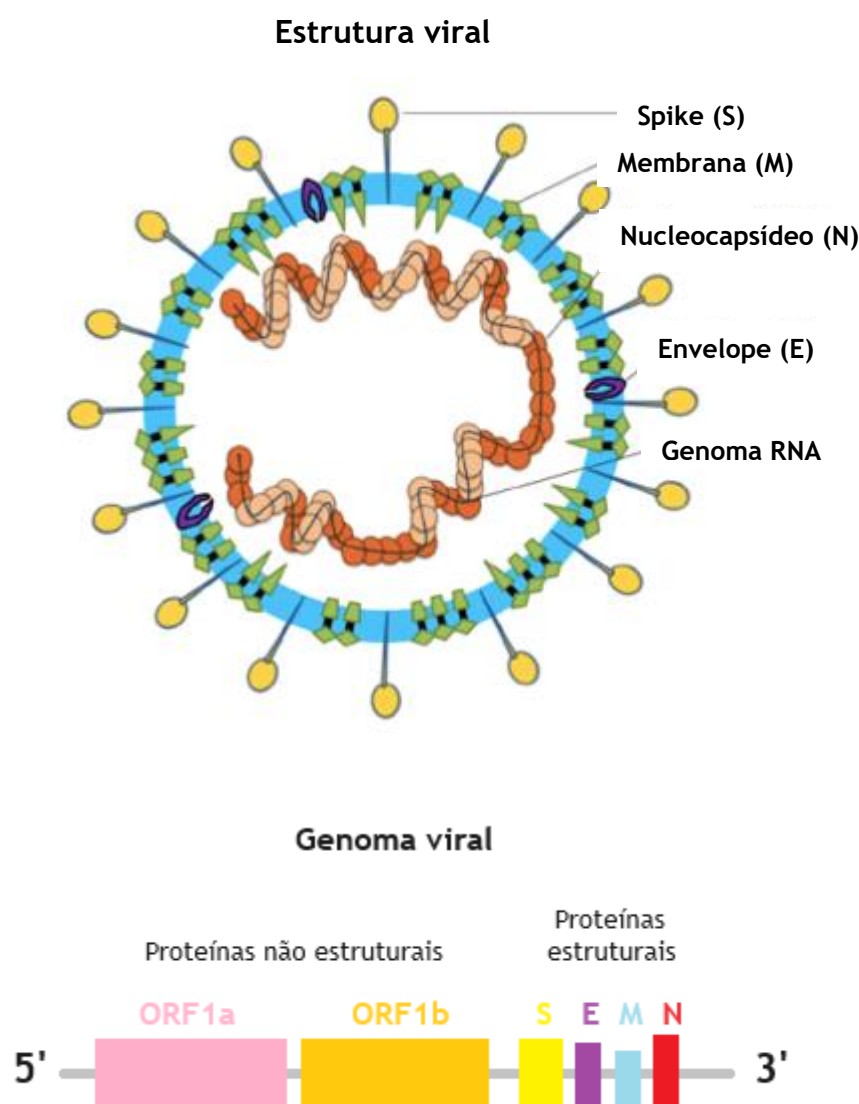


Figura 3: Estrutura e genoma viral do SARS-COV-2

Adaptado de Li G et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020, 92(4); 424-432.

A glicoproteína S é composta por duas subunidades: S1 e S2. A subunidade S1 é composta pelo domínio de ligação ao receptor (do inglês receptor-binding domain, RBD) e pelo domínio N terminal (do inglês N-terminal domain, NTD). Já a subunidade S2 é composta por uma proteína de fusão, uma ancora transmembrana e domínios de proteína de cauda intracelular. Através da interação destas estruturas com o receptor da célula do indivíduo que o vírus é capaz de iniciar o seu ciclo [17, 21].

- *SARS-COV-2: Ciclo viral*

O início da infecção dá-se com a entrada do vírus no trato respiratório. O SARS-COV-2 vence as barreiras de defesa da via aérea superior e alcança o trato respiratório inferior. A partir do momento que o vírus contaminou o indivíduo, ele invade as células do hospedeiro através de receptores específicos [22]. A porção RBD da glicoproteína S liga-se ao receptor da ECA2 na célula hospedeira, levando a uma mudança conformacional na subunidade S2 e facilitando sua fusão com a membrana plasmática. Essa mudança conformacional se dá pela clivagem das subunidades S1/S2 no sítio de clivagem por uma furina. A protéase serina transmembrânica do tipo 2 (TMPRSS2) libera o peptídeo de fusão, iniciando a formação de poros de fusão, desta maneira, o vírus adentra no citoplasma da célula [17, 23].

Após atingir o citoplasma celular, o RNA genômico é traduzido por duas grandes regiões de leitura abertas, ORF1a e ORF1b. As poliproteínas resultantes pp1a e pp1ab são processadas nas proteínas não estruturais [19, 21]. A replicação genômica viral é iniciada pela síntese de cópias genômicas de sentido negativo e funcionam como modelos para a geração de novo RNA genômico de sentido positivo para produção de proteínas estruturais [8].

As proteínas estruturais, então traduzidas, migram para as membranas do retículo endoplasmático e transitam através do compartimento intermediário do complexo de Golgi, onde a interação com o RNA genômico recentemente produzido e nucleocapsídeo resulta no brotamento no lúmen dos compartimentos vesiculares secretores. Finalmente, os virions são secretados pela célula infectada por exocitose [24, 25].

A liberação do vírus no citoplasma e a sua replicação fazem com que a célula hospedeira sofra piroptose e libere padrões moleculares associados a danos (do inglês damage-associated molecular pattern, DAMPs) [26]. Estes são reconhecidos pelas células epiteliais adjacentes e macrófagos alveolares, desencadeando a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (incluindo interleucina (IL) 6, proteína inflamatória de macrófagos (do inglês macrophage

inflammatory protein, MIP) 1α e 1β [27, 28]. Estas moléculas atraem monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, promovendo mais inflamação. O linfócito T ativado produz interferon gama (IFN) γ e assim é estabelecido um feedback pró-inflamatório [29]. Essa resposta pode conter a infecção e eliminar o vírus quando adequada, ou perpetuar essa cascata inflamatória levando a manifestações mais graves, podendo resultar em uma tempestade de citocinas [20, 30, 31].

- *COVID-19: História natural da doença:*

Transmitido de pessoa para pessoa através de gotículas, fômites e, possivelmente, através de aerossóis e contato oral-fecal, o SARS-COV-2 pode levar os indivíduos infectados a apresentarem uma ampla gama de sintomas [32]. O período médio de incubação varia normalmente de três a sete dias. Os sintomas mais frequentemente encontrados são respiratórios, característicos de um quadro gripal comum como coriza, espirros, tosse. Entretanto, outros sintomas como gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal) e multissistêmicos (perda do olfato e do paladar, mialgia e cefaleia) podem aparecer, uma vez que muitas células do corpo humano apresentam o receptor para a ECA2, local de ligação do vírus [33, 34].

A evolução clínica da doença de forma temporal começa inicialmente com sintomas respiratórios leves como tosse, coriza, febre, cefaleia e pode evoluir para manifestações mais graves como dispneia, hipoxia. Estas manifestações aparecem na fase de resposta viral e podem ser resolvidas em qualquer momento evoluindo para resolução do quadro, ou ainda podem progredir para manifestações mais graves como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), insuficiência cardíaca e choque que caracterizam a fase de resposta inflamatória ao vírus. É nesse momento em que aparecem as manifestações mais graves, decorrentes da tempestade de citocinas, em que há o aumento de citocinas, principalmente IL6, e fatores de inflamação como d-dímero, troponinas e proteína C reativa, por exemplo [35].

O acometimento pulmonar pela COVID-19 pode gerar consequências irreversíveis, como a fibrose pulmonar. A infecção leva a vasodilatação dos capilares peri alveolares e células de defesa tomam o local [36]. Macrófagos são ativados, neutrófilos são recrutados e produzem espécies reativas de oxigênio, levando ao aumento de fatores inflamatórios e citocinas.[37] Há um prejuízo na função dos pneumócitos do tipo II levando diminuição da produção de surfactante. Os alvéolos têm sua função prejudicada, a hematose não ocorre de forma adequada, há um colapso local que resulta na SRAG pelo COVID-19 [7, 38, 39].

Embora o comprometimento pulmonar seja o mais exuberante, é conhecido o comprometimento de outros órgãos e sistemas pelo próprio vírus., até mesmo pela resposta imunomediada sistêmica que o SARS-COV-2 é capaz de causar. Os receptores para a ECA2, abundantes nos tecidos pulmonares também estão presentes no coração, o que pode levar a uma miocardite, com aumento de troponinas e sintomas como angina e arritmias [40, 41]. O mecanismo fisiopatológico do acometimento do sistema nervoso central (SNC) não é muito bem elucidado, mas sabe-se que as células do SNC também apresentam os receptores da ECA2. Sintomas neurológicos como esquecimento, distúrbios do sono, delirium se relacionam com a infecção viral. Injúria renal, hepática e pancreática também foram relatadas em pacientes infectados [9, 40, 42].

Manifestações gastrointestinais também foram relatadas. Diarreia, náuseas e vômitos foram os sintomas que apareceram com certa frequência depois dos sintomas respiratórios clássicos [43]. Merecem destaque ainda as manifestações trombóticas como tromboembolismo venoso associado ao desbalanço de fatores prótrombóticos e dano vascular induzido pelo vírus [44]. Além de todas essas manifestações que podem ser apresentadas na fase aguda da doença, vale mencionar que muitos sintomas sistêmicos podem permanecer de semanas a meses, após o quadro inicial, numa condição nomeada COVID-longo, alvo de muitas pesquisas e investigações [43, 45].

- *COVID-19: Classificação de gravidade.*

Diante do amplo espectro de sintomas, pode-se caracterizar a COVID-19 de acordo com a gravidade. De acordo com a OMS, classifica-se a doença em quatro estágios além daqueles que testam positivo e são assintomáticos: leve, moderado, grave e crítico [46].

Os casos leves são caracterizados por sintomas gripais como febre, tosse, coriza, congestão nasal, odinofagia, cefaleia, mialgia e também podem aparecer outros sintomas como diarreia, náuseas, vômitos, anosmia e disgeusia. Esses sintomas aparecem após o período de incubação e tendem a durar por um período de sete a 10 dias, quando há a resolução completa do quadro. Nesses casos não há alterações de exames de imagem como radiografia de tórax, por exemplo, e a terapêutica consiste no uso de sintomáticos [9].

Já os casos moderados são caracterizados por intensificação e piora destes sintomas gripais iniciais. A febre torna-se mais persistente, refratária ao uso de antitérmicos; os sintomas respiratórios também se tornam mais exuberantes. Nos exames de imagem já são identificados

sinais de pneumonia causada pelo vírus. São pacientes que se beneficiam de reavaliações médicas frequentes quanto a evolução e possibilidade de piora [46].

Diante da evolução desfavorável dos quadros clínicos leves e moderados, os pacientes podem apresentar saturação periférica de oxigênio inferior a 90%, taquidispneia com frequência respiratória superior a 30 incursões respiratórias por minuto (ipm), quando está indicado o suporte ventilatório suplementar. Estes pacientes são classificados como graves e necessitam de internação hospitalar, suplementação de oxigênio e avaliação periódica de exames laboratoriais. Nesse estágio da doença também está indicado a corticoterapia e avaliação do risco de coinfeções e complicações [46].

Por fim, o paciente, apesar de todas as medidas instituídas, pode progredir para desconforto respiratório agudo grave com insuficiência respiratória e necessitar de ventilação mecânica. Após a intubação orotraqueal, mensurações dos parâmetros ventilatórios necessitam de ajuste específico ao paciente que muitas vezes requer de pressão expiratória final positiva mais elevada para alcançar a saturação alvo [47]. Claramente neste estágio crítico, o paciente deve ser mantido monitorizado em uma unidade de cuidados intensivos. Exames laboratoriais periódicos são realizados para a identificação e correção de distúrbios a fim de evitar a progressão da doença para o óbito [46].

- *Fatores protetores e fatores de gravidade para a COVID-19:*

Diante dos quadros clínicos com manifestações heterogêneas é pertinente o questionamento do porquê alguns indivíduos serem assintomáticos, enquanto outros evoluem de forma catastrófica. Há fatores relacionados ao vírus e fatores intrínsecos do indivíduo que podem elucidar as diferentes evoluções. Dos mecanismos relacionados ao vírus que podem levar o paciente a apresentar uma manifestação mais grave vale ressaltar o poder de infectividade e virulência que apresentam as diferentes variantes do SARS-COV-2, além do poder de evasão viral do sistema imune [48].

Já em relação ao hospedeiro, os fatores protetores são aqueles que atuam no organismo aumentando a resposta de citocinas anti-inflamatórias, diminuindo a expressão do receptor da ECA2, melhorando as respostas dos anticorpos e a ativação das células T. De maneira oposta atuam os fatores de risco para a COVID-19 grave, são fatores que aumentam a expressão da ECA2 e da TMPRSS2 e aumentam a expressão das citocinas pró-inflamatórias; alguns desses

fatores podem ser modificáveis como vacinação, hábitos alimentares e outros que são intrínsecos ao indivíduo [31].

Como importante fator protetor há vacinação contra a COVID-19 que independente da tecnologia empregada para produção do agente imunizante, gera proteção contra o vírus. Uma dieta saudável e uma nutrição adequada podem levar os indivíduos infectados a apresentarem um melhor desfecho [31, 42]. Níveis adequados de vitamina D e vitamina C no organismo atuam como substâncias imunomoduladoras, diminuindo os níveis das citocinas pró inflamatórias. Além disso uma dieta rica em alimentos ultraprocessados associada a um estilo de vida sedentário aumentam o risco de comorbidades como hipertensão e diabetes, que por sua vez aumentam o risco de COVID-19 de maior gravidade [31, 49].

Em relação aos fatores de risco, também podemos citar sexo masculino. Ainda não são claramente elucidados os mecanismos, mas sabe-se que a testosterona pode predispor infecção por COVID, enquanto o estrogénio mostra-se como um fator protetor. Além disso, diferenças no estilo de vida e comorbidades tornam os homens mais suscetíveis a infecção do que as mulheres [31]. Estudos demonstram que pacientes que possuem comorbidades apresentam risco de COVID-19 de maior gravidade. Hipertensão, diabetes, obesidade foram condições relacionadas com maior número de admissões em unidade de terapia intensiva, e maiores complicações com ventilação mecânica e eventos trombóticos [50, 51].

- *Testes diagnósticos na COVID-19.*

É válido lembrar que no início da pandemia, quando os testes confirmatórios ainda não estavam amplamente disponíveis, o quadro clínico e epidemiológico poderiam ser suficientes para dar o diagnóstico de COVID-19 [52].

Para a confirmação da COVID-19 alguns testes laboratoriais podem ser utilizados. Atualmente há disponível testes moleculares e imunológicos. Enquanto o primeiro é capaz de detectar partículas virais, o segundo detecta a resposta imune do hospedeiro [53]. A reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), teste molecular, é o padrão ouro para o diagnóstico de COVID-19 em espécimes respiratórios [53]. Num cenário pós vacinação, os testes imunológicos não devem ser utilizados para avaliar a resposta vacinal na população em geral [54].

A sensibilidade e especificidade dos testes podem variar conforme a amostra. A taxa de detecção de SARS-CoV-2 por RT-PCR (do inglês Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) em pacientes com COVID-19 chega a 93% no lavado broncoalveolar, mas é de 72% no escarro e 63% em esfregaços nasofaríngeos.

- *Utilização de exames laboratoriais como preditores de gravidade da COVID-19:*

Diante de uma pandemia, em que os números de infectados era cada vez maior e muitos evoluíam de forma desfavorável, esforços não foram poupados na tentativa de definir marcadores de gravidade para os doentes [51]. Na literatura, há metanálises mostrando correlações significativas entre vários exames laboratoriais e a gravidade da COVID-19. Entre elas alterações no número de leucócitos, neutrófilos e diminuição no número de plaquetas, aumento de desidrogenase láctica (DHL), aumento da procalcitonina, aumento da proteína C reativa (PCR). Indicadores de distúrbios de coagulação também podem ser alterados nos casos de COVID-19 de maior gravidade como dímero D, fibrinogênio, alteração no tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). A linfopenia pode ser causada por efeitos citopáticos virais diretos, efeitos inibitórios de citocinas, incluindo tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, e IL-10 [31, 46].

Além desses, exames laboratoriais para avaliação da função de órgãos como por exemplo aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) para avaliação da função hepática e creatinina para avaliação da função renal também podem ser usados como ferramenta adicional para prever a gravidade da doença. Os eletrólitos alterados também podem ser usados como preditores de mau prognóstico. Hiponatremia e hipocalemia importante estiveram presentes nos distúrbios dos pacientes mais graves [42].

- *Proteína C reativa (PCR) e seu papel na prática clínica atualmente:*

A PCR é uma proteína de fase aguda inespecífica produzida pelos hepatócitos após o estímulo de IL-6 e está elevada na infecção ou inflamação aguda. Pertence à família de proteínas pentraxinas e se liga à lisofosfatidilcolina na superfície de células mortas e bactérias, uma interação que ativa o sistema complemento e promove subsequente fagocitose [55]. A secreção começa quatro a 10 horas, após um insulto inflamatório e atinge o pico após 48 horas, com meia-

vida curta de 19 horas. Crucialmente, pode estar elevada antes que os sinais vitais do paciente sejam afetados ou que os leucócitos aumentem [56].

O uso na prática clínica da dosagem da proteína C reativa (PCR) é amplo e comumente aplicado para acompanhamento de condições infecciosas e inflamatórias. Além disso é útil para auxiliar na diferenciação de infecções virais e bacterianas. Valores muito elevados podem prever desfechos em casos de sepse [57]. A PCR também é empregada no acompanhamento de doenças reumatológicas (para avaliar atividade de doença) [58], e como fator prognóstico em neoplasias [59, 60]. No acompanhamento de pacientes pós procedimentos cirúrgicos, seu aumento pode demonstrar complicações além das infecções [61]. Também tem seu uso como fator prognóstico nos pacientes grandes queimados, em que valores mais elevados relacionam-se com a maior morbimortalidade e valores mais baixos associam-se a alta taxa de sobrevivência [62, 63]. Já o método ultrasensível para a detecção da PCR, que é capaz de detectar valores muito mais baixos que o método convencional, é amplamente utilizado para avaliação de risco cardiovascular e parâmetro para prescrição de estatinas, bem como preditor prognóstico em síndromes coronarianas agudas [64].

Em meio a pandemia do SARS-COV-2 e todos os esforços para descobrir como se manifestava essa nova doença; exames laboratoriais eram frequentemente solicitados para acompanhamento dos pacientes, dentre estes a proteína C reativa, por se tratar de um exame com baixo custo econômico, de fácil coleta e com resultado disponibilizado rapidamente [42, 58]. Para acompanhamento dos pacientes com COVID-19, a PCR foi solicitada com o mesmo intuito adotado na prática clínica de outras doenças infecciosas [58]. Entretanto, alguns fatores podem alterar o valor da proteína C reativa como por exemplo o uso de medicações, que podem diminuir seus níveis mesmo em quadros de infecção grave vigente. Há também condições relacionadas ao indivíduo podem levar a valores PCR alterados como idade, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e tabagismo [65].

Em relação à fisiopatologia do COVID-19 e sua relação com proteína C reativa, além de ser um marcador de inflamação e infecção pelo vírus, também foi identificada como sendo capaz de causar dano celular, durante todo esse processo. A PCR ativa a via clássica do complemento e causa opsonização, lise celular e inflamação, através da produção de C3a e C5a. Embora a principal ação da PCR seja a ativação do complemento, ao se ligar aos receptores das células, ela também é capaz de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Ademais essa molécula ainda tem a capacidade de reconhecer antígenos próprios e não próprios [65].

Diante do impacto na evolução da COVID-19 para sua forma grave, vale ressaltar a importância de métodos que possibilitem prever essa evolução. Uma vez que a PCR é um exame laboratorial de fácil acesso e apresenta um baixo custo em comparação com outros biomarcadores, foi optado, neste estudo, por avaliar sua relevância como um preditor de gravidade da COVID-19.

2. Objetivos:

- *Gerais*

Este estudo objetivou avaliar se a PCR pode ser considerada como um preditor laboratorial de gravidade da COVID-19.

- *Específicos*

Os objetivos específicos relacionados a este projeto são: (i) avaliar a associação entre as variáveis relacionadas ao prognóstico da COVID-19; (ii) Elucidar o perfil clínico dos indivíduos portadores de COVID-19 em suas diferentes apresentações; (iii) Avaliar a proteína C reativa como preditor de gravidade na COVID-19.

3. Materiais e Métodos:

- *Dados para o estudo.*

Foram avaliados dados de pacientes atendidos em um hospital particular no interior do estado de São Paulo, Austa Hospital Rio Preto; um os centros de referência para tratamento da COVID 19 na região. Foram coletados dados clínicos e laboratoriais de pacientes atendidos na urgência respiratória, internados na enfermaria e na unidade de cuidados intensivo desses serviços e, também, de indivíduos que necessitaram de algum procedimento cirúrgico e foram submetidos a coleta de espécime respiratório para investigação de caso assintomático de COVID-19, no período de agosto de 2020 até fevereiro de 2021. Durante esse período, nos primeiros seis meses de pandemia, ainda não havia vacina contra COVID-19 para a população, logo toda população é não vacinada contra doença.

As informações clínicas e laboratoriais foram coletadas a partir do prontuário eletrônico dos pacientes atendidos neste serviço que apresentaram RT-PCR SARS-COV-2 positivo, garantindo o sigilo e anonimado dos dados. Os dados são referentes desde a primeira avaliação do paciente no pronto atendimento até o momento em que apresentaram um desfecho.

- *Seleção das variáveis.*

As variáveis analisadas neste estudo foram selecionadas a partir dos prontuários eletrônicos dos pacientes e submetidas ao tratamento estatístico. Foram elas: a idade em anos, sexo; comorbidades (hipertensão, diabetes, obesidade, cardiopatias e pneumopatias), manifestações clínicas (febre, calafrio, tosse, dispneia, odinofagia, coriza, anosmia, disgeusia, náuseas e vômitos, diarreia); Suporte ventilatório utilizado pelo paciente durante a internação (ar ambiente, cateter nasal, máscara de oxigênio, cateter nasal de alto fluxo e intubação orotraqueal); classificação de gravidade (leve, moderado e grave/crítico); Proteína C reativa (PCR) na entrada hospitalar, necessidade de internação hospitalar; necessidade de internação unidade de terapia intensiva (UTI) e desfecho (alta ou óbito).

A classificação de gravidade dos casos foi realizada com base em critérios da OMS, em que os quadros leves e moderados não necessitaram de nenhum suporte ventilatório, os casos graves necessitaram de internação hospitalar e algum suporte ventilatório não invasivo e não mecânico, e os casos críticos necessitaram de Unidade de Terapia Intensiva, suporte ventilatório invasivo ou ventilação mecânica.

- *Definição dos métodos:*

Inicialmente foi feita uma análise descritiva dos dados, contendo todos os 247 pacientes com RT-PCR positivo para SARS-COV-2. Estaticamente, a diferença entre as frequências nos grupos foi testada pelo teste Qui-quadrado de adesão. Os dados foram analisados quanto à distribuição de normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. ANOVA foi utilizada para avaliar a significância das diferenças entre cada grupo em dados normalmente distribuídos. Quando a normalidade não foi atendida, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para verificar se havia diferença entre as médias dos grupos. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para determinar se a frequência esperada nos grupos foi atendida.

Foi utilizado o teste do Qui-quadrado para a análise bivariada da associação entre as variáveis independentes versus internação por COVID 19, da associação entre as variáveis independentes versus internação em UTI por COVID 19, da associação entre as variáveis independentes versus desfecho da COVID 19 (alta ou óbito – para essa análise foram considerados elegíveis 245 pacientes, 2 indivíduos que foram transferidos de serviço hospitalar foram excluídos uma vez que não foi possível avaliar qual desfecho de interesse tiveram), e a associação entre as variáveis independentes e gravidade do quadro de COVID-19 (leve, moderado e grave). Para medir o grau dessa associação o teste de Phi foi realizado. Por fim, foi

realizada a regressão linear simples, em que a variável dependente foi a gravidade da COVID-19 e a variável independente o valor da PCR.

O teste U de Mann-Whitney analisou se havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos (das diferentes categorias das variáveis independentes) com diferentes valores de PCR. Já o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar se havia diferença estatisticamente significativa entre os valores de PCR e a gravidade da COVID-19. A correlação entre PCR e idade, gravidade e desfecho foi avaliada pelo coeficiente rho de Spearman (ρ). Para avaliação da relação entre PCR e idade, dividimos os participantes em três grupos etários de 0-15 anos; 16-59 anos e 60 anos ou mais. Analisamos através da curva ROC pontos de corte dos valores de PCR para determinação de casos de COVID-19 críticos e para casos que necessitaram de internação hospitalar.

Todos os dados foram tabulados e analisados usando IBM SPSS software (versão 28, SPSS, Inc; Chicago, Il, USA).

4. Resultados:

- *Características gerais da população do estudo:*

Foram analisados dados dos pacientes atendidos no hospital em que o estudo foi realizado entre agosto de 2020 e fevereiro de 2021 e tiveram o teste do RT-PCR-COVID-19 positivo. Dentre os 247 pacientes analisados, a maioria era do sexo feminino (60,3%; 149/247; $p < 0,001$), adultos (55%; 136/247 - com uma média de idade de 61,10 anos, variando de 0 a 94 anos; $p < 0,001$), apresentavam pelo menos uma comorbidade (50,6%; 125/247), sintomáticos (74,9%; 185/247). Quase metade dos pacientes sintomáticos foram classificados como quadros leves e moderados (44,3%; 82/185).

Dos pacientes que testaram positivo para COVID-19, um quarto (25,1%; 62/247) eram assintomáticos. Tal parcela foi testada para COVID-19 pois necessitou de internação hospitalar por outra causa que não a doença COVID-19, como a realização de um procedimento cirúrgico. Essa medida era realizada rotineiramente nos hospitais no período da pandemia, para evitar disseminação da doença. Dos assintomáticos aproximadamente 70% era do sexo feminino (69,3%; 43/62).

- *Avaliação de fatores de gravidade para COVID-19:*

Em relação ao sexo não houve nenhuma associação, estatisticamente significativa ($p>0,05$), com as variáveis escolhidas para determinação de gravidade do quadro.

Para avaliar a relação entre as comorbidades dos pacientes e a gravidade da COVID-19, foram analisadas a associação entre cada uma delas com eventos que indicam maior gravidade do doente, como internação hospitalar, internação em UTI, desfecho e a própria classificação e gravidade pelos critérios da OMS. A hipertensão arterial sistêmica apresentou associação com todas essas variáveis ($p<0,05$) (Tabela 1), sendo um fator que aumentou o risco de internação hospitalar em quase 4 vezes ($OR= 3,93$ / $IC95\%$ 1.518 – 7.518) e também para internação na UTI ($OR=3,93$ / $IC95\%$: 1.388 -4.817) (Tabela 2).

Tabela 1: Associação entre comorbidade, sinais e sintomas e variáveis que predizem gravidade da COVID-19.

	Internação hospitalar			Internação em UTI			Classificação de gravidade		
Comorbidades	χ^2	gl*	p*	χ^2	gl	P	χ^2	gl	p
Hipertensão	9,627	1	0,002	9,28	1	0,002	24,151	2	<0,001
Obesidade	5,265	1	0,022	14,776	1	<0,001	14,981	2	<0,001
Diabetes	11,078	1	<0,001	26,227	1	<0,001	27,742	2	<0,001
Pneumopatia	2,935	1	0,087	0,609	1	0,435	21,597	2	<0,001
Cardiopatia	6,035	1	0,014	11,408	1	<0,001	13,973	2	<0,001
Sintomas									
Febre	0	1	0,992	11,338	1	<0,001	25,018	1	<0,001
Cefaleia	4,167	1	0,041	0,495	1	0,482	0,932	2	0,626
Tosse	0,008	1	0,927	5,553	1	0,018	24,75	2	<0,001
Dispneia	30,609	1	<0,001	24,848	1	<0,001	90,98	1	<0,001
Odinofagia	29,377	1	<0,001	1,435	1	0,231	3,795	2	0,15
Coriza	9,708	1	0,002	0	1	0,933	2,451	2	0,294
Anosmia	8,564	1	0,003	4,468	1	0,035	6,069	2	0,048
Disgeusia	6,322	1	0,012	4,152	1	0,042	5,387	2	0,068
Diarreia	0,003	1	0,958	3,416	1	0,065	7,898	2	0,019
Náuseas e vômitos	0,403	1	0,525	1,155	1	0,283	0,774	2	0,679
Mialgia	1,32	1	0,251	0	1	0,989	4,956	2	0,084

*gl= grau de liberdade / *p= significância estatística do teste.

Foram considerados valores estatisticamente significantes quando $p<0,05$.

Tabela 2: Avaliação de risco entre comorbidade, sinais e sintomas e variáveis que predizem gravidade da COVID-19.

Comorbidades	Internação hospitalar			Internação em UTI			Desfecho		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Hipertensão	3,393	1,518 -7,518	0,002	2,585	1,388-4,817	0,002	2,417	1,167-5,006	2:0,015
Obesidade	3,826	1,129-12970	0,022	3,974	1,901-8,310	<0,001	2,346	0,994-5,339	0,047
Diabetes	14,112	1,893-105,19	<0,001	5,828	2,826-12,016	<0,001	8,071	3,639 -17,899	<0,001
Pneumopatia	5,029	0,652-38,784	0,087	1,539	0,517-4,578	0,435	2,129	0,646 - 7,021	0,205
Cardiopatia	0,754	0,701-0,812	0,014	4,646	1,781-12,120	<0,001	5,36	1,981-14,505	<0,001
Sintomas									
Febre	1,003	0,539-1,831	0,992	2,857	1,530-5,335	<0,001	3,545	1,648-7,627	0,001
Cefaleia	0,497	0,252-0,980	0,041	1,293	0,631-2,651	0,482	1,185	0,502-2,796	0,698
Tosse	1,028	0,566-1,868	0,927	2,083	1,124-3,859	2,909	2,909	1,355-6,247	0,005
Dispneia	10,307	3,942-26,954	<0,001	4,901	2,540-9,454	<0,001	7,831	3,261-18,808	<0,001
Odinofagia	0,174	0,084-0,341	<0,001	0,607	0,226-1,383	0,231	0,594	0,218-1,618	0,304
Coriza	0,361	0,187-0,695	0,002	0,997	0,482-2,059	0,933	1,028	0,438-2,412	0,95
Anosmia	0,228	0,079-0,661	0,003	0,767	0,715-0,824	0,035	0,848	0,803-0,896	0,103
Disgeusia	0,266	0,089-0,795	0,012	2,901	0,326-25,992	0,042	0,848	0,803-0,896	0,116
Diarreia	0,975	0,371-2,559	0,958	0,271	0,062-1,185	0,065	0,762	0,216-2,688	0,672
Náuseas e vômitos	1,436	0,468-4,410	0,525	0,509	0,145-1,781	0,283	0,251	0,033-1,927	0,152
Mialgia	0,691	0,368-1,300	0,251	1,005	0,519-1,946	0,989	1,094	0,505-2,370	0,82

*OR=Razão de chance/*IC= Intervalo de confiança/ *p= significância estatística.

Foram considerados valores estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Diabéticos, obesos e cardiopatas também apresentaram associação com todas as variáveis dependentes, exceto obesidade e desfecho que não tiveram associação estatisticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabela 1). Em relação aos riscos de gravidade, diabetes aumentou em 14 vezes a chance de internação hospitalar (OR= 14,112 – IC 95% 1,893-105,190) e em quase seis vezes a chance de internação em UTI (OR= 5,828; IC 95% 2,826 -12,016), obesidade aumentou esse risco em quase 4 vezes (OR=3,974 – IC 95% 1,901-8,310) (Tabela 2). Pneumopatias não tiveram associação significativa com interações, mas apresentou associação estatisticamente significativa com gravidade e desfecho ($p < 0,05$) (Tabela 1). Pacientes portadores cardiopatias (OR= 8,071; IC95% 3,639 – 17,899) e diabetes (OR= 5,360; IC95% 1,981 – 14,505) tiveram maior risco de óbito (Tabela 2).

Em relação aos sintomas avaliados no momento do diagnóstico (75,7% da amostra apresentavam algum sintoma, os demais eram assintomáticos), febre, tosse e dispneia foram os sintomas que aumentaram o risco de apresentar o quadro clínico de maior gravidade. Dispneia foi a variável que mais aumentou o risco de internação em UTI (OR= 4,901; IC95% 2,540 – 9,545), tendo chance de internação quase cinco vezes maior nos que apresentavam o sintoma em

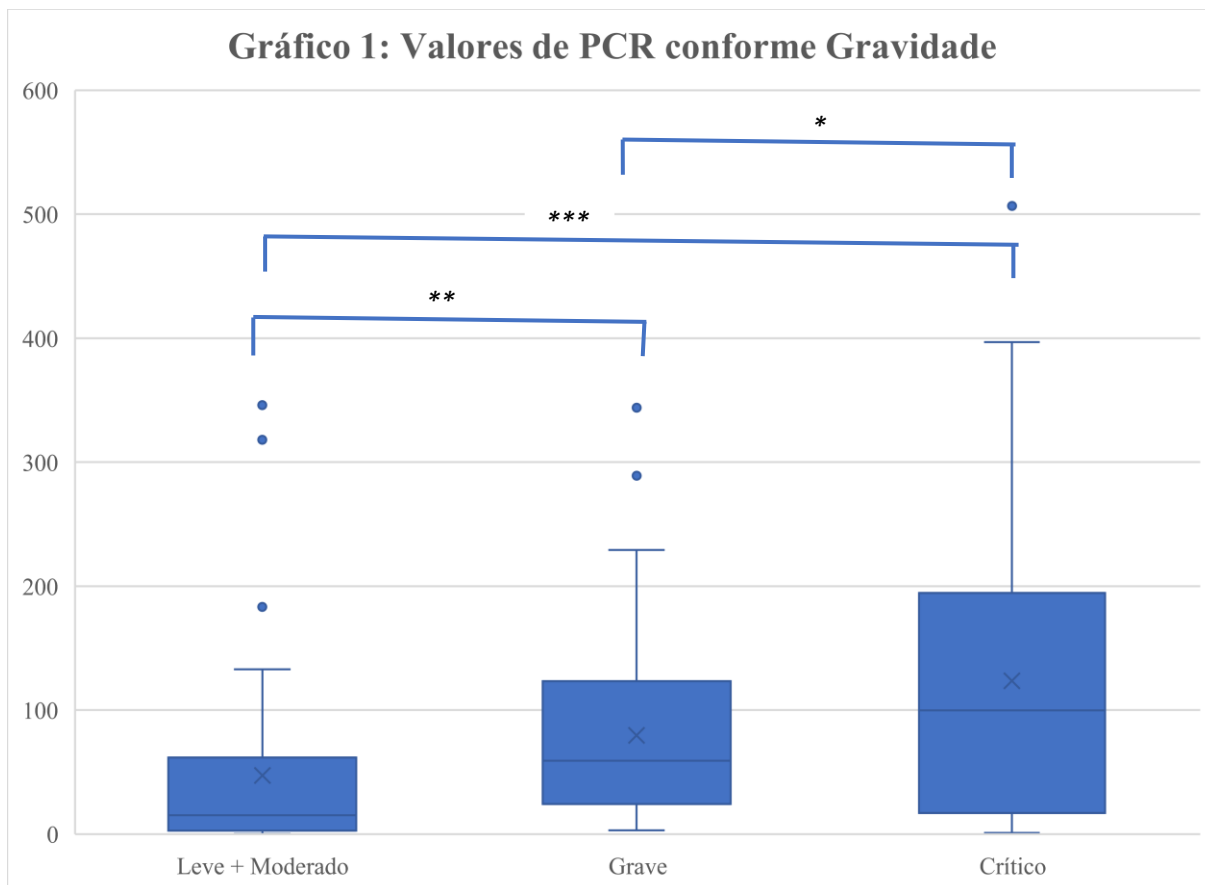
relação aos que não apresentavam e 10 vezes mais chance de internação hospitalar (OR=10,307; IC95% 3,942 – 26,954). Febre (OR=3,545; IC95% 1,648 – 7,627), tosse (OR= 2,909; IC95% 1,355-6,247) e dispneia (OR=7,831; IC95% 3,261 – 18,808) também aumentaram o risco de óbito (Tabela 2).

Cefaleia, odinofagia, coriza, anosmia e disgeusia foram sinais e sintomas referidos pelos pacientes menos graves. Os pacientes que apresentaram odinofagia tiveram 82,6% (OR=0,174; IC95% 0,089 – 0,341) de chance de não serem internados em relação aqueles não tiveram esse sintoma no momento do diagnóstico. Também reduziram o risco de internação em quase 80% ter os sintomas anosmia (OR=0,228; IC95% 0,079 – 0,661) e disgeusia (OR= 0,266; IC95% 0,089 -0,795).

Náuseas e vômitos e mialgia não apresentaram associação com nenhuma das variáveis dependentes ($p>0,05$). Diarreia apresentou associação apenas com a classificação de gravidade ($p=0,019$).

- *PCR como um determinante de gravidade na COVID-19:*

Em relação ao tamanho da amostra temos que 148 pessoas elegíveis para o estudo coletaram o exame da proteína C reativa no dia em que foram testadas para COVID-19. Avaliamos de forma descritiva a distribuição desses valores de proteína C reativa em cada um dos grupos de gravidade (Figura 4). A regressão linear simples mostrou que o valor da PCR coletado no dia em que paciente realizou teste para COVID-19 prevê a gravidade do quadro ($p < 0,001$; $R^2 = 0,101$).



Pelo teste de Kruskal-Wallis houve diferença estatisticamente significativa dos valores de PCR entre os grupos leve + moderado e grave ** ($p=0,003$), leve+ moderado e crítico ***($p<0,001$). Entre grave e crítico não houve diferença estatisticamente significativa *($p>0,05$).

O teste U de Mann-Whitney não mostrou diferença estatística entre os valores de PCR e nenhuma das comorbidades investigadas nesse estudo ($p>0,05$). Ao avaliar os valores de PCR por faixa etária, pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença quando comparados crianças e adultos ($p=0,006$) e crianças e idosos ($p=0,002$), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre adultos e idosos ($p>0,05$). O coeficiente rho de Spearman mostrou correlação entre o PCR de entrada e gravidade ($\rho = 0,346$; $p<0,001$) e desfecho ($\rho = 0,322$; $p<0,001$), entretanto não mostrou correlação entre o valor do PCR da entrada e a idade dos pacientes ($p>0,05$).

Os resultados da curva ROC podem ser vistos nos Gráficos 2 e 3, em que a distribuição dos valores de PCR de entrada tiveram relação com gravidade e internação.

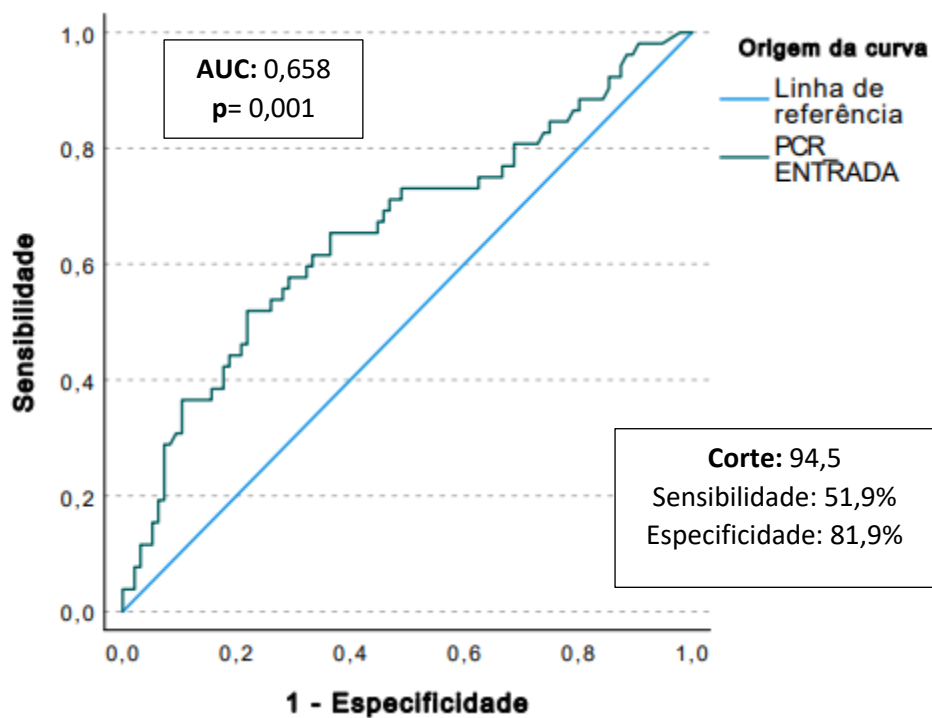


Gráfico 2: Curva ROC - Avaliação dos valores de PCR para determinar casos críticos de COVID-19.

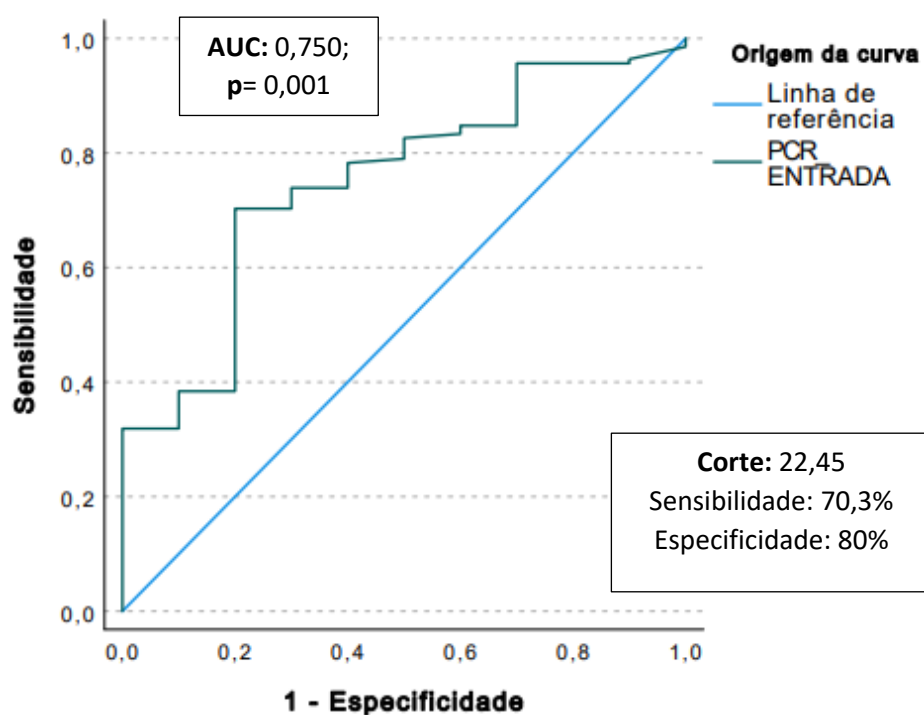


Gráfico 3: Curva ROC – Avaliação dos valores de PCR para determinar internação hospitalar.

5. Discussão:

Neste estudo observamos a influência da Proteína C Reativa como fator preditor independente para quadros críticos de COVID-19. Este achado sugeriu que a PCR pode ser uma ferramenta útil na determinação do prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-COV-2 quando colhida no momento do diagnóstico da doença. O valor da PCR de 94,5 correlacionou-se com a gravidade da COVID-19 com sensibilidade de 51,9% e especificidade de 81,9% para forma crítica da doença. O valor da PCR de 22,45 correlacionou-se com internação hospitalar por COVID-19, com sensibilidade de 70,3% e especificidade de 80% (Gráfico 2 e Gráfico 3).

Observou-se também que algumas comorbidades apresentaram maior relação com a gravidade da doença, tais como diabetes, obesidade e cardiopatias. Sinais e sintomas específicos apresentados no momento do diagnóstico também tiveram maior associação com variáveis que indicam gravidade da doença. Os achados desse estudo concordam com aqueles descritos por Smilowitz e colaboradores, que trazem em seus resultados que valores aumentados da proteína C reativa coletada no início da doença estão relacionados com maior gravidade e maior mortalidade de pacientes infectados pela COVID-19 [66, 67]. Na literatura, outros estudos também relacionam o nível elevado da proteína C em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica [68, 69].

A evolução para a forma grave da COVID-19 pode gerar impactos importantes para os doentes, como aumento no tempo de hospitalização, aumento do risco de coinfeções e aumento na mortalidade [70]. Além das sequelas pós alta que esses pacientes que evoluíram de forma grave podem apresentar, com alteração da função pulmonar [45, 71]. Dessa forma vale ressaltar a importância de ferramentas que possam auxiliar a prever a gravidade de cada paciente, podendo oferecer uma assistência individualizada de acordo com a necessidade. Assim, a proteína C reativa é imprescindível nesse cenário, podendo auxiliar tanto na predição dos pacientes com pior prognóstico como no acompanhamento desses [67].

Já utilizada rotineiramente como marcador inflamatório para avaliação de risco cardiovascular [64], a proteína C reativa também é utilizada como preditor de condições infecciosas graves como a sepse [57]. De maneira análoga, a PCR também tem se mostrado primordial na detecção dos casos graves de COVID-19 como demonstram os resultados do presente estudo.

Quando comparada com outros marcadores laboratoriais como dosagem de IL-6, IL-10, procalcitonina e dímero D, a proteína C reativa também se mostrou eficaz como um preditor de

gravidade de mortalidade [66, 72]. Izcovich e colaboradores trazem nos resultados de uma revisão sistemática a valores elevados de PCR como um marcador prognóstico de risco para a COVID-19, sugerindo que esse marcador tem probabilidade maior de prever a gravidade da doença (OR 6,6, IC 95% 3,36 a 12,99) do que outros exames laboratoriais rotineiros como desidrogenase láctica (DHL) (OR 4,09, IC 95% 1,18 a 14,17), dímero (OR 4,81, IC 95% 3,15 a 7,34) e lactato (OR 3,66, IC 95% 2,26 a 5,94) [73]. Malik e colaboradores demonstram numa meta-análise que a PCR pode ser o biomarcador mais eficaz e sensível na previsão da progressão da doença COVID-19 [74].

Estudos mostram que mesmo em países de baixa renda, a proteína C reativa é um bom marcador para ser utilizado como preditora de condições graves, como a sepse [75]. Quando comparada com outros marcadores apresenta um baixo custo e dada a sua técnica de mensuração padronizada é um exame laboratorial disponível rotineiramente em hospitais [76, 77].

A média dos valores de PCR neste estudo não apresentou diferença estatisticamente significativa quando analisada com cada comorbidade investigada. Contudo, a literatura já demonstrou que a presença de comorbidades é por si só um fator de risco [31].

Em relação ao sexo, houve uma porcentagem maior de mulheres com diagnóstico para COVID-19 do que homens. Em relação ao risco de adquirir a COVID-19 os achados desse estudo são divergentes da literatura. Zhang e colaboradores trazem o sexo masculino como fator de risco para infecção pelo SARS-COV-2, sendo 60% dos infectados [31], enquanto nesse estudo foi encontrado uma população com 60% de mulheres. Uma das hipóteses para esse resultado é fato de que a maioria dos estudos são realizadas apenas com pacientes sintomáticos e não como teste de triagem pré-internação por outro motivo [78, 79].

Dentre as comorbidades elencadas para o estudo, os pacientes portadores de diabetes mellitus apresentaram 14 vezes mais chance de serem internados em relação àqueles que não apresentam a comorbidade. Em concordância com os nossos achados Shang e colaboradores trazem em seus achados a diabetes como um fator de pior prognóstico isolado em COVID-19 [80]. Não está claro como o diabetes contribui para a gravidade da COVID-19; no entanto, pode estar correlacionado com os efeitos da hiperglicemia nas respostas inflamatórias sistêmicas e na disfunção do sistema imunológico [81].

A obesidade foi um fator de risco que se associou com nossos preditores de gravidade, aumentando em até 4 vezes a chance de internação em UTI. Esse aumento do risco de gravidade está em concordância com achados literatura [40, 82]. Há muitos fatores que explicam essa

evolução, a obesidade faz com que haja uma diminuição no volume de reserva expiratória e na capacidade funcional e complacência pulmonar. Além disso a posição em decúbito dorsal compromete ainda mais a mecânica respiratória em função do grande volume abdominal e pequena mobilidade diafragmática [83]. Ademais, é importante ressaltar o estado hiperinflamatório no organismo causado pela obesidade, que é um fator determinante para a evolução dos quadros mais graves para a COVID-19 [82, 84].

Encontra-se na literatura o risco aumentado de COVID-19 grave em pacientes que possuem alguma cardiopatia, por exemplo síndrome coronariana aguda prévia, o que é congruente com nossos resultados [85]. Ribeiro e colaboradores apresentaram como resultado de uma revisão sistemática, a hipertensão arterial sistêmica relacionada com a evolução para os quadros graves de COVID-19 [86], assim como, nesse estudo. Pneumopatias, como doença pulmonar obstrutiva crônica, também é fator de risco amplamente discutido na literatura, embora não tenha sido encontrada correlação estatisticamente significativa neste estudo [31, 87].

Ao avaliar valores de PCR para diferentes faixas etárias não foi encontrada diferença estatística significativa entre todos os grupos. Embora não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação da dosagem de PCR, foi observada correlação entre faixas etárias e gravidade e entre faixas etárias e desfecho. Sabe-se que idosos tendem a ter quadros mais graves de COVID-19, enquanto adultos e crianças tendem a evoluir de maneira mais branda [88, 89].

As limitações do nosso estudo baseiam-se no tamanho amostral. A pequena quantidade de participantes do estudo de faixa etária infantil pode ter sido um fator que influenciou as análises estatísticas, apesar do uso do melhor método para o tamanho da amostra. Em relação a comorbidades, também não foi possível diferenciar o tipo de doença que esteve presente em cada grande sistema (pneumopatias, por exemplo), esse pode ter sido um motivo que influenciou nos resultados em relação a fatores de risco. Por fim, não foram avaliados os tratamentos instituídos para esses doentes, o que também poderia influenciar na evolução do quadro.

6. Conclusões:

Conclui-se que a PCR pode ser utilizada como uma ferramenta para predição de gravidade nos quadros de COVID-19, o que levaria a equipe médica a ter cuidados médicos mais rigorosos com estes doentes que apresentassem maiores chances de complicações desde sua chegada ao

hospital. Desta forma seria possível, além de predizer, contribuir para evitar a progressão para quadros mais críticos da COVID-19.

7. **Considerações éticas:** Este trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP-SP. **CAAE:** 50199821.8.0000.5415 em 01 de setembro de 2021.

8. Referências Bibliográficas

1. Perrotta, F., et al., *COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making*. Aging Clin Exp Res, 2020. **32**(8): p. 1599-1608.
2. Gupta, S.K., et al., *Role of the Pangolin in Origin of SARS-CoV-2: An Evolutionary Perspective*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(16).
3. Yuan, Y., et al., *The development of COVID-19 treatment*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1125246.
4. Carvalho, T., F. Krammer, and A. Iwasaki, *The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights*. Nat Rev Immunol, 2021. **21**(4): p. 245-256.
5. Diekmann, O., J.A. Heesterbeek, and J.A. Metz, *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations*. J Math Biol, 1990. **28**(4): p. 365-82.
6. Salzberger, B., et al., *Epidemiology of SARS-CoV-2*. Infection, 2021. **49**(2): p. 233-239.
7. Endo, A., et al., *Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China*. Wellcome Open Res, 2020. **5**: p. 67.
8. Sharma, R. and G. Akhoury, *2019-nCoV: a worldwide concern and facts*. Virusdisease, 2020. **31**(4): p. 424-431.
9. Brasil, M.d.S.d. *COVID-19 - Painel Coronavirus*. 2023 04/10/2023]; Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
10. (WHO), W.H.O. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. 2023; Available from: <https://covid19.who.int/>.
11. Preto, P.M.d.S.J.d.R. *Boletim Coronavirus*. 2023 04/10/2023]; Available from: <https://www.riopreto.sp.gov.br/coronavirus/>.
12. Khan, M., et al., *COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far*. Molecules, 2020. **26**(1).
13. Sivasundaram, S., *The Human, The Animal and the Prehistory of COVID-19*. Past Present, 2020. **249**(1): p. 295-316.
14. Rabaan, A.A., et al., *SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview*. Infez Med, 2020. **28**(2): p. 174-184.
15. Abdelrahman, Z., M. Li, and X. Wang, *Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 552909.
16. Cevik, M., et al., *SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Microbe, 2021. **2**(1): p. e13-e22.
17. Hatmal, M.M., et al., *Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2*. Cells, 2020. **9**(12).
18. Whitelaw, S., et al., *Applications of digital technology in COVID-19 pandemic planning and response*. Lancet Digit Health, 2020. **2**(8): p. e435-e440.
19. Yadav, R., et al., *Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19*. Cells, 2021. **10**(4).

20. Mousavizadeh, L. and S. Ghasemi, *Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis*. J Microbiol Immunol Infect, 2021. **54**(2): p. 159-163.
21. Chilamakuri, R. and S. Agarwal, *COVID-19: Characteristics and Therapeutics*. Cells, 2021. **10**(2).
22. Mohamadian, M., et al., *COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis*. J Gene Med, 2021. **23**(2): p. e3303.
23. Jackson, C.B., et al., *Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022. **23**(1): p. 3-20.
24. V'Kovski, P., et al., *Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2*. Nat Rev Microbiol, 2021. **19**(3): p. 155-170.
25. Zawilska, J.B., A. Lagodzinski, and M. Berezinska, *COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment*. J Physiol Pharmacol, 2021. **72**(4).
26. Yaugel-Novoa, M., T. Bourlet, and S. Paul, *Role of the humoral immune response during COVID-19: guilty or not guilty?* Mucosal Immunol, 2022. **15**(6): p. 1170-1180.
27. Garcia, L.F., *Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 1441.
28. Primorac, D., et al., *Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 848582.
29. Fehr, A.R. and S. Perlman, *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis*. Methods Mol Biol, 2015. **1282**: p. 1-23.
30. Tay, M.Z., et al., *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. Nat Rev Immunol, 2020. **20**(6): p. 363-374.
31. Zhang, J.J., et al., *Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality*. Clin Rev Allergy Immunol, 2023. **64**(1): p. 90-107.
32. Dos Santos, W.G., *Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options*. Biomed Pharmacother, 2020. **129**: p. 110493.
33. Rahman, S., et al., *Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence*. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021. **14**(5): p. 601-621.
34. da Silva, S.J.R., et al., *Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned*. ACS Infect Dis, 2022. **8**(9): p. 1758-1814.
35. Pfeifer, M. and O.W. Hamer, *[COVID-19 pneumonia]*. Internist (Berl), 2020. **61**(8): p. 793-803.
36. Gattinoni, L., et al., *COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management*. Eur Respir Rev, 2021. **30**(162).
37. Batah, S.S. and A.T. Fabro, *Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians*. Respir Med, 2021. **176**: p. 106239.
38. Merad, M., et al., *The immunology and immunopathology of COVID-19*. Science, 2022. **375**(6585): p. 1122-1127.
39. Rastan, A. *Covid-19: How does it affect you?* 2021 04/10/2023]; Available from: <https://www.visualcapitalist.com/wp-content/uploads/2020/04/covid-19-affects-the-body.html>
40. Asselah, T., et al., *COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development*. J Hepatol, 2021. **74**(1): p. 168-184.
41. Tajbakhsh, A., et al., *COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021. **19**(3): p. 345-357.
42. Long, B., et al., *Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation*. Am J Emerg Med, 2022. **54**: p. 46-57.
43. Prattice, B.B. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. 2023 04/10/2023]; Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>.
44. Ali, M.A.M. and S.A. Spinler, *COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside*. Trends Cardiovasc Med, 2021. **31**(3): p. 143-160.
45. Xiang, M., et al., *Persistent Lung Injury and Prothrombotic State in Long COVID*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 862522.

46. Parasher, A., *COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment*. Postgrad Med J, 2021. **97**(1147): p. 312-320.
47. Viro, E., et al., *Characterization of pulmonary impairment associated with COVID-19 in patients requiring mechanical ventilation*. Rev Bras Ter Intensiva, 2021. **33**(1): p. 75-81.
48. Maggi, E., G.W. Canonica, and L. Moretta, *COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **146**(1): p. 18-22.
49. Hosseini, Z., S.J. Whiting, and H. Vatanparast, *Type 2 diabetes prevalence among Canadian adults - dietary habits and sociodemographic risk factors*. Appl Physiol Nutr Metab, 2019. **44**(10): p. 1099-1104.
50. Ejaz, H., et al., *COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients*. J Infect Public Health, 2020. **13**(12): p. 1833-1839.
51. Gallo Marin, B., et al., *Predictors of COVID-19 severity: A literature review*. Rev Med Virol, 2021. **31**(1): p. 1-10.
52. Brasil, M.d.S.d. *Saiba como é feito o diagnóstico dos casos de Covid-19 no Brasil*. 2021 04/10/2023]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/diagnostico>.
53. Vandenberg, O., et al., *Considerations for diagnostic COVID-19 tests*. Nat Rev Microbiol, 2021. **19**(3): p. 171-183.
54. Mansourabadi, A.H., et al., *Serological and Molecular Tests for COVID-19: a recent update*. Iran J Immunol, 2021. **18**(1): p. 13-33.
55. Herwald, H. and A. Egesten, *C-Reactive Protein: More than a Biomarker*. J Innate Immun, 2021. **13**(5): p. 257-258.
56. Stringer, D., et al., *The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19*. Int J Epidemiol, 2021. **50**(2): p. 420-429.
57. Tan, M., et al., *The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis*. J Cell Biochem, 2019. **120**(4): p. 5852-5859.
58. Aguiar, F.J., et al., *C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2013. **59**(1): p. 85-92.
59. O'Brian, D., et al., *The Role of C-Reactive Protein in Kidney, Bladder, and Prostate Cancers*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 721989.
60. Klumper, N., et al., *C reactive protein flare predicts response to checkpoint inhibitor treatment in non-small cell lung cancer*. J Immunother Cancer, 2022. **10**(3).
61. Su'a, B., et al., *Detection of Anastomotic Leakage Following Elective Colonic Surgery: Results of the Prospective Biomarkers and Anastomotic Leakage (BALL) Study*. J Surg Res, 2022. **273**: p. 85-92.
62. Pavel, B., et al., *Early Low Level of Procalcitonin Is Associated with a Favorable Outcome in a Case of a Surviving Patient with 80% Body Surface Area Thermal Burn*. Am J Case Rep, 2021. **22**: p. e934052.
63. Song, J., et al., *C-reactive protein elevation is associated with increased morbidity and mortality in elderly burned patients*. Burns, 2023. **49**(4): p. 806-812.
64. Denegri, A. and G. Boriani, *High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes*. Curr Pharm Des, 2021. **27**(2): p. 263-275.
65. Mosquera-Sulbaran, J.A., et al., *C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis*. Rev Med Virol, 2021. **31**(6): p. e2221.
66. Elshazli, R.M., et al., *Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients*. PLoS One, 2020. **15**(8): p. e0238160.
67. Smilowitz, N.R., et al., *C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19*. Eur Heart J, 2021. **42**(23): p. 2270-2279.
68. Goyal, P., et al., *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. N Engl J Med, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.

69. Wu, C., 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): p. 934-943.
70. Grasselli, G., et al., *Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy*. JAMA Intern Med, 2020. **180**(10): p. 1345-1355.
71. Blanco, J.R., et al., *Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge*. Clin Microbiol Infect, 2021. **27**(6): p. 892-896.
72. Tjendra, Y., et al., *Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers*. Arch Pathol Lab Med, 2020. **144**(12): p. 1465-1474.
73. Izcovich, A., et al., *Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0241955.
74. Malik, P., et al., *Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis*. BMJ Evid Based Med, 2021. **26**(3): p. 107-108.
75. Lamrous, A., et al., *C-reactive protein and procalcitonin use in adults in low- and middle-income countries: a narrative review*. JAC Antimicrob Resist, 2023. **5**(3): p. dlad057.
76. Ventetuolo, C.E. and M.M. Levy, *Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis*. Clin Chest Med, 2008. **29**(4): p. 591-603, vii.
77. Pierrakos, C. and J.L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care, 2010. **14**(1): p. R15.
78. Li, L.Q., et al., *COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis*. J Med Virol, 2020. **92**(6): p. 577-583.
79. Liu, R., et al., *Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020*. Clin Chim Acta, 2020. **505**: p. 172-175.
80. Shang, J., et al., *The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China*. Am J Med, 2021. **134**(1): p. e6-e14.
81. Norouzi, M., et al., *Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection*. Microorganisms, 2021. **9**(6).
82. de Leeuw, A.J.M., et al., *Obesity and its impact on COVID-19*. J Mol Med (Berl), 2021. **99**(7): p. 899-915.
83. Dietz, W. and C. Santos-Burgoa, *Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality*. Obesity (Silver Spring), 2020. **28**(6): p. 1005.
84. Leung, P.S. and M. de Gasparo, *Involvement of the pancreatic renin-angiotensin system in insulin resistance and the metabolic syndrome*. J Cardiometab Syndr, 2006. **1**(3): p. 197-203.
85. Azevedo, R.B., et al., *Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review*. J Hum Hypertens, 2021. **35**(1): p. 4-11.
86. Ribeiro, A.C. and S. Uehara, *Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review*. Rev Saude Publica, 2022. **56**: p. 20.
87. Williamson, E.J., et al., *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. Nature, 2020. **584**(7821): p. 430-436.
88. O'Driscoll, M., et al., *Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2*. Nature, 2021. **590**(7844): p. 140-145.
89. Chen, Y., et al., *Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention*. Ageing Res Rev, 2021. **65**: p. 101205.