

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSÉ MÁRIO LOURENÇO MAIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PADRÕES DE RESPOSTAS POR CÉLULAS T E
DESFECHOS A CURTO E LONGO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR
SARS-CoV-2**

CRICIÚMA

2025

JOSÉ MÁRIO LOURENÇO MAIA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PADRÕES DE RESPOSTAS POR CÉLULAS T E
DESFECHOS A CURTO E LONGO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR
SARS-CoV-2**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Felipe Dal Pizzol.

CRICIÚMA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M217a Maia, José Mário Lourenço.

Associação entre padrões de respostas por células T e desfechos a curto e longo prazo após infecção por SARS-COV-2 / José Mário Lourenço Maia. - 2025.

62 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2025.

Orientação: Felipe Dal Pizzol.

1. COVID-19. 2. Síndrome de pós-COVID-19 aguda. 3. Desempenho físico funcional. 4. Desempenho cognitivo. 5. Linfócitos T. I. Título.

CDD 23. ed. 616.91

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

PARECER


No dia 16 (dezesesseis) do mês de abril de 2025, às 8 (oito) horas e 30 (trinta) minutos, no Bloco R1/Sala 101, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a consequente defesa da tese intitulada: “ASSOCIAÇÃO ENTRE PADRÕES DE RESPOSTAS POR CÉLULAS T E DESFECHOS A CURTO E LONGO PRAZO APÓS INFECÇÃO POR SARS-CoV-2”, do candidato **José Mário Lourenço Maia**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Josiane Budni** (Membro Relator – UNESC), **Dr. Paulo Cesar Lock Silveira** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Susana Cararo Confortin** (Membro Externo – UNESC) e **Dr. Marcelo Tadeu Marin** (Membro Externo – UNESP). Após a apresentação, o candidato foi arguido pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado


Trabalho não aprovado

Observações:


Criciúma, SC, 16 de abril de 2025.

Documento assinado digitalmente
 **JOSIANE BUDNI**
Data: 30/04/2025 11:24:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. JOSIANE BUDNI
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **PAULO CESAR LOCK SILVEIRA**
Data: 08/05/2025 14:10:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA
Membro Interno – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **SUSANA CARARO CONFORTIN**
Data: 24/04/2025 17:57:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Profa. Dra. SUSANA CARARO CONFORTIN
Membro Externo – UNESC

Documento assinado digitalmente
 **MARCELO TADEU MARIN**
Data: 23/04/2025 12:30:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. MARCELO TADEU MARIN
Membro Externo – UNESP

Documento assinado digitalmente
 **FELIPE DAL PIZZOL**
Data: 24/04/2025 16:21:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. FELIPE DAL PIZZOL
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente
 **SAMIRA DA SILVA VALVASSORI**
Data: 12/05/2025 11:29:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. SAMIRA DA SILVA VALVASSORI
Coordenadora Adjunta do PPGCS

A tese foi elaborada seguindo o estilo ABNT e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

RESUMO

A pandemia de doença do coronavírus 19 (COVID-19), causada pelo vírus coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), resultou em milhões de mortes em todo o mundo. Entre os sintomas da doença, destacam-se manifestações gripais com duração média de cinco semanas. No entanto, outros sintomas, como fadiga, mialgia, alterações psiquiátricas e déficits cognitivos, entre outros, podem persistir por meses, caracterizando efeitos tardios da COVID-19. Sabe-se que a COVID-19 induz uma resposta inflamatória sistêmica significativa, a qual tem sido associada ao prognóstico e a desfechos desfavoráveis da doença. Evidências indicam que as células T desempenham um papel central nesse processo, sendo determinantes para a gravidade da infecção. No entanto, embora a resposta inflamatória tenha sido amplamente estudada na fase aguda da doença, ainda existem lacunas na literatura sobre seus efeitos a longo prazo, especialmente no desenvolvimento de sequelas funcionais e cognitivas. Diante disso, este estudo tem como objetivo investigar associações entre padrões de resposta das células T e desfechos a curto e longo prazo em indivíduos infectados por SARS-CoV-2. A coorte inicial foi composta por 211 indivíduos adultos internados em enfermarias e Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) exclusivas para pacientes com COVID-19 em dois hospitais de Santa Catarina. Desse total, 160 participantes completaram o seguimento e foram reavaliados um ano após a alta hospitalar. Em até 24 horas após a admissão hospitalar, foram coletadas informações sociodemográficas e clínicas por meio de entrevistas e análise de prontuários, além de amostras de sangue periférico para a análise dos níveis de citocinas (interferon-gama [IFN- γ], interleucinas [IL]-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-20, IL-22, IL-23 e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]). Para avaliar os efeitos a curto prazo, foi investigada a relação entre fatores demográficos, prognósticos, biomarcadores e mortalidade por COVID-19. Já para acompanhamento a longo prazo, foi investigado como essas variáveis poderiam prever diferentes resultados funcionais e cognitivos. Todas as associações foram analisadas utilizando modelos de regressão logística e linear multivariada, que permitiram controlar potenciais fatores de confusão em ambas as fases do estudo. A taxa de mortalidade foi de 25,1% da amostra. A curto prazo, análises de regressão logística revelaram que os seguintes parâmetros foram independentemente associados à mortalidade hospitalar: idade, índice de gravidade da doença, disfunção orgânica no momento da admissão, e níveis plasmáticos elevados de IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23. Em relação a análise de longo prazo, variáveis como gênero, tempo de internação e níveis de IL-4 foram preditores significativos para sintomas psiquiátricos. Além disso, fatores como anos de estudo, níveis de IL-10, IL-22 e disfunção orgânica foram associados ao desempenho cognitivo e físico dos pacientes. No que diz respeito à saúde geral, a qualidade do sono, dispneia e atividade física foram influenciadas por características como gênero e tempo de internação hospitalar e biomarcadores como TNF- α e INF- γ . Em relação à qualidade de vida, a percepção física e mental foi negativamente associada ao gênero e tempo de internação, enquanto o índice de comorbidade de Charlson e IL-4 mostraram relações positivas com melhor percepção da saúde. Esses achados sugerem que indivíduos idosos e aqueles com pior estado clínico possuem maior probabilidade de morte por COVID-19. Além disso, os achados de longo prazo sugerem uma interação significativa entre fatores imunológicos e características clínicas e/ou demográficas na determinação do desempenho funcional e aspectos relacionados à qualidade de vida, evidenciando o papel de múltiplos fatores no bem-estar a longo prazo pós infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-Chave: COVID-19, Desempenho funcional, Desempenho cognitivo, COVID-19 longa, Células T.

ABSTRACT

The coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus, has resulted in millions of deaths worldwide. Symptoms of the disease include flu-like symptoms lasting an average of five weeks. However, other symptoms, such as fatigue, myalgia, psychiatric changes, and cognitive deficits, among others, can persist for months, characterizing late effects of COVID-19. It is known that COVID-19 induces a significant systemic inflammatory response, which has been associated with poor prognosis and outcomes of the disease. Evidence indicates that T cells play a central role in this process, determining the infection's severity. However, although the inflammatory response has been widely studied in the acute phase of the disease, there are still gaps in the literature regarding its long-term effects, especially in developing functional and cognitive sequelae. Therefore, this study aims to investigate associations between T cell response patterns and short- and long-term outcomes in individuals infected with SARS-CoV-2. The initial cohort consisted of 211 adult individuals admitted to wards and Intensive Care Units (ICUs) exclusively for COVID-19 patients in two hospitals in Santa Catarina. Of these, 160 participants completed the follow-up and were reassessed one year after hospital discharge. Within 24 hours after hospital admission, sociodemographic and clinical information was collected through interviews and medical record analysis, in addition to peripheral blood samples for analysis of cytokine levels (interferon-gamma [IFN- γ], interleukins [IL]-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-20, IL-22, IL-23, and tumor necrosis factor alpha [TNF- α]). To assess short-term effects, the relationship between demographic factors, prognoses, biomarkers, and mortality from COVID-19 was investigated. For long-term follow-up, we investigated how these variables could predict different functional and cognitive outcomes. All associations were analyzed using multivariate regression models, which allowed controlling for potential confounders in both phases of the study. The mortality rate was 25.1% of the sample. In the short term, logistic regression analyses revealed that the following parameters were independently associated with in-hospital mortality: age, severity of illness index, organ dysfunction at admission, and elevated plasma levels of IL-2, IL-4, IL-17A, and IL-23. Regarding the long-term analysis, variables such as gender, length of hospital stay, and IL-4 levels were significant predictors of psychiatric symptoms. In addition, factors such as years of education, levels of IL-10, IL-22, and organ dysfunction were associated with the cognitive and physical performance of patients. Regarding general health, sleep quality, dyspnea, and physical activity were influenced by characteristics such as gender and length of hospital stay, and biomarkers such as TNF- α and INF- γ . Regarding quality of life, physical and mental perception was negatively associated with gender and length of hospital stay, while the Charlson comorbidity index and IL-4 showed positive relationships with better health perception. These findings suggest that elderly individuals and those with worse clinical status are more likely to die from COVID-19. Furthermore, long-term findings suggest a significant interaction between immunological factors and clinical and/or demographic characteristics in determining functional performance and aspects related to quality of life, highlighting the role of multiple factors in long-term well-being after SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, Functional performance, Cognitive performance, Long COVID-19, T cells.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT – Teste de Concentração Atencional

APCs – Células Apresentadoras de Antígenos (do inglês, *Antigen-Presenting Cells*)

BPAQ – Questionário de Atividade Física Baecke (do inglês, *Baecke Physical Activity Questionnaire*)

COVID-19 – Doença do Coronavírus 19 (do inglês, *Corona Virus Disease 19*)

E – Envelope

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (do inglês, *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

IC – Intervalo de Confiança

IFN- γ – Interferon-Gama (do inglês, *interferon gamma*)

IL – Interleucina

M – Membrana

MERS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)

mMRC – Escala de Dispneia do Conselho de Pesquisa Médica Modificada (do inglês, *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*)

N – Capsídeo

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – Razão de Chance (do inglês, *odds ratio*)

PEP – Prontuário Eletrônico do Paciente

PSQI – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (do inglês, *Pittsburgh Sleep Quality Index*)

RAVLT – Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (do inglês, *Rey Auditory Verbal Learning Test*)

RE – Retículo Endoplasmático

S – Spike

SAPS III – Escore Fisiológico Agudo Simplificado (do inglês, *Simplified Acute Physiology Score*)

SARS-CoV-2 – Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SOFA – Pontuação Sequencial de Avaliação de Falência Orgânica (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*)

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

STROBE – Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCR – Receptores de Células T (do inglês, *T Cell Receptors*)

Tfh – Células T Auxiliares Foliculares

TGF- β – Fator de Crescimento Transformador beta (do inglês, *transforming growth factor beta*)

TNF – Fator de Necrose Tumoral (do inglês, *Tumor Necrosis Factor*)

Treg – Células T Regulatórias

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VFT – Teste de Fluência Verbal (do inglês, *Verbal Fluency Test*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 O SARS-CoV-2 E A COVID-19	9
1.1.1 Mecanismos de infecção e replicação dos coronavírus	10
1.1.2 Sintomas e prognóstico da COVID-19	12
1.2 O SISTEMA IMUNOLÓGICO	13
1.2.1 O papel das células T e das citocinas no sistema imune	13
1.3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E DISFUNÇÕES AGUDAS E TARDIAS NA COVID-19	16
1.4 JUSTIFICATIVA	18
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 METODOLOGIA DE PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS	19
3.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	19
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	20
3.3.1 Critérios de inclusão	20
3.3.2 Critérios de exclusão	20
3.4 PROCEDIMENTOS	20
3.4.1 Instrumentos de avaliação a longo prazo	21
3.5 DESFECHOS A CURTO E LONGO PRAZO	23
3.5.1 Desfechos a curto prazo	23
3.5.2 Desfechos a longo prazo	23
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4 RESULTADOS	25
4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	25
4.2 DETERMINAÇÃO DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE POR COVID-19	26
4.3 PREDITORES DEMOGRÁFICOS, PROGNÓSTICOS E BIOMARCADORES DA MORTALIDADE POR COVID-19	28
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	44

REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido do hospital são José	56
ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP hospital São José	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 O SARS-CoV-2 E A COVID-19

No final de 2019 e início de 2020, surgiram os primeiros relatos de infecções pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) em Wuhan, na China. Esse vírus, identificado como o agente etiológico da COVID-19 (do inglês *Corona Virus Disease* 2019), espalhou-se rapidamente, atingindo proporções globais em poucos meses. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como uma pandemia (Organização Pan-Americana da Saúde, 2020). Entre 2020 e 2025, aproximadamente 777.519.152 casos foram registrados ao redor do mundo (World Health Organization, 2025), sendo 39.210.405 no Brasil. Até o momento, o país contabiliza 715.295 óbitos decorrentes da doença (Ministério da Saúde, 2025).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado pertencente à família *Coronaviridae* e ao gênero *Betacoronavirus* (Brian e Baric, 2005). O seu material genético é composto por uma fita de RNA simples com sentido positivo que compartilha 79% da sequência de nucleotídeos com o vírus SARS-CoV (Lu et al., 2020). Os coronavírus são comuns em animais vertebrados, e as manifestações em seres humanos geralmente estão associadas a problemas respiratórios, gastrointestinais, hepáticos e nervosos. As infecções por coronavírus humano (hCoV), até então, causavam baixa porcentagem de infecções respiratórias superiores e inferiores, incluindo desfechos graves da doença (Su et al., 2015; Wang e Truong, 2020).

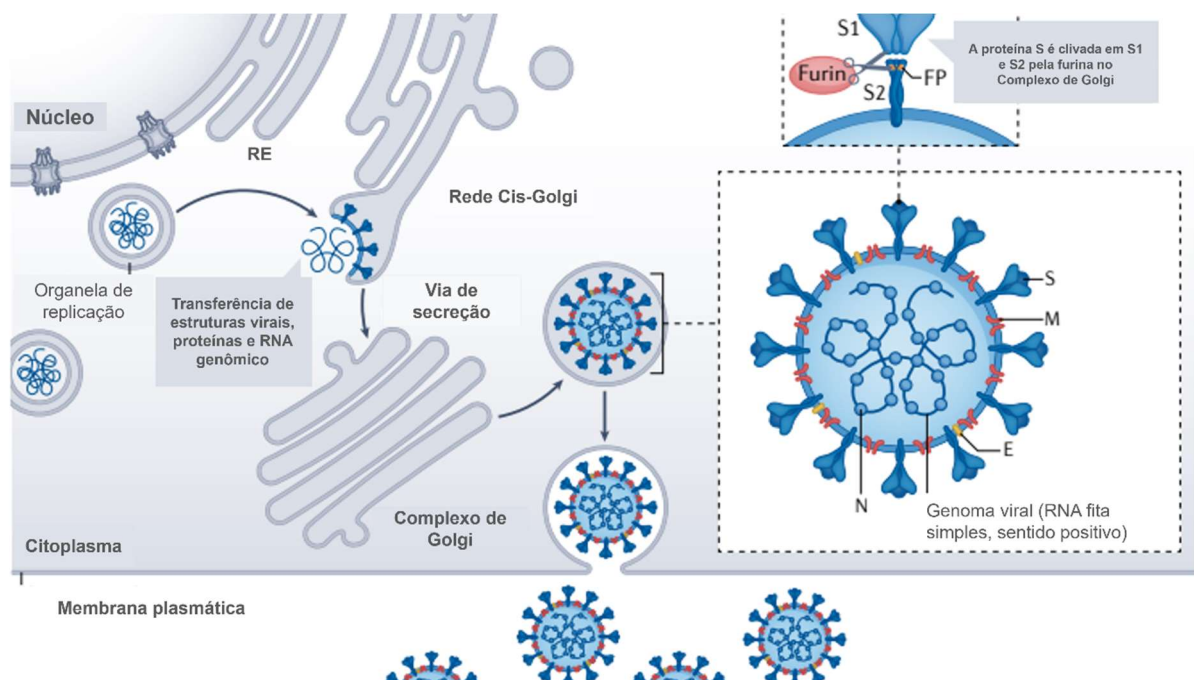
Nas duas últimas décadas, três novos coronavírus humanos associados à síndrome respiratória aguda grave foram registrados, causando impactos significativos na saúde global e elevadas taxas de mortalidade. O primeiro surto foi desencadeado pelo SARS-CoV entre 2002 e 2003, com epicentro na China. A segunda epidemia foi em 2012 causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), detectado em países do oriente médio, e disseminado em 2015 para a Coreia do Sul e China (Al-Tawfiq e Memish, 2014). Já o mais recente desses vírus, trata-se do SARS-CoV-2 que marcou o início de uma crise sanitária global (Rothan e Byrareddy, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma série de respostas no organismo, incluindo uma intensa ativação do sistema imunológico (Kaivola et al., 2021). Para compreender os mecanismos imunológicos envolvidos, é fundamental analisar os processos de infecção e replicação viral, os quais determinam a interação entre o patógeno e as células hospedeiras, bem como a resposta imune subsequente.

1.1.1 Mecanismos de infecção e replicação dos coronavírus

Os coronavírus são compostos por quatro proteínas estruturais principais: Capsídeo (N), Membrana (M), Envelope (E) e Spike (S) (Figura 1). A proteína S é a responsável pelo processo de entrada do vírus na célula, atuando na ligação do vírus à membrana celular, e a sua fusão com a célula do hospedeiro. A presença de múltiplas cópias da proteína S no capsídeo viral dos coronavírus confere aos coronavírus a forma de uma coroa, fator esse que originou seu nome. No vírion maduro, a proteína S é composta por duas subunidades: a S1, que se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) encontrados principalmente nos pulmões; e a S2, que está ancorada a proteína S na membrana do vírion e contém a maquinaria necessária para a fusão viral e infecção celular (Fehr e Perlman, 2015; Jackson et al., 2022).

Figura 1 – Estrutura e maturação do coronavírus.



Os coronavírus são formados por quatro proteínas estruturais principais: Spike (S), Membrana (M), Envelope (E) e Nucleocapsídeo (N). A proteína S, composta pelas subunidades S1 (ligação ao receptor ECA2) e S2 (fusão membranar), media a entrada viral via fusão direta na membrana plasmática ou endossomos. Após a liberação do RNA genômico, organelas de replicação derivadas do retículo endoplasmático sustentam a síntese viral. As proteínas estruturais são transportadas para o complexo de Golgi, onde ocorrem montagem e brotamento, mediados por M e E. Os vírions maduros são liberados por exocitose, completando o ciclo infeccioso. Fonte: adaptado de Jackson et al., 2022.

A fusão da membrana viral com as membranas celulares e a deposição do RNA genômico no citoplasma celular representam o primeiro estágio do ciclo viral. Esse processo é

desencadeado quando a proteína S, localizada na superfície dos vírions, interage com o receptor ECA2 na superfície da célula alvo. O vírus pode então fundir-se na membrana plasmática (entrada precoce) ou com membranas endossomais (entrada tardia) durante a absorção (V'Kovski et al., 2021). Uma vez dentro da célula hospedeira, a infecção por coronavírus induz a formação de organelas de replicação na região perinuclear, originadas a partir do retículo endoplasmático (RE). Essas estruturas hospedam os complexos de replicação viral e os protegem da resposta imune inata (Stertz et al., 2007; Knoops et al., 2008; Snijder et al., 2020; Wolff et al., 2020). O RNA genômico e as proteínas estruturais S, E, M e N são sintetizados e translocados para a rede cis-Golgi, onde ocorre a montagem e o brotamento viral por mecanismos ainda não completamente elucidados (Goldsmith et al., 2004; Stertz et al., 2007). Durante a biossíntese e maturação no complexo de Golgi, a proteína S é clivada em suas duas subunidades funcionais, S1 e S2. As proteínas E e M são fundamentais para a montagem e liberação do vírion, interagindo com outros componentes estruturais para coordenar o processo de brotamento (Neuman et al., 2011; Schoeman e Fielding, 2019). Os vírions formados brotam no lúmen da rede trans-Golgi e são transportados pela via secretora, sendo finalmente liberados no meio extracelular por fusão de vesículas contendo os vírus com a membrana plasmática (Jackson et al., 2022) (Figura 1).

O receptor ECA2, expresso em diversos tecidos, permite que o SARS-CoV-2 infecte não apenas os pulmões, mas também outras regiões do corpo. Além disso, o vírus pode também infectar macrófagos alveolares (Grant et al., 2021), que contribuem de forma crucial para a ativação da imunidade antiviral. Casos graves de infecção por SARS-CoV-2 são associados com a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, fenômeno conhecido como tempestade de citocinas. Essa resposta inflamatória exacerbada pode levar à síndrome respiratória aguda grave, com os macrófagos desempenhando um papel central nesse processo (Deinhardt-Emmer et al., 2021; Olbei et al., 2021). Citocinas derivadas dos macrófagos, como a interleucina (IL)- β e o Fator de Necrose Tumoral (TNF), podem promover respostas adaptativas das células T que contribuem ainda mais para a inflamação observada na COVID-19 grave (Kaivola et al., 2021). Assim, a resposta imune desempenha um papel importante na gravidade da COVID-19 e está diretamente associada ao prognóstico dos indivíduos (Chang et al., 2022).

1.1.2 Sintomas e prognóstico da COVID-19

As primeiras semanas de infecção pelo SARS-CoV-2 são conhecidas como a fase de “COVID-19 aguda”, caracterizada por um espectro clínico que varia desde casos assintomáticos até quadros graves com risco de morte. Em apresentações leves, os sintomas mais comuns incluem febre, tosse e fadiga, semelhantes aos de uma gripe comum. Em casos moderados a graves, a progressão da síndrome respiratória aguda pode ocorrer de forma rápida, resultando em dispneia e pneumonia (Koc et al., 2022). Nos desfechos mais críticos, a doença pode evoluir para choque séptico e falência múltipla de órgãos, principais responsáveis pela alta morbimortalidade entre os pacientes gravemente infectados (Huang et al., 2020; Wiersinga et al., 2020; Zhou et al., 2020).

O estágio agudo da COVID-19 geralmente dura cerca de cinco semanas, período em que a carga viral atinge o pico e depois diminui gradualmente até se tornar indetectável. Durante essa fase, a infecção viral compromete as maquinarias celulares do hospedeiro, resultando em disfunções celulares e, em alguns casos, morte celular. O subsequente recrutamento de citocinas pode intensificar a inflamação sistêmica, contribuindo para o desenvolvimento de trombose e, nos casos mais graves, falência múltipla de órgãos e óbito (Wiersinga et al., 2020; Zhou et al., 2020). A maioria das infecções por SARS-CoV-2 são assintomáticas, embora 25% dos indivíduos inicialmente assintomáticos possam desenvolver sintomas ao longo do estágio agudo da doença (Oran et al., 2021).

A carga viral indetectável marca o fim da fase aguda da COVID-19, e também representa o marco inicial do estágio prolongado da doença. Segundo a OMS, a condição pós-COVID (também conhecida como COVID longa) ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2, geralmente três meses após o início da COVID-19, com sintomas que persistem por pelo menos dois meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo (Soriano et al., 2021). Estima-se que 31-69% dos sobreviventes a COVID-19 experimentaram os efeitos tardios da doença após a recuperação da infecção inicial (Tenforde et al., 2020; Su et al., 2022).

Entre os sintomas mais comumente reportados em indivíduos com COVID longa estão fadiga, dores articulares e musculares, comprometimento cognitivo, ansiedade e depressão (Carfi et al., 2020; Chen et al., 2021a). Embora muitos casos de COVID longa tenham sido inicialmente associados a pacientes hospitalizados que experienciaram sintomas graves no estágio agudo da doença, sintomas de COVID longa também vêm sendo relatados em indivíduos não hospitalizados ou assintomáticos (Huang et al., 2021; Stavem et al., 2021).

Diversos fatores de risco têm sido associados a piores prognósticos tanto na fase aguda quanto no estágio tardio, incluindo a gravidade da infecção inicial por SARS-CoV-2, presença de comorbidades pré-existentes, a idade avançada e o sexo (Li et al., 2020; Koc et al., 2022). Interessantemente, alterações imunes e na resposta das células T parecem desempenhar um papel importante nos desfechos tanto a curto quanto a longo prazo da COVID-19 (Moga et al., 2022; Hermens et al., 2023), reforçando a importância de compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na doença.

1.2 O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico desempenha um papel essencial na defesa do organismo contra microrganismos infecciosos. No entanto, em determinadas situações, substâncias não infecciosas e produtos derivados das próprias células podem ativar uma resposta imune. Além disso, reações imunológicas exacerbadas podem resultar em danos celulares e teciduais, comprometendo a homeostase e contribuindo para processos patológicos (Abbas et al., 2023).

A imunidade é dividida em duas partes em relação a velocidade e especificidade da reação imune: a resposta imune inata e a resposta imune adaptativa. A imunidade inata é capaz de reagir rapidamente a infecção, sendo mediada por mecanismos já existentes. Ela atua na defesa contra os microrganismos nas primeiras horas ou dias de infecção, enquanto a imunidade adaptativa ainda não foi desenvolvida. Por outro lado, a imunidade adaptativa é mediada pelos linfócitos B e T. Esses constituem uma resposta imune específica, com maior magnitude e capaz de produzir memória imunológica, mas que, em primeiro contato com um microrganismo, é desenvolvida mais lentamente (Parkin e Cohen, 2001; Abbas et al., 2023). Embora ambos esses dois mecanismos imunológicos estejam interligados e atuem de forma coordenada, o presente estudo abordará principalmente a imunidade adaptativa, com ênfase nas células T efetoras e seu papel na resposta imune.

1.2.1 O papel das células T e das citocinas no sistema imune

A resposta imune adaptativa pode ser classificada em dois principais tipos: a imunidade humoral e a imunidade mediada por células. A resposta imune mediada por células envolve a participação de linfócitos T de diferentes subclasses, os quais se especializam após o reconhecimento de um antígeno (Yatim e Lakkis, 2015; Abbas et al., 2023). Dentre os subtipos de células T que podem ser originados a partir de linfócitos T naive, destacam-se as células

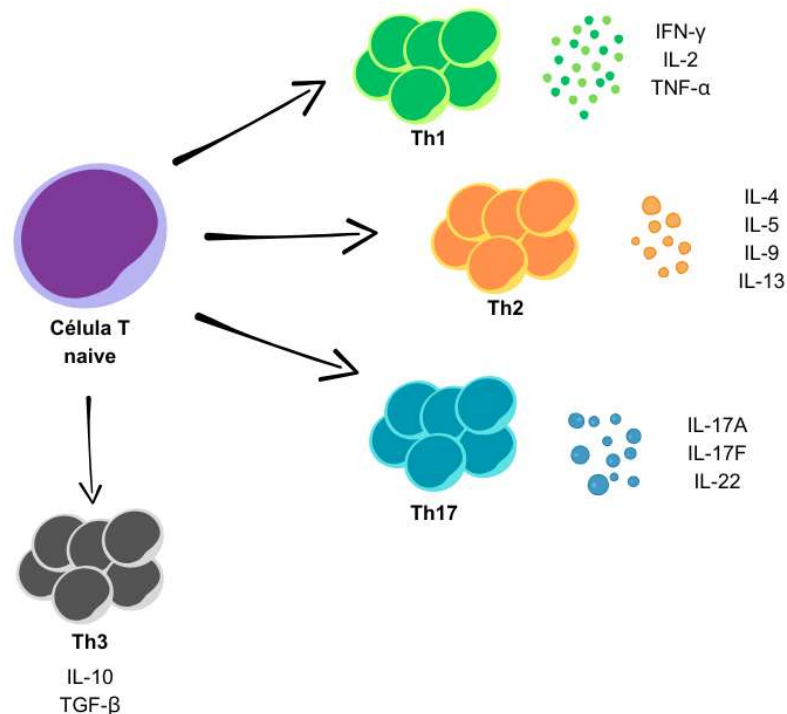
CD4+, que incluem os subconjuntos Th1, Th2, Th17, células T regulatórias (Treg) e células T auxiliares foliculares (Tfh) (Figura 2) (Zhu et al., 2010). As células TCD4+ desempenham funções diversas e essenciais, como ativação de componentes do sistema imune inato, linfócitos B, células T citotóxicas e células não imunes, além de desempenhar um papel importante na regulação da resposta imunológica (Luckheeram et al., 2012).

O processo de diferenciação celular tem início quando as células apresentadoras de antígenos (APCs) expõem o antígeno aos linfócitos T naive, desencadeando sua ativação. Essa ativação ocorre por meio da interação do antígeno apresentado pelas APCs, associado ao complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), e os receptores de células T (TCR) juntamente com o correceptor CD4 presentes nos linfócitos. A sinalização gerada pelo TCR, em conjunto com a ativação do complexo CD3, desencadeia uma cascata de vias de sinalização, resultando na proliferação das células naive e na sua diferenciação em células efetoras especializadas. A diferenciação específica da linhagem celular depende de fatores, como o perfil de citocinas do microambiente, a concentração do antígeno, o tipo de APC envolvida e a expressão de moléculas coestimulatórias (Tao et al., 1997; Ashkar et al., 2000; Luckheeram et al., 2012; Nicholson, 2016). Inicialmente, as citocinas responsáveis por orientar a diferenciação são produzidas pelas APCs e outras células do sistema imune inato. Com a progressão do processo, algumas citocinas secretadas pelas células em diferenciação podem estabelecer um ciclo de feedback positivo, amplificando a resposta imunológica e reforçando o processo de diferenciação (Luckheeram et al., 2012).

As principais citocinas envolvidas na diferenciação de linfócitos T naive em células Th1 são o interferon-gama (IFN- γ) e a IL-12, com participações adicionais da IL-18 e a IL-23. Uma vez diferenciadas, essas células são capazes de produzir as citocinas IFN- γ , IL-2 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sendo fundamentais na resposta imune contra infecções virais e bacterianas, principalmente por meio do recrutamento e ativação de macrófagos. Já a diferenciação de células Th2, é mediada principalmente por IL-4 e IL-2. Essas células secretam uma gama de citocinas e quimiocinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Essas citocinas possuem ação em diversas células associadas à resposta alérgica e humoral, desempenhando um papel essencial na defesa contra patógenos extracelulares, defesa do hospedeiro nas barreiras de mucosa e ativação alternativa de macrófagos, além de contribuírem para o reparo tecidual. As células Th17 são importantes na resposta imunológica contra infecções fúngicas e bacterianas, principalmente por meio do recrutamento de neutrófilos, e auxiliam na regulação da microbiota intestinal. Sua diferenciação é induzida por citocinas como IL-6, IL-21, IL-23 e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β). Uma vez diferenciadas, as citocinas produzidas por

elas são IL-17A, IL-17F e IL-22. Por fim, há as células Th3, que são reguladoras da resposta imune, possuindo tendências imunossupressoras. Elas liberam citocinas como IL-10 e o TGF- β , que ajudam a controlar respostas imunes excessivas e a manter a tolerância imunológica, prevenindo reações autoimunes e inflamação desregulada (Figura 2). É importante ressaltar que outras células imunes, incluindo aquelas do sistema imune inato, também são capazes de produzir e liberar algumas dessas citocinas (Borish et al, 2003; Luckheeram et al., 2012; Saravia et al., 2019; Abbas et al., 2023).

Figura 2 – Células T após diferenciação e suas citocinas.



Após estímulo, as células T são diferenciadas em células efetoras com diferentes propriedades. Dentre elas, destacam-se a Th1, Th2, Th3 e Th17. As células efetoras produzem citocinas como uma das formas de mediação da resposta imune. IFN- γ : interferon-gama, IL: interleucina, TGF- β : fator de crescimento transformador beta, TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. Fonte: do autor, 2025.

Como descrito anteriormente, a resposta imunológica desempenha um papel essencial na proteção do organismo contra patógenos, mas sua exacerbação ou desequilíbrio pode trazer consequências adversas. De fato, estudos têm demonstrado que alterações em fatores imunológicos-chave, como a resposta das células T e o desequilíbrio em determinadas citocinas, estão associados a desfechos negativos em diversas doenças, incluindo a COVID-19 (Melo et al., 2021; Charles e Ploplis, 2022; Karki e Kanneganti, 2022; Zanza et al., 2022).

1.3 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E DISFUNÇÕES AGUDAS E TARDIAS NA COVID-19

Alterações imunológicas significativas desempenham um papel crucial na progressão da COVID-19 e estão diretamente relacionadas aos seus desfechos clínicos mais graves. Lesões pulmonares em indivíduos infectados apresentam alterações patológicas importantes, como degeneração celular, infiltração inflamatória e hiperplasia, refletindo uma resposta inflamatória exacerbada ao longo da doença (Li et al., 2020a). Em alguns casos, essa resposta desregulada pode desencadear um estado hiperinflamatório potencialmente fatal, frequentemente associado à mortalidade por COVID-19 (Coperchini et al., 2020; Cron, 2020).

Um dos principais mecanismos envolvidos no processo inflamatório descontrolado da COVID-19 é a tempestade de citocinas. Notavelmente, a tempestade de citocinas na COVID-19 apresenta características distintas, estando fortemente associada à síndrome respiratória aguda grave precoce e à coagulopatia (Cron e Chatham, 2020; Henderson et al., 2020). Curiosamente, citocinas relacionadas à resposta imune Th1, como IL-2 e IFN- γ , encontram-se elevadas em pacientes com COVID-19 em comparação com controles. Da mesma forma, citocinas associadas à resposta de outras células T, como IL-6, IL-10 e IL-13, também apresentam concentrações aumentadas nesses indivíduos (Gil-Etayo et al., 2021).

Alterações nos níveis de citocinas também estão associados à progressão da COVID-19 e a desfechos clínicos adversos. Uma meta-análise demonstrou que indivíduos com COVID-19 grave apresentam concentrações significativamente elevadas de IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R e TNF- α em comparação com indivíduos com formas leves a moderadas da doença (Mulchandani et al., 2021). Por sua vez, Cremoni e colaboradores (2022) observaram que níveis reduzidos de IFN- γ nos estágios iniciais da doença podem predizer a necessidade de hospitalização por COVID-19, particularmente em indivíduos idosos. Nesse mesmo estudo, os níveis de IFN- γ foram encontrados inversamente correlacionados com os níveis de IL-6 no plasma (Cremoni et al., 2022). Interessantemente, a via IL-1/IL-6 parece ser hiper-regulada em casos graves da COVID-19, e moduladores farmacológicos que agem nessa via emergem com potencial terapêutica no tratamento da doença (van de Veerdonk e Netea, 2020).

A inibição ou ativação de outras interleucinas também parecem promissoras para o tratamento da COVID-19. Dentre elas, destacam-se a inibição da IL-23 (Wang e Truong, 2020), inibição da IL-6 (Liu et al., 2020) e a neutralização da IL-13 (Donlan et al. 2021). É importante mencionar que múltiplos fatores – como tempo de infecção, idade do paciente e comorbidades – influenciam significativamente esses parâmetros imunológicos, explicando em parte a

heterogeneidade dos achados clínicos. Entretanto, todas as características aqui mencionadas fazem com que a análise dos níveis de citocinas possa auxiliar na sugestão prognóstica do indivíduo e, possivelmente, em seu tratamento (Han et al., 2020). Além dos estudos que investigam as alterações inflamatórias durante o curso da COVID-19 e seus desfechos a curto prazo, outros buscam avaliar essa relação em um período prolongado.

A COVID longa é uma condição crônica que afeta aproximadamente 10% dos indivíduos, sendo caracterizada por uma gama de sintomas persistentes e alterações na saúde física e mental, mesmo após a recuperação inicial (Office for National Statistics, 2020; Subramanian et al., 2022). A literatura descreve mais de 60 sintomas físicos e psicológicos associados à COVID longa. Entre os mais frequentemente relatados estão fraqueza, mal-estar, fadiga, dificuldades de concentração, dores musculares, problemas gastrointestinais e sintomas neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, síndrome de fadiga crônica, transtorno de estresse pós-traumático, bem como redução da qualidade de vida (Michelen et al., 2021; Yang et al., 2024). Em termos mecanísticos, a COVID longa tem sido associada a uma forte perturbação imunológica, caracterizada por uma resposta imune anormalmente elevada ou reduzida à infecção inicial por SARS-CoV-2 (Phetsouphanh et al., 2022; Maciel et al., 2024).

Muitas hipóteses vêm sendo sugeridas como fatores associados ao desenvolvimento da COVID longa, dentre as quais estão a ativação microglial, inflamação persistente, carga viral, anormalidades de coagulação, baixo nível de oxigênio no sangue, exposição a medicamentos sedativos e analgésicos, isolamento e imobilidade (Altmann et al., 2023). Curiosamente, a severidade da doença aguda não necessariamente se correlaciona com as suas manifestações crônicas, heterogeneidade essa que pode ser ditada pela resposta do hospedeiro a infecção (Moyo et al., 2023, Ma et al., 2023, Liew et al., 2024). Entretanto, o grau de inflamação aguda parece ser associado com a COVID longa e seus desfechos neuropsiquiátricos (Yong et al., 2023). Mediadores inflamatórios, como IL-16, IL-1ra e IFN- γ , bem como sintomas depressivos, parecem afetar negativamente o funcionamento cognitivo de indivíduos pós-COVID, com alterações sexo específicas (Palladini et al., 2025a). Além do mais, alterações no sistema imune-inflamatório foram fatores preditivos para a depressão pós-COVID (Palladini et al., 2025b). Dessa forma, é plausível sugerir que a inflamação desencadeada pela COVID-19 não apenas afeta o indivíduo agudamente, mas também pode estar relacionada a desfechos tardios. No entanto, essa associação ainda necessita de investigação mais aprofundada.

1.4 JUSTIFICATIVA

A COVID-19 induz uma resposta inflamatória sistêmica significativa, a qual tem sido associada com o prognóstico e desfechos desfavoráveis da doença. Evidências indicam que as células T exercem um papel central nesse processo, sendo determinantes na gravidade da infecção. Além do mais, estudos demonstram que alterações inflamatórias parecem estar associadas a disfunções psiquiátricas e cognitivas a longo prazo, entretanto, essa associação necessita ser mais bem estudada. Diante disso, este estudo visa investigar a associação entre os padrões de resposta por células T, mortalidade hospitalar (efeito agudo), disfunções cognitivas e funcionais (efeito tardio) em indivíduos infectados por SARS-CoV-2.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre os padrões de resposta por células T e desfechos a curto e longo prazo após infecção por SARS-CoV-2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar fatores demográficos e clínicos relacionados à mortalidade hospitalar por COVID-19.
- Investigar a relação entre os padrões de resposta por células Th1, Th2 e Th17 e mortalidade hospitalar por COVID-19.
- Investigar a relação entre características demográficas e clínicas no desempenho cognitivo e funcional a longo prazo de indivíduos acometidos pela COVID-19.
- Investigar a relação entre os padrões de resposta das células Th1, Th2 e Th17 e os desfechos psiquiátricos de longo prazo em indivíduos acometidos pela COVID-19.
- Investigar a relação entre os padrões de resposta das células Th1, Th2 e Th17 e os desfechos cognitivos de longo prazo em indivíduos acometidos pela COVID-19.
- Investigar a relação entre os padrões de resposta das células Th1, Th2 e Th17 e os desfechos de saúde geral de longo prazo em indivíduos acometidos pela COVID-19.
- Investigar a relação entre os padrões de resposta das células Th1, Th2 e Th17 e o impacto autorrelatado da saúde na vida cotidiana a longo prazo em indivíduos acometidos pela COVID-19.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 METODOLOGIA DE PESQUISA E ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo caracteriza-se por ser um estudo observacional do tipo coorte prospectivo. Todas as etapas foram baseadas nas diretrizes do Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE).

Os aspectos éticos do presente estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque e a resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital São José (31384620.6.1001.5364, Anexo A) e do Hospital UNIMED Joinville (31384620.6.2002.5362). Foram incluídos no estudo apenas os participantes elegíveis que concordaram em participar da pesquisa por meio da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Apêndice A). Em caso de impossibilidade de tomada de decisão por parte do indivíduo, o pesquisador entrou em contato com o familiar ou responsável legal para o consentimento da pesquisa.

3.2 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo foi realizado nas enfermarias e UTIs exclusivas para indivíduos com COVID-19 de dois hospitais de alta complexidade. O primeiro (Hospital A) é localizado em uma cidade do extremo sul de Santa Catarina; e o segundo (Hospital B) é localizado na região norte do estado de Santa Catarina. A população do estudo incluiu todos os indivíduos internados consecutivamente nessas unidades entre maio de 2020 e março de 2021. Não foi realizado cálculo amostral por se tratar de um estudo censitário, no qual todos os indivíduos que preencherem os critérios de inclusão foram incorporados ao estudo. O recrutamento dos participantes foi realizado por meio do Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP). Diariamente, os prontuários de cada enfermaria e UTI foram analisados através do sistema interno hospitalar (Sistema *Tasy*), com vistas a coletar os participantes que preencheram os critérios de inclusão. O indivíduo foi convidado a participar do estudo na admissão na UTI, com uma janela máxima de inclusão de 120 h.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos internados em enfermarias e UTIs exclusivas para indivíduos com COVID-19 que preenchem os seguintes critérios: 1) idade igual ou superior a dezoito (18) anos no momento que deram entrada no hospital; 2) diagnóstico confirmado de COVID-19 por meio de RT-PCR ou teste rápido de antígeno, com a presença de alguns dos sintomas de síndrome gripal como febre, dor torácica, mialgia e tosse; e / ou sinais clínicos de pneumonia (dispneia, taquipneia) e que apresentaram algum dos seguintes sintomas: frequência respiratória > 30 / min; saturação de oxigênio (SpO₂) <90% em ar ambiente, utilização de suporte de oxigênio acima de 4L/min ou diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave; 3) que aceitaram participar da pesquisa através da assinatura do TCLE, ou que, em caso de impossibilidade por parte do indivíduo, os familiares realizaram a assinatura do TCLE.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os participantes que possuíam doenças crônicas graves ou capazes de alterar a resposta inflamatória, tais como: uso de imunossuppressores, indivíduos com câncer sem controle da doença, doença renal crônica em diálise, cirrose, hepatite C, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e indivíduos em cuidados paliativos ou com expectativa de vida < 24 horas conforme determinado pelo médico assistente.

3.4 PROCEDIMENTOS

Após a inclusão do participante, informações sociodemográficas e clínicas foram coletadas através de entrevista direta com o indivíduo ou com o responsável legal. Em caso de impossibilidade de realizar uma dessas formas, as informações foram coletadas através de prontuário eletrônico. Além disso, foram coletadas amostras de sangue venoso em até 24 horas após a admissão do indivíduo em UTI. Posteriormente, os níveis de IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-20 e IL-23 foram mensurados utilizando o Immune Monitoring 65-Plex Human ProcartaPlex™, da Thermo Fisher Scientific, (Waltham, MA, EUA) em um sistema Luminex MAGPIX® (Luminex Corporation

-Austin, TX, EUA). As concentrações finais de proteína foram calculadas utilizando o Procarta Plex Analysis Application online (Thermo Fisher Scientific).

Um ano após a alta hospitalar, os participantes compareceram ao ambulatório do hospital e foram avaliados por um neuropsicólogo sênior em diferentes domínios funcionais: 1) Psiquiátrico – determinando sintomas de ansiedade e depressão pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); 2) Cognitivo – determinando o desempenho individual no Teste de Fluência Verbal (VFT), Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey (RAVLT) e Teste de Concentração Atencional (ACT); 3) Saúde geral – determinando o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), Escala de Dispneia do Conselho de Pesquisa Médica Modificada (mMRC) e Questionário de Atividade Física Baecke (BPAQ); e 4) Impacto autorrelatado da saúde na vida cotidiana – usando o Questionário de Formulário Curto de 12 Itens (SF-12). Os quatro desfechos funcionais de longo prazo foram quantificados como uma pontuação composta baseada em unidades z, tomando a média de cada escala de transformação z que os compõem. Para melhorar a interpretabilidade, todos os resultados foram ajustados de forma que pontuações mais altas indiquem resultados piores.

3.4.1 Instrumentos de avaliação a longo prazo

A HADS é uma escala de triagem para sintomas clinicamente significativos de ansiedade e depressão em pacientes de clínicas médicas gerais (Zigmond e Snaith, 1983). Composta por 14 itens de autoavaliação (sete para ansiedade e sete para depressão), a escala avalia a intensidade dos sintomas na semana anterior, utilizando uma classificação de quatro pontos (0 a 3), em que os escores mais altos indicam maior gravidade. Cada subescala (ansiedade e depressão) possui pontuação máxima de 21 pontos: escores ≥ 11 sugerem transtorno clinicamente significativo, enquanto escores entre 8 e 10 indicam sintomas leves (Zigmond e Snaith, 1983).

O RAVLT é um teste neuropsicológico que avalia a memória verbal, medindo aprendizagem, retenção e recuperação de informações. Consiste na apresentação de uma lista de 15 palavras (Lista A) em cinco tentativas, seguidas por uma lista de interferência (Lista B), recordação imediata e tardia (após 20-30 minutos) e um teste de reconhecimento. Analisa-se a curva de aprendizagem, resistência à interferência e retenção a longo prazo, ajudando a identificar déficits associados a lesões hipocámpais (consolidação) ou frontais (recuperação). Amplamente utilizado em demências e transtornos psiquiátricos, o RAVLT diferencia padrões

de comprometimento e avalia tanto a memória imediata quanto a tardia, fornecendo dados sensíveis sobre a função memorial (Rey, 1964).

Desenvolvida por Buysse e colaboradores (1989), o PSQI avalia a qualidade do sono ao longo de um período de 1 mês. O questionário consiste em 19 perguntas autoaplicáveis e 5 perguntas que devem ser respondidas por companheiros de quarto, sendo estas últimas usadas apenas para informações clínicas. As 19 perguntas são categorizadas em 7 componentes, classificadas em uma pontuação que varia de 0 a 3: qualidade subjetiva do sono (C1), latência do sono (C2), duração do sono (C3), eficiência habitual do sono (C4), distúrbios do sono (C5), uso de medicamentos para dormir (C6) e disfunção diurna (C7). A soma das pontuações para esses 7 componentes produz uma pontuação global, que varia de 0 a 21, onde a pontuação mais alta indica pior qualidade do sono. Uma pontuação global do PSQI maior que 5 indica grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (Bertolazi et al., 2011).

Aperfeiçoada por Mahler e Wells (1988), a mMRC é uma escala usada para avaliar o grau de incapacidade funcional basal devido à dispneia. Ela é composta por cinco declarações sobre falta de ar percebida, que variam de grau 0 a 4 – grau 0: “eu só fico sem fôlego com exercícios extenuantes”; grau 1: “eu fico com falta de ar quando corro em terreno plano ou subo uma pequena colina”; grau 2: “em terreno plano, caminho mais devagar do que pessoas da minha idade por causa da falta de ar, ou tenho que parar para respirar quando caminho no meu próprio ritmo em terreno plano”; grau 3: “eu paro para respirar depois de caminhar cerca de 100 metros ou depois de alguns minutos em terreno plano” e grau 4: “estou com muita falta de ar para sair de casa ou fico sem fôlego ao me vestir/despir”. Esta escala é particularmente útil no acompanhamento de doenças pulmonares crônicas.

O BPAQ (Baecke et al., 1982) constitui um instrumento validado para a avaliação retrospectiva dos níveis de atividade física habitual (AFH) referentes aos últimos 12 meses. Este instrumento, composto por 16 itens, estrutura-se em três domínios principais: (1) atividades físicas ocupacionais (itens 1 a 8), (2) exercícios físicos praticados durante o lazer (itens 9 a 12), e (3) atividades físicas de lazer e locomoção não relacionadas a exercícios formais (itens 13 a 16). Os escores parciais de cada dimensão são calculados individualmente, sendo posteriormente somados para obtenção de um escore total.

Por fim, desenvolvido por Ware e colaboradores (1996), o SF-12 é um instrumento de autorrelato para avaliação multidimensional da qualidade de vida relacionada à saúde. O questionário consiste em 12 itens que avaliam oito dimensões fundamentais da saúde: função

física, limitação por aspectos físicos, dor corporal, saúde geral, vitalidade, função social, limitação por aspectos emocionais e saúde mental.

3.5 DESFECHOS A CURTO E LONGO PRAZO

3.5.1 Desfechos a curto prazo

O desfecho a curto prazo do presente estudo foi a mortalidade hospitalar em indivíduos internados em enfermarias e UTIs exclusivas para indivíduos com COVID-19. As variáveis independentes foram: idade (anos); sexo (masculino, feminino); índice de massa corporal (kg/m^2); uso de corticosteroides; extensão radiológica da doença pela tomografia computadorizada de tórax (25-50%, 50-75%, >75%); necessidade de ventilação mecânica (não, sim); tempo de internação (dias); avaliação de comorbidades pelo escore Charlson; gravidade da doença na admissão em UTI pelo escore SAPS III; avaliação do grau de disfunções orgânicas pelo escore SOFA; gravidade da COVID-19 pela classificação da OMS; níveis séricos de biomarcadores (IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-20 e IL-23).

3.5.2 Desfechos a longo prazo

O desfecho de longo prazo deste estudo, avaliado um ano após a alta hospitalar, incluiu o desempenho psiquiátrico, o desempenho cognitivo, o estado geral de saúde e o impacto autorrelatado da saúde na vida cotidiana. As variáveis independentes incluíram todas aquelas coletadas na primeira fase do estudo.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados no software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.1 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA). O nível de erro tipo I foi fixado em 0,05 em todas as análises. As variáveis quantitativas são apresentadas por meio da média e desvio padrão para dados distribuídos normalmente, ou mediana e amplitude interquartil (AIQ) com correção de Tukey, para dados com distribuição não aderentes à normalidade. As variáveis qualitativas são expressas por meio de frequência e porcentagem. As diferenças entre as variáveis independentes para os desfechos dos indivíduos – óbito e alta hospitalar – foram analisadas por meio do teste *t* de Student e do teste U de Mann-Whitney para variáveis

quantitativas, e do teste qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. Além disso, foram utilizados modelos de regressão logística multivariada para identificar variáveis preditoras da mortalidade após infecção por SARS-CoV-2. Os modelos de análise multivariada incluíram todas as variáveis significativas na análise bivariada, agrupados em três categorias: fatores demográficos (idade), fatores prognósticos (internação na UTI, ventilação mecânica, SAPS III, escore de Charlson e SOFA) e biomarcadores (IL-12p70, IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-23 e IL-2). Foram reportadas as razões de chances (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95% e o nível de significância estatística.

Para análise de acompanhamento a longo prazo, foi utilizado análise de regressão linear múltipla para determinar quais biomarcadores, características demográficas (idade, sexo, anos de educação) ou clínicas (pior pontuação SOFA nas primeiras 24 horas, índice de comorbidade de Charlson e duração da internação hospitalar) predizem diferentes resultados funcionais e cognitivos após um ano da alta hospitalar. Foram calculados os coeficientes betas padronizados para cada variável explicativa significativa usando estatísticas t com valor de p exato, bem como as estatísticas do modelo F e variância total explicada (R^2). Para explorar mais profundamente essas relações, foi construído pontuações compostas baseadas em unidades z para sintomas psiquiátricos (componentes de ansiedade e depressão do HADS), desempenho cognitivo (VFT, RAVLT, ACT), saúde geral (PSQI, mMRC, BPAQ) e impacto autorrelatado da saúde na vida cotidiana (componentes físicos e mentais do SF-12) somando todos os testes para cada domínio (transformado em z).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Este estudo incluiu 211 participantes e, dentre esses, a mortalidade hospitalar foi de 25,1% (n = 53) na fase aguda. As características demográficas e clínicas no momento da admissão hospitalar são apresentadas na **Tabela 1**. A amostra foi composta principalmente por indivíduos do sexo masculino (64,5%), com idade média de 56 anos (DP = 14). A média do índice de massa corporal foi de 30 kg/m² (DP = 5,17). Mais da metade dos participantes foi internada na UTI (58,8%) e 36% fizeram uso de corticosteroides. Em relação à extensão radiológica pela tomografia computadorizada de tórax, 34,1% dos participantes apresentaram grau de 25-50%. Cerca de 38,4% dos participantes fizeram uso de ventilação mecânica, por um período mediano de 16 dias. A mediana da pontuação do índice de comorbidade de Charlson foi de 2 pontos, a mediana da pontuação do SAPS III foi 46,5 e a mediana da pontuação do SOFA foi 2. Em relação à classe gravidade da OMS, 40,8% dos participantes fizeram uso de oxigenoterapia de alto fluxo e 38,4% de ventilação invasiva.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos indivíduos com COVID-19 (N = 211).

	n (%)
Idade (anos), Média ± DP	56,14 ± 14,11
Sexo	
Masculino	136 (64,5)
Feminino	75 (35,5)
IMC (kg/m ²), Média ± DP	30,00 ± 5,17
Internação na UTI	
Não	87 (41,2)
Sim	124 (58,8)
Uso de corticosteroides (n = 200)	
Não	128 (60,7)
Sim	72 (36,0)
Extensão radiológica por TC de tórax	
25-50%	72 (34,1)
50-75%	61 (28,9)
> 75%	78 (37,0)
Ventilação mecânica	
Não	130 (61,8)
Sim	81 (38,4)
Dias em ventilação mecânica, Mediana (AIQ)	16 (1 – 52)
Índice de comorbidades de Charlson, Mediana (AIQ)	2 (1 – 3)
Escore SAPS III (n = 132), Mediana (AIQ)	46,5 (35,5 – 62,0)

Escore SOFA na admissão, Mediana (AIQ)	2 (1 – 5)
Gravidade da COVID-19 (OMS)	
Oxigenoterapia de alto fluxo	86 (40,8)
Ventilação não invasiva	44 (20,9)
Ventilação invasiva	81 (38,4)

Abreviações: DP = desvio padrão; AIQ = amplitude interquartil (25 – 75); IMC = índice de massa corporal; UTI = unidade de terapia intensiva; TC = tomografia computadorizada; SAPS = *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; OMS = Organização Mundial da Saúde. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

4.2 DETERMINAÇÃO DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS À MORTALIDADE POR COVID-19

A **Tabela 2** apresenta a associação entre características demográficas, clínicas e mortalidade hospitalar após infecção por SARS-CoV-2. Os resultados indicam que os indivíduos que evoluíram para óbito tinham idade média significativamente maior comparado aos indivíduos que sobreviveram ($p < 0,001$), bem como maior tempo de uso de ventilação mecânica ($p < 0,001$). Além disso, as variáveis independentes associadas à mortalidade foram: internação em UTI ($p = 0,011$); necessidade de uso ventilação mecânica ($p < 0,001$); maior índice de comorbidade de Charlson ($p = 0,009$); maior gravidade da doença na admissão, conforme o escore SAPS III ($p < 0,001$); maior grau de disfunção orgânica, avaliado pelo SOFA ($p < 0,001$); e utilização de ventilação invasiva ($p < 0,001$).

Tabela 2. Comparação das características demográficas e clínicas entre os desfechos dos participantes após infecção por SARS-CoV-2.

	Mortalidade hospitalar		p-valor
	Não n = 158	Sim n = 53	
Idade (anos), Média ± DP	53,22 ± 15,53	62,75 ± 13,06	< 0,001 ^{††}
Sexo, n (%)			0,203 [†]
Masculino	98 (62,0)	38 (71,7)	
Feminino	60 (38,0)	15 (28,3)	
IMC (kg/m ²), Média ± DP	27,06 ± 10,65	29,14 ± 4,91	0,747 [‡]
Uso de corticosteroides, n (%)			0,659 [†]
Não	96 (63,2)	32 (66,7)	
Sim	56 (36,8)	16 (33,3)	
Internação na UTI, n (%)			0,011 [†]
Não	73 (46,2) ^b	14 (26,4)	
Sim	85 (53,8)	39 (73,6) ^b	
Extensão radiológica por TC de tórax, n (%)			0,093 [†]
25-50%	56 (35,4)	16 (30,2)	
50-75%	50 (31,6)	11 (20,8)	
> 75%	52 (32,9)	26 (49,1)	

Ventilação mecânica, n (%)			< 0,001 [†]
Não	112 (70,9) ^b	18 (34,0)	
Sim	46 (29,1)	35 (66,0) ^b	
Dias com ventilação mecânica, Mediana (AIQ)	0 (0 – 52)	6 (0 – 33)	< 0,001 [‡]
Índice de comorbidade de Charlson, Mediana (AIQ)	1 (0 – 2)	2 (1 – 4)	0,009 [‡]
SAPS III, Mediana (AIQ)	45,0 (25,0 – 54,0)	60 (43,0 – 76,0)	< 0,001 [‡]
SOFA na admissão, Mediana (AIQ)	2 (1 – 4)	4 (1 – 8)	< 0,001 [‡]
Gravidade da COVID-19 (OMS), n (%)			< 0,001 [†]
Oxigenoterapia de alto fluxo	72 (45,6) ^b	14 (26,4)	
Ventilação não invasiva	40 (25,3)	4 (7,5)	
Ventilação invasiva	46 (29,1)	35 (66,0) ^b	

†† Teste t de *student*; † Teste qui-quadrado de Pearson; ‡ Teste U de Mann-Whitney; ^b Valores estatisticamente significativos após análise de resíduo ($p < 0,05$). Abreviações: DP = desvio padrão; AIQ = amplitude interquartil (25 – 75); IMC = índice de massa corporal; UTI = unidade de terapia intensiva; TC = tomografia computadorizada; SAPS = *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; OMS = Organização Mundial da Saúde. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A **Tabela 3** apresenta os resultados da relação entre os níveis plasmáticos de citocinas relacionadas às respostas Th1, Th2 e TH17 e a morte por COVID-19. O teste U de Mann-Whitney revelou que os níveis de alguns biomarcadores inflamatórios estavam diminuídos entre aqueles que evoluíram para óbito em comparação com aqueles que sobreviveram, incluindo IL-12p70 ($p = 0,026$), IL-13 ($p = 0,009$) e IL-22 ($p < 0,001$). Por outro lado, os níveis plasmáticos de IL-4 ($p = 0,044$), IL-17A ($p = 0,001$), IL-23 ($p = 0,007$) e IL-2 ($p = 0,039$) estavam aumentados no grupo de óbito em comparação ao grupo de sobreviventes.

Tabela 3. Comparação dos níveis plasmáticos de biomarcadores inflamatórios entre indivíduos com COVID-19 e a mortalidade associada.

	Mortalidade hospitalar		p-valor [‡]
	Não	Sim	
INF - γ	n = 82	n = 27	0,594
Média \pm DP	86,21 \pm 65,09	105,92 \pm 70,73	
Mediana (AIQ)	70,37 (44,42 – 120,72)	67,30 (36,60 – 105,21)	
IL-12p70	n = 153	n = 50	0,026
Média \pm DP	13,17 \pm 28,25	8,81 \pm 4,15	
Mediana (AIQ)	9,86 (6,56 – 14,91)	7,27 (6,10 – 10,26)	
IL-4	n = 148	n = 51	0,044
Média \pm DP	26,53 \pm 15,63	31,20 \pm 28,48	
Mediana (AIQ)	22,10 (16,05 – 35,00)	28,48 (17,98 – 38,65)	
IL-5	n = 141	n = 51	0,136
Média \pm DP	7,32 \pm 10,33	7,81 \pm 6,43	
Mediana (AIQ)	5,17 (3,59 – 7,96)	6,21 (4,18 – 8,53)	
IL-13	n = 144	n = 52	0,009
Média \pm DP	62,17 \pm 45,48	47,32 \pm 31,71	
Mediana (AIQ)	52,27 (35,93 – 77,31)	44,13 (24,75 – 63,03)	

IL-1 α	n = 152	n = 50	0,470
Média \pm DP	80,96 \pm 207,95	55,79 \pm 46,68	
Mediana (AIQ)	48,12 (28,53 – 78,06)	39,69 (21,17 – 86,36)	
IL-1 β	n = 146	n = 51	0,073
Média \pm DP	78,99 \pm 204,05	70,97 \pm 73,06	
Mediana (AIQ)	27,06 (13,89 – 55,10)	46,62 (15,18 – 106,96)	
IL-6	n = 143	n = 49	0,766
Média \pm DP	6,42 \pm 4,48	6,35 \pm 3,13	
Mediana (AIQ)	5,57 (4,23 – 7,19)	5,57 (4,13 – 7,60)	
IL-17A	n = 153	n = 52	0,001
Média \pm DP	4,16 \pm 4,65	5,92 \pm 4,62	
Mediana (AIQ)	2,64 (0,69 – 7,13)	5,02 (2,76 – 8,65)	
IL-22	n = 136	n = 43	< 0,001
Média \pm DP	77,62 \pm 72,73	40,93 \pm 37,44	
Mediana (AIQ)	59,74 (30,73 – 109,79)	29,14 (13,24 – 47,57)	
IL-23	n = 156	n = 53	0,007
Média \pm DP	271,60 \pm 311,82	421,96 \pm 420,00	
Mediana (AIQ)	167,04 (85,01 – 362,42)	298,64 (142,40 – 551,52)	
IL-10	n = 128	n = 47	0,968
Média \pm DP	42,34 \pm 36,71	44,37 \pm 31,00	
Mediana (AIQ)	35,61 (21,60 – 52,28)	36,93 (21,88 – 60,47)	
IL-2	n = 136	n = 50	0,039
Média \pm DP	5,83 \pm 9,80	6,03 \pm 3,73	
Mediana (AIQ)	3,08 (1,80 – 7,73)	5,18 (2,85 – 9,30)	
IL-20	n = 136	n = 43	0,084
Média \pm DP	5,21 \pm 4,97	5,44 \pm 2,70	
Mediana (AIQ)	4,39 (2,55 – 6,20)	4,89 (3,70 – 7,23)	

‡ Valores obtidos após aplicação do teste U de Mann-Whitney. Valores de *p* estatisticamente significativos estão destacados em negrito. Abreviações: DP = desvio padrão; AIQ = amplitude interquartil (25 – 75). Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

4.3 PREDITORES DEMOGRÁFICOS, PROGNÓSTICOS E BIOMARCADORES DA MORTALIDADE POR COVID-19

Foram realizados três modelos de análises de regressão multivariada para identificar preditores da mortalidade após infecção por SARS-CoV-2 (**Tabela 4**). Apenas variáveis significativas na análise bivariada foram incluídas nos modelos de regressão. No primeiro modelo, que considerou fatores demográficos, a idade foi identificada como um preditor significativo para a mortalidade (*odds ratio* = 1,05; IC 95% = 1,03 – 1,07; *p* < 0,001).

No segundo modelo, que incluiu fatores prognósticos, os preditores da mortalidade foram a gravidade da doença na admissão, avaliada pelo SAPS III (*odds ratio* = 1,03; IC 95% = 1,00 – 1,05; *p* = 0,014) e o grau de disfunção orgânica, medido pelo escore SOFA (*odds ratio* = 1,21; IC 95% = 1,02 – 1,45; *p* = 0,031).

Por fim, no terceiro modelo, que incluiu os níveis plasmáticos de várias citocinas, a IL-4 (*odds ratio* = 1,05; IC 95% = 1,00 – 1,10; $p = 0,041$), IL-17A (*odds ratio* = 1,25; IC 95% = 1,04 – 1,50; $p = 0,015$), a IL-23 (*odds ratio* = 1,00; IC 95% = 1,00 – 1,00; $p = 0,029$) e a IL-2 (*odds ratio* = 0,68; IC 95% = 0,51 – 0,90; $p = 0,009$) foram identificadas como preditores significativos da mortalidade hospitalar após infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 4. Regressão logística multivariada: preditores demográficos, prognósticos e biomarcadores clínicos para razões de chances de mortalidade em indivíduos com COVID-19.

	OR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Fatores demográficos			
Idade	1,05	1,03 – 1,07	< 0,001
Fatores prognósticos			
Internação UTI (Sim)	2,38	0,35 – 16,32	0,376
Ventilação mecânica (Sim)	0,28	0,60 – 1,30	0,103
Tempo com ventilação mecânica	0,98	0,93 – 1,03	0,432
Escore de Charlson	1,10	0,82 – 1,50	0,546
SAPS III	1,03	1,00 – 1,05	0,014
SOFA	1,21	1,02 – 1,45	0,031
Gravidade da COVID-19 (OMS)			
Ventilação não invasiva	0,67	0,08 – 5,25	0,700
Ventilação invasiva	0,27	0,06 – 1,29	0,103
Biomarcadores inflamatórios			
IL-12p70	0,90	0,76 – 1,08	0,274
IL-4	1,05	1,00 – 1,10	0,041
IL-13	0,99	0,97 – 1,01	0,416
IL-17A	1,25	1,04 – 1,50	0,015
IL-22	0,99	0,98 – 1,01	0,709
IL-23	1,00	1,00 – 1,01	0,029
IL-2	0,68	0,51 – 0,90	0,009

Os valores de *p* estatisticamente significativos estão destacados em negrito. Abreviações: OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança; UTI = unidade de terapia intensiva; SAPS = *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*. Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

4.4 ACOMPANHAMENTO A LONGO PRAZO E PREDIÇÃO DOS RESULTADOS COGNITIVOS E FUNCIONAIS

Um total de 160 participantes foram acompanhados por um ano após a alta. Durante esse período, houve 5 mortes adicionais e 46 foram perdidos no acompanhamento. Assim, em 109 (68%) participantes foram realizadas avaliações no ambulatório do hospital. Entre esses indivíduos, 72 eram do sexo masculino, com idade mediana de 52 (AIQ: 45 – 61). A ventilação mecânica foi necessária em 21 indivíduos (20%). A pontuação mediana do escore SOFA no dia

1 foi de 2 (AIQ:1 – 3), enquanto o índice de comorbidade de Charlson, apresentou mediana de 1 (AIQ: 0 – 2). A mediana da duração da internação hospitalar foi de 10 dias (AIQ: 6 – 19).

A **Tabela 5** apresenta os resultados das análises de regressão múltipla (método *stepwise*) realizadas para investigar o impacto dos biomarcadores de estresse imunológico nos resultados funcionais. O modelo relacionado aos sintomas de ansiedade, destaca que o sexo, a duração da internação hospitalar, e a IL-4 foram preditores significativos, explicando 29% da variância dos sintomas de ansiedade ($R^2 = 0,29$; $p = 0,006$). Para os sintomas depressivos, o modelo incluiu cinco variáveis explicativas: sexo, duração da internação, IL-10, IL-4 e TNF- α . Esses preditores explicaram 33% da variância dos sintomas depressivos ($R^2 = 0,33$; $p = 0,002$), com os efeitos inversos para IL-10 e TNF- α . Os resultados do domínio psiquiátrico apresentaram resultados semelhantes, destacando sexo, duração da internação hospitalar e IL-4 como preditores significativos, explicando 33% da variância dos sintomas psiquiátricos avaliados ($R^2 = 0,33$; $p = 0,001$).

No modelo de fluência verbal (VFT), as variáveis anos de estudo e duração da internação hospitalar foram identificadas como preditores significativos, explicando 43% da variância ($R^2 = 0,43$; $p = 0,003$). Para os processos de aprendizagem, evocação e reconhecimento da memória episódica (RAVLT), o modelo 1 incluiu as variáveis explicativas anos de estudo e IL-6 (com efeito inverso), resultando na explicação de 42% da variância total ($R^2 = 0,42$; $p < 0,001$). Para atenção concentrada (ACT), o modelo com maior capacidade explicativa incluiu as variáveis TNF- α (com efeito inverso) e anos de estudo, alcançando 34% da variância explicada ($R^2 = 0,34$; $p = 0,006$). Por fim, o modelo referente ao desempenho cognitivo, composto por VFT, RAVLT e ACT, apontou anos de estudo como a principal variável explicativa, contribuindo para 46% da variância observada ($R^2 = 0,46$; $p < 0,001$).

O modelo do índice de qualidade do sono (PSQI) incluindo as variáveis sexo, duração da internação hospitalar, escore Charlson (com efeito inverso) e TNF- α , explicou 39% da variância total ($R^2 = 0,39$; $p < 0,001$). Para o índice de dispneia (mMRC), os preditores significativos foram sexo, duração da internação hospitalar, IL-12 (com efeito inverso) e SOFA, explicando 35% da variância total ($R^2 = 0,35$; $p < 0,001$). Para o nível de atividade física (BPAQ), o modelo destacou as variáveis explicativas SOFA (com efeito inverso) e INF- γ , com 23% da variância explicada ($R^2 = 0,23$; $p = 0,036$). Por fim, o modelo referente ao domínio de saúde geral (PSQI, mMRC e BPAQ) destacou o sexo, duração da internação hospitalar, TNF- α e INF- γ como preditores significativos de pior saúde geral um ano após a alta, explicando 30% da variância total ($R^2 = 0,30$; $p = 0,030$).

Para percepção da qualidade de vida física (SFP), o modelo explicou 41% da variância total ($R^2 = 0,41$; $p < 0,001$). As variáveis incluídas no modelo foram sexo, duração da internação hospitalar, IL-6 e IL-4, todas apresentando associações negativas com o indicador, sugerindo que quanto maiores os valores dessas variáveis, pior a saúde física. Em relação à percepção da qualidade de vida mental (SFM), o modelo explicou 31% da variância ($R^2 = 0,31$; $p = 0,003$). Nesse modelo, idade e sexo apresentaram efeitos negativos, indicando uma pior percepção de saúde mental com o aumento da idade e das diferenças de sexo, enquanto o índice de comorbidade de Charlson e o biomarcador TNF- α tiveram efeitos inversos. Por fim, o indicador de percepção de qualidade de vida (componentes físicos e mentais do SF-12) obteve o maior coeficiente de determinação, com 47% da variância explicada ($R^2 = 0,47$; $p < 0,001$). As variáveis significativas para este indicador foram sexo, escore Charlson, duração da internação hospitalar e IL-4, com associações negativas de sexo e duração da internação, e positivas para Charlson e IL-4. Os detalhes estatísticos completos da análise estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5. Resultados de análises de regressão múltipla com medidas de sintomas somáticos e afetivos como variáveis dependentes e biomarcadores de estresse imunológico, oxidativo e nitrosativo como variáveis explicativas.

	Variáveis explicativas	β	t	p -valor	F modelo	p -valor	R^2
Sintomas de ansiedade	<i>Modelo</i>				2.38	0.006	0.29
	Sexo	0.454	4.6	<0.0001			
	TDIH	0.259	2.45	0.016			
	IL-4	0.282	2.3	0.021			
Sintomas depressivos	<i>Modelo</i>				2.78	0.002	0.33
	Sexo	0.321	3.39	0.001			
	TDIH	0.272	2.63	0.001			
	IL-10	-0.245	-2.06	0.042			
	IL-4	0.290	2.46	0.016			
	TNF- α	-0.244	-2.23	0.028			
Domínio psiquiátrico	<i>Modelo</i>				2.829	0.001	0.33
	Sexo	0.412	4.371	<0.0001			
	TDIH	0.282	2.742	0.007			
	IL-4	0.304	2.595	0.013			
VFT total	<i>Modelo 1</i>				3.89	<0.0001	0.43
	TDIH	-0.214	-2.237	0.028			
	YOE	0.544	5.46	< 0.0001			
	<i>Modelo 2</i>				2.697	0.003	0.287
	TDIH	-0.210	-2.007	0.048			

	IL-17	-0.282	-2.127	0.036			
	IL-22	-0.205	-2.025	0.046			
RAVLT total	<i>Modelo 1</i>				3.42	<0.0001	0.42
	IL-6	-0.257	-2.17	0.033			
	ADE	0.515	4.85	<0.0001			
	<i>Modelo 2</i>				2.554	0.005	0.293
	IL-6	-0.267	-2.006	0.048			
	IL-22	-0.344	-3.275	0.002			
ACT total	<i>Modelo 1</i>				2.39	0.006	0.34
	TNF- α	-0.263	-2.19	0.031			
	ADE	0.239	2.09	0.04			
	<i>Modelo 2</i>				1.850	0.05	0.236
	Charlson	-0.264	-2.055	0.043			
	SOFA	-0.261	-2.196	0.031			
	IL-10	0.268	2.455	0.016			
Domínio cognitivo	<i>Modelo 1</i>				3.99	<0.0001	0.46
	ADE	0.57	5.22	<0.0001			
	<i>Modelo 2</i>				2.817	0.003	0.34
	SOFA	-0.255	-2.212	0.003			
	IL-10	0.225	2.098	0.039			
	IL-22	-0.333	-3.052	0.003			
PSQI	<i>Modelo</i>				3.03	0.001	0.39
	Sexo	0.371	3.685	<0.0001			
	TDIH	0.395	3.607	0.001			
	Charlson	-0.355	-2.58	0.012			
	TNF- α	0.284	2.42	0.018			
mMRC	<i>Modelo</i>				3.08	0.001	0.35
	Sexo	0.268	2.640	0.010			
	TDIH	0.299	2.755	0.007			
	SOFA	0.237	2.1073	0.042			
	IL-12	-0.284	-1.999	0.049			
BPAQ	<i>Modelo</i>				2.04	0.036	0.23
	SOFA	-0.283	-2.348	0.022			
	INF- γ	0.34	2.070	0.042			
Domínio de saúde geral	<i>Modelo</i>				1.981	0.030	0.30
	Sexo	0.275	2.508	0.015			
	TDIH	0.278	2.333	0.023			
	TNF- α	0.300	2.379	0.020			
	INF- γ	0.423	2.504	0.015			
SFP – SF12	<i>Modelo</i>				3.952	<0.0001	0.41
	Sexo	-0.355	-4.01	<0.0001			
	TDIH	-0.311	-3.225	0.002			
	IL-6	-0.255	-2.184	0.032			

	IL-4	-0.340	-3.086	0.003			
SFM – SF12	<i>Modelo</i>				2.688	0.003	0.31
	Idade	-0.267	-2.289	0.025			
	Sexo	-0.357	- 3.733	<0.0001			
	Charlson	0.402	3.358	0.001			
	TNF- α	0.244	2.267	0.026			
Domínio de percepção de saúde	<i>Modelo</i>				4.970	<0.0001	0.47
	Sexo	-0.448	-5.324	<0.0001			
	Charlson	0.261	2.475	0.015			
	TDIH	-0.262	-3.166	0.002			
	IL-4	-0.331	-2.859	0.005			

A variável sexo teve como referência o sexo feminino. Abreviações: TDIH = Tempo De Internação Hospitalar; ADE = Anos De Estudo; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; ACT = *Attentional Concentration Test*; VFT = *Verbal Fluency Test*; PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*; mMRC = *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*; BPAQ = *Baecke Physical Activity Questionnaire*; SFP = SF-12 *physical*; SFM = SF-12 *mental*; SF-12 = *12-Item Short-Form Health Survey*. SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*. Fonte: Dados da pesquisa, 2023.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar os padrões de respostas das células T e a mortalidade associada à infecção por SARS-CoV-2. Adicionalmente, foram investigados fatores demográficos, clínicos e biomarcadores relacionados aos desfechos dos indivíduos, incluindo mortalidade hospitalar, desempenho cognitivo, funcional e qualidade de vida após um ano da alta hospitalar. Os resultados indicam que a taxa de mortalidade foi de 25,1%, estando associada a indivíduos com idade avançada, internação em UTI, maior tempo e uso de ventilação mecânica, maior índice de comorbidade de Charlson, maior índice de gravidade da doença (SAPS III), maior disfunção orgânica no momento da admissão (SOFA) e necessidade de ventilação invasiva. Adicionalmente, no grupo de indivíduos que evoluíram para óbito, os níveis plasmáticos de IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23 estavam mais elevados comparado ao grupo de sobreviventes, enquanto as concentrações de IL-12p70, IL-13 e IL-22 foram significativamente menores. A análise de predição identificou uma maior idade como um fator demográfico preditivo de maior risco de morte por COVID-19. Além disso, fatores prognósticos, como a gravidade da doença na admissão e o aumento da disfunção orgânica, foram associados a uma maior razão de chance de mortalidade associada à COVID-19. Em relação às citocinas, níveis plasmáticos elevados de IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23 foram associados a uma maior chance de morte por COVID-19. Esses achados reforçam que indivíduos idosos e aqueles com pior estado clínico possuem uma probabilidade significativamente maior de mortalidade por COVID-19. Além disso, os níveis elevados de citocinas, como IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23, podem ser indicadores importantes de prognóstico, sugerindo seu potencial papel na estratificação de risco e no direcionamento de intervenções clínicas para esses indivíduos.

Os dados indicam que os indivíduos eram, predominantemente, do sexo masculino, com idade média superior a 50 anos. Esses achados são consistentes com diversos estudos realizados ao redor do mundo, incluindo o Brasil, que apontaram maior prevalência de casos de COVID-19 em indivíduos do sexo masculino acima de 60 anos de idade (Rodríguez et al., 2021; Reyes et al., 2022a; Fam et al., 2024). Em uma meta análise utilizando 24 artigos, Gebremeskel e colaboradores (2024) descreveram que mais de 60% dos indivíduos internados com COVID-19 severa eram do sexo masculino. Esse padrão pode ser explicado, em parte, por diferenças biológicas, como fatores hormonais e imunológicos, que tornam os homens — principalmente em faixas etárias mais avançadas — mais suscetíveis a desenvolver quadros graves de COVID-

19 (Papadopoulos e Samplaski, 2021). Além disso, características comportamentais e maior prevalência de tabagismo e comorbidades, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, entre indivíduos do sexo masculino nessa faixa etária, também contribuem para esse cenário (Li et al., 2020b; Lowhorn et al., 2020; Chenchula et al., 2023). Nesse contexto, diferentes estudos foram realizados em todo o mundo com o objetivo de identificar variáveis relacionadas à mortalidade por COVID-19, com características demográficas e clínicas desempenhando um papel crucial na determinação do risco e prognósticos da doença (Gao et al., 2021; Orellana et al., 2022; Portela et al., 2023; Zhang et al., 2023; Gebremeskel et al., 2024; Leniz et al., 2024).

No presente estudo, a taxa de mortalidade observada foi de 25,1% da amostra na fase aguda. Conforme apontado por Gebremeskel et al. (2024), os dados sobre a mortalidade por COVID-19 apresentam alta heterogeneidade, variando entre 4,5% e 69,5% a depender do país e do ano de publicação dos estudos. De maneira semelhante, no Brasil, as taxas de admissão hospitalar e mortalidade por COVID-19 mostraram variações significativas. Fatores como a localização geográfica, o tipo de hospital — público, filantrópico ou privado — e o período da pandemia influenciaram esses valores, que oscilaram entre 30% e 40% durante os períodos mais críticos — abril a agosto de 2020 e dezembro de 2020 a maio de 2021 (Portela et al., 2023). Diversos outros fatores parecem afetar a taxa de mortalidade pela doença, incluindo a idade avançada, a presença de comorbidades e diferenças raciais e étnicas (Gao et al., 2021; Zhang et al., 2023; Gebremeskel et al., 2024). No contexto do presente estudo, foi identificado que a idade, internação em UTI e utilização de ventilação mecânica, a carga de comorbidades, a gravidade da doença e a disfunção orgânica foram associados a mortalidade por COVID-19.

Os indivíduos que evoluíram para óbito tinham maior idade comparado a aqueles que sobreviveram. De fato, os modelos multivariados indicam que uma maior idade aumentou a chance de morte por COVID-19. Congruente com esses resultados, no Brasil, de 408.180 óbitos avaliados, 64,6% ocorreram em indivíduos com 60 anos ou mais (Orellana et al., 2022). Na China, dados do período inicial da pandemia também demonstraram que a taxa de letalidade da COVID-19 aumentava conforme a idade, podendo atingir 3,6% aos 60 anos, 8% aos 70 anos e 14,8% acima dos 80 anos de idade (Wu et al., 2020; Zhu et al., 2020). Padrões semelhantes de aumento também foram observados em outros países como Itália (Onder et al., 2020), França (Salje et al., 2020) e em algumas regiões dos Estados Unidos (Richardson et al., 2020). Diversos fatores contribuem para a maior vulnerabilidade de grupos etários mais avançados à mortalidade associada à COVID-19. Entre eles, as alterações na resposta imunológica decorrentes do envelhecimento têm sido discutidas na literatura (Chen et al., 2021b; Tazerji et

al., 2022). Jergović e colaboradores (2023) demonstraram que a redução no número de células T naïve é uma característica do envelhecimento, independentemente da gravidade da doença. No entanto, a COVID-19 pode exercer estresse sobre essas células, comprometendo a capacidade imunológica em indivíduos mais velhos. Além do mais, alterações na liberação de mediadores inflamatórios, como os interferons tipo I, podem contribuir para o quadro de mortalidade decorrente da COVID-19 em idosos (Chen et al., 2021b). Ainda assim, mais estudos são necessários para uma melhor compreensão da relação entre o envelhecimento e a resposta imune contra o SARS-CoV-2.

Quanto aos desfechos clínicos, os dados indicam que a internação em UTI e o uso de ventilação mecânica invasiva estiveram associados à mortalidade. Entre os indivíduos que evoluíram para óbito, o tempo mediano de utilização de ventilação mecânica foi de 6 dias. Estudos indicam que a necessidade de internação em UTIs estava relacionada a outros fatores clínicos que podem contribuir para uma maior letalidade entre os indivíduos que necessitam de terapias intensivas. Nicholson et al. (2021) identificaram fatores preditores para a necessidade de ventilação mecânica, incluindo diabetes *mellitus*, saturação de oxigênio reduzida, níveis elevados de proteína C reativa e lactato desidrogenase. Em um estudo com indivíduos da América Latina, Reyes et al. (2022b) demonstraram que a frequência cumulativa de admissões em UTI aumentava proporcionalmente com a idade. Além disso, condições como dispneia, aumento de lactato sérico, leucocitose e obesidade foram associadas de forma independente às admissões em UTI. Por outro lado, em um estudo no Chile, Leniz et al. (2024) relataram que a hipertensão e o diabetes *mellitus* foram associados a uma maior probabilidade de hospitalização e morte por COVID-19, mas não especificamente à admissão em UTI. Complementarmente, em um estudo realizado na Grécia, Lavrentieva et al. (2023) observaram que os indivíduos que não sobreviveram a COVID-19 eram geralmente mais velhos, permaneceram na UTI por períodos mais curtos e apresentaram níveis elevados de marcadores laboratoriais, como ferritina, ureia e creatinina, além de escores mais altos no SOFA no momento da admissão. De fato, os resultados do presente estudo indicam que a mortalidade por COVID-19 também esteve associada a uma maior carga de comorbidades, refletida pelo índice de Charlson, a uma gravidade elevada da doença no momento da admissão na UTI, avaliada pelo SAPS III, e a disfunções orgânicas significativas, representadas pelo escore SOFA. Esses achados reforçam que a interação entre comorbidades preexistentes, a gravidade inicial do quadro clínico e o comprometimento orgânico desempenha um papel crítico na evolução e nos desfechos dos indivíduos internados em UTIs. Assim, a identificação precoce e o manejo adequado desses

fatores podem ser essenciais para melhorar as taxas de sobrevivência nesse grupo de alta vulnerabilidade.

Desde o início da pandemia, demonstrou-se que a infecção por SARS-CoV-2 era capaz de induzir um fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”. Esse fenômeno é uma disfunção imunológica potencialmente fatal, caracterizada pela resposta anormal de células imunes e produção excessiva de grandes quantidades de citocinas inflamatórias e mediadores químicos (Teijaro et al., 2014; Al-Mterin et al., 2022). A tempestade de citocinas contribui significativamente para a severidade e mortalidade da COVID-19, com um papel fundamental das células T (Hu et al., 2021; Herr et al., 2021; Cappanera et al., 2021; Vanderbeke et al., 2021). Em relação aos biomarcadores associados à mortalidade por COVID-19 aqui avaliados, os resultados indicam que indivíduos que evoluíram para óbito apresentaram níveis plasmáticos aumentados de IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23. Além disso, os resultados da regressão multivariada indicam que o aumento nos níveis dessas citocinas eleva a chance de morte associada à doença.

Diferentes resultados estão descritos na literatura sobre os níveis de citocinas em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, variando conforme o estágio e a gravidade da infecção. Huang et al. (2020) observaram níveis elevados de IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, TNF- α , entre outras citocinas, em indivíduos hospitalizados quando comparados a controles saudáveis. Além disso, os níveis de IL-2, IL-7 e IL-10 foram particularmente elevados em indivíduos internados em UTI em relação àqueles que não necessitaram de cuidados intensivos (Huang et al., 2020). Os resultados apresentados por Deus e colaboradores (2024) demonstraram que os indivíduos que evoluíram para óbito apresentaram níveis elevados de IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-4, TNF- α , IL-15 e IL-1 β no momento da admissão hospitalar quando comparados ao grupo de sobreviventes. Além do mais, o estudo apontou que os níveis de IL-6, IL-4, IL-1 β e IFN- γ foram preditores significativos para a morte por COVID-19 (Deus et al., 2024). Já ao analisar a resposta Th1/Th2 em indivíduos com COVID-19 e sua associação com a gravidade da doença, Akinosoglou et al. (2022) encontraram níveis elevados de IL-6 e IL-10 em indivíduos severos comparados com indivíduos com quadros mais leves. Entretanto, não foram encontradas alterações nos níveis de IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-17 e TNF- α entre os grupos (Akinosoglou et al., 2022).

Analisando separadamente, foi encontrado um aumento de citocinas que são liberadas ou atuam sobre as células Th17, como a IL-17 e a IL-23, em indivíduos que evoluíram para óbito. A IL-17 desenvolve uma função importante em regular a resposta dos neutrófilos, sendo uma conexão significativa entre a resposta inflamatória aguda e a imunidade mediada

por células T. Por sua vez, a IL-23 é capaz de induzir a diferenciação de células T em Th17, que também é promovida por outras citocinas, incluindo a IL-1 e IL-6, ambas encontradas não alteradas no presente estudo (Abbas et al., 2023). Maslennikov e colaboradores (2021) demonstraram que indivíduos que receberam tratamento com um antagonista de IL-17 apresentaram menores taxas de mortalidade, menor necessidade de internação em UTI e menor necessidade de ventilação mecânica. Além do mais, um estudo por Avdeev et al. (2021) concluiu que a terapia com anticorpos anti-IL-17 pode atenuar a resposta inflamatória e melhorar a oxigenação nos indivíduos. Em conjunto com esses resultados, o presente estudo aponta para um possível papel importante da resposta imune induzida por Th17 na mortalidade por COVID-19. Todavia, mais estudos são necessários para melhor compreensão dessa relação.

Outras citocinas que apresentaram níveis aumentados em indivíduos cujo desfecho foi o óbito, e que também foram associadas à mortalidade por COVID-19 no presente estudo, foram a IL-2 e a IL-4. Essas citocinas pertencem a família da IL-2 e possuem diversas funções, entre elas, a diferenciação de linfócitos T em Th2 e a diminuição de linfócitos Th17. Nessa última, diversos mecanismos são sugeridos, como a inibição da transcrição do gene IL-17A por induzir a competição entre STAT5 e STAT3 no sítio de ligação, inibição da expressão da cadeia alfa do receptor de IL-6 (IL-6R α) e da glicoproteína 130 (gp130), além da indução do fator de transcrição TBOX (Tbx21) (Liao et al., 2011). Hu et al. (2022) demonstraram que os níveis de receptores para IL-2 e os níveis de IL-4 eram um risco potencial para a severidade e maior mortalidade pela COVI-19. Por outro lado, o estudo de Ramos-González et al. (2024) não encontrou diferenças significativas nos níveis dessas citocinas entre os indivíduos sobreviventes e os que morreram pela doença, estando ou não em UTI. Já na meta análise publicada por Chang e colaboradores (2022), embora os níveis de IL-2 tenham sido encontrados elevados em indivíduos com COVID-19 quando comparados a controles, esses níveis não foram associados à gravidade da doença. Do mesmo modo, os níveis de IL-4 foram alterados em pacientes com COVID-19 leve, mas não em aqueles em quadros graves (Chang et al., 2022).

Por outro lado, os resultados deste estudo também indicam que indivíduos que evoluíram para óbito tinham concentrações de IL-12p70, IL-13 e IL-22 significativamente menores que aqueles que sobreviveram. Ao contrário desses resultados, Sánchez-Díez e colaboradores (2023) demonstraram que níveis aumentados de IL-6 (não significativo no presente estudo) e IL-13 foram associados a mortalidade induzida por COVID-19. Do mesmo modo, Eichhorn et al. (2023) demonstraram que altos níveis de de IL-13 foram associados a infecção por SARS-CoV-2; enquanto Keur et al. (2024) identificaram altos níveis dessa citocina em indivíduos que foram a óbito comparado com os sobreviventes. Quanto aos níveis de IL-

12p70, Sidhu et al. (2024) não encontraram diferenças significativas entre indivíduos sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19. Já Molina e colaboradores (2022) associaram os níveis aumentados desta citocina com a mortalidade da doença.

Vale ressaltar que diversos estudos trazem alterações nos níveis de IL-6, IL-10 e INF- γ em indivíduos com COVID-19, ou então associaram essas citocinas com a mortalidade e o curso da doença (Del Valle et al., 2020; Huang et al., 2020; Herr et al., 2021; Akinosoglou et al., 2022; Chang et al., 2022; Kalantar et al., 2023; Deus et al., 2024; Polese et al., 2024). No presente estudo, entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis dessas citocinas entre os grupos que evoluíram a óbito e os que sobreviveram. A heterogeneidade entre os achados da literatura, não apenas para essas citocinas, mas para todas as descritas no presente estudo, pode ser decorrente das distintas metodologias adotadas entre os estudos. Além disso, o estágio da doença, o estado clínico, comorbidades pré-existentes, fatores sociodemográficos e a capacidade imunológica individual pode resultar em diferentes perfis de ativação imune causado pelo SARS-CoV-2 e apresentados no quadro de COVID-19. Esses fatores, além de influenciar a evolução aguda da doença, podem também estar relacionados ao surgimento de impactos prolongados, que vêm sendo cada vez mais evidenciados na literatura científica.

Os resultados do acompanhamento a longo prazo indicam que diversos fatores clínicos e biomarcadores inflamatórios desempenharam um papel significativo no desempenho funcional e cognitivo dos indivíduos um ano após a infecção por SARS-CoV-2. Especificamente, os resultados mostram que os sintomas psiquiátricos foram influenciados pelo sexo, duração da internação hospitalar e níveis de IL-4. Em outras palavras, ser mulher, maior permanência no hospital e níveis mais altos de IL-4 previram sintomas psiquiátricos mais graves um ano depois da alta hospitalar devido à COVID-19. Em um estudo de coorte longitudinal, Saak et al. (2024) investigaram a relação entre disfunção olfatória persistente associada à COVID-19 e sintomas neuropsiquiátricos persistentes. Os resultados mostraram que os indivíduos apresentaram sintomas de ansiedade e depressão tanto na linha de base quanto no acompanhamento de um ano. As taxas de depressão passaram de 41% para 38%, enquanto as de ansiedade variaram de 29% para 27%, indicando pequenas mudanças entre os dois momentos avaliados (Saak et al. 2024). Nesse contexto, o sexo feminino tem sido associado, de forma independente, a uma maior prevalência de sintomas neuropsiquiátricos relacionados à COVID longa (Bai et al., 2022), o que explicaria seu papel como preditor dos sintomas psiquiátricos neste estudo. Esses achados podem estar vinculados a fatores hormonais sexuais e à maior produção de anticorpos IgG observada em mulheres na fase aguda da infecção (Zeng et al., 2020; Mohamed et al., 2021), resultando em estado hiperinflamatório (Bienvenu et al.,

2020) e persistente (Phetsouphanh et al., 2022). É bem descrito que a inflamação pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e/ou exacerbação dos sintomas neuropsiquiátricos. Corroborando com os resultados deste estudo, várias citocinas, como IL-1 α , IL-6 e TNF- α foram identificadas como preditoras para depressão (Gavril et al., 2024). Aqui, a associação entre níveis elevados de IL-4 e sintomas psiquiátricos mais graves um ano após a alta hospitalar sugere que a IL-4 exerce um papel relevante na manifestação desses sintomas após a infecção por SARS-CoV-2. Vale ressaltar que aqui a IL-4 também foi associada à mortalidade, o que é congruente com achados de Deus et al., (2024), ampliando a compreensão de seu impacto tanto na saúde mental pós-infecção, quanto na mortalidade.

Ao analisar as interações relacionadas ao desempenho cognitivo, os resultados deste estudo indicam que, quanto maior o número de anos de estudo, melhor foi o desempenho cognitivo um ano após alta hospitalar. Assim, a escolaridade destacou-se como a principal variável explicativa do desempenho cognitivo superior. Esses achados estão em consonância com literatura, que aponta anos de estudo como um determinante importante da cognição em adultos mais velhos (Fletcher et al., 2021). Outro estudo demonstra que o número de anos de educação concluídos está positivamente correlacionado com a função cognitiva ao longo da vida adulta, além de prever um menor risco de demência na terceira idade (Lövdén et al., 2020). Apesar disso, por outro lado, estudos indicam que a COVID longa frequentemente está associada a complicações na cognição (Crivelli et al., 2025; Hernández et al., 2024; Van de Veerdonk et al., 2024). Um estudo de coorte longitudinal mostrou que dificuldade em encontrar palavras e dificuldade em manter o foco foram os sintomas mais prevalentes na linha de base e no acompanhamento de um ano, com quase 2/3 dos participantes relatando dificuldade em encontrar palavras em cada ponto de tempo, e quase metade relatando dificuldade em manter o foco (Saak et al., 2024). Em parte, os mecanismos subjacentes a esses efeitos estão relacionados à magnitude da resposta inflamatória aguda ao SARS-CoV2.

Seguindo essa hipótese, os resultados deste estudo indicam que uma maior disfunção orgânica e níveis elevados de IL-22 foram negativamente associados ao desempenho cognitivo, enquanto a IL-10 demonstrou ser um preditor positivo. Além disso, a IL-6 foi um preditor negativo da memória de trabalho e o TNF- α apresentou uma associação negativa com o desempenho no teste de concentração de atenção. Similar a esses resultados, biomarcadores de lesão endotelial e inflamação coletados na admissão foram associados ao comprometimento cognitivo de longo prazo em indivíduos gravemente enfermos (Hughes et al., 2018). Da mesma forma, concentrações elevadas de IL-6 e IL-10 circulantes na alta hospitalar foram associados à disfunção cognitiva de longo prazo em sobreviventes de UTI (Maciel et al., 2019). Aqui, as

associações com direções às vezes opostas entre os níveis de citocinas e o desempenho cognitivo podem refletir limitações inerentes ao desenho deste estudo. As amostras de sangue foram coletadas apenas uma vez, no momento da admissão, restringindo a capacidade de capturar interações complexas que podem ocorrer entre citocinas à medida que a doença progride. Portanto, os resultados com direções divergentes podem ser explicados por interações temporais, bem como por atividades sinérgicas e, ocasionalmente, somativas entre as citocinas.

Em relação ao domínio de saúde geral, fatores como qualidade do sono, presença de dispneia e nível de atividade física foram positivamente influenciados pelo sexo, duração da internação hospitalar e biomarcadores, incluindo TNF- α e INF- γ . Esses achados sugerem que ser mulher, ter permanecido mais tempo no hospital e níveis aumentados de TNF- α e INF- γ está associado a pior saúde geral um ano após a alta. Estudos propõem que a má qualidade de vida está relacionada a diversas manifestações da COVID longa, especialmente em populações mais idosas. Um estudo mostrou que um fenótipo mais grave de sintomas persistentes foram associados ao maior impacto no estado geral de saúde e na capacidade de trabalho (Kisiel et al., 2023). Outro estudo revelou que um pior índice de saúde estava associado a um aumento de 3% a 20% nos sintomas cardiovasculares, gastrointestinais, neurológicos e psiquiátricos (Du et al., 2025). Diversos estudos confirmam uma maior proporção de sequelas pós-agudas da COVID-19 em mulheres em comparação aos homens (Schultheiß et al., 2022; Bai et al., 2022; Ganesh et al., 2022). Esses achados podem ser discutidos no contexto de repostas imunológicas específicas do sexo e auto-imunidade, com mulheres desenvolvendo respostas antivirais mais fortes (Schultheiß et al., 2022; Bai et al., 2022). Embora seja tentador presumir relações de causalidade, são necessários mais estudos para determinar como a saúde geral e outros desfechos funcionais estão de fato relacionados de forma causal.

Na questão da inflamação persistente, a tríade de citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α , coletada oito meses após a infecção, foi correlacionada a sequelas pós-agudas da COVID-19 (Schultheiß et al., 2022). Em outro estudo, indivíduos com sequelas pós-agudas frequentemente apresentaram níveis elevados de TNF- α e proteína 10 induzida por INF- γ , enquanto a IL-6 medida tardiamente (> 90 dias) foi associada a sintomas persistentes (Peluso et al., 2021). O TNF- α , em particular, desempenha um papel crucial na inflamação tecidual e na ativação endotelial, e sua atividade desregulada está na base de diversas doenças inflamatórias que afetam múltiplos sistemas orgânicos (Kalliolias e Ivashkiv, 2016). Curiosamente, ao contrário de outros estudos, Fleischer e colaboradores (2024) apontaram que os níveis de IL-1 β , IL-6, TNF α e cortisol não mostraram adequação como biomarcadores para identificar sintomas da COVID longa. Essas discrepâncias podem ser devido ao fato que doenças concomitantes e

comorbidades — não relatadas nos estudos — podem estar relacionadas a níveis mais altos desses marcadores inflamatórios. Em geral, esses achados sugerem que uma infecção aguda mais grave pode desencadear uma ativação imunológica persistente, contribuindo para a patogênese das sequelas pós-agudas da COVID-19 e sintomas clínicos prolongados. Entretanto, a contribuição específica de citocinas individuais para os sintomas da COVID longa precisa ser determinada, bem como os fatores que impulsionam a inflamação persistente.

Por fim, impacto autorrelatado da saúde na vida cotidiana foi influenciado pelo sexo, maior tempo de internação hospitalar e níveis elevados de IL-4, os quais apresentaram associações positivamente com a saúde física e mental. Esses resultados sugerem que ser mulher, maior duração da internação hospitalar e níveis elevados de IL-4 estão associados a uma pior percepção de saúde um ano após a alta. Por outro lado, o índice de comorbidade de Charlson foi negativamente associado a uma pior percepção de saúde. Dentre os pontos aqui já discutidos, destaca-se a duração da internação hospitalar com um forte preditor do desfecho funcionais a longo prazo. Estudos sobre reabilitação pós-COVID relatam que a hospitalização prolongada está associada a um maior risco de descondicionamento físico, impacto psicológico e sequelas persistentes (Godfrey et al., 2024; Del Corral et al., 2025). Aqui, a duração da internação hospitalar se mostrou um preditor significativo associada a três dos quatro domínios — psiquiátrico, saúde geral e percepção de saúde. A duração da internação pode funcionar como um marcador abrangente da gravidade da doença e das características basais dos indivíduos, como idade e comorbidades (Alimohamadi et al., 2022), oferecendo informações prognósticas valiosas sobre os desfechos de longo prazo, mais do que variáveis individuais isoladas. Esse fator é particularmente relevante para estabelecer prioridades em programas de reabilitação. Direcionar intervenções para aqueles com internações hospitalares prolongadas pode otimizar a alocação de recursos na área da saúde.

Com os achados aqui descritos, algumas implicações podem ser consideradas. Como relatado, o sexo feminino e internações hospitalares mais longas foram associados a piores resultados funcionais a longo prazo. Além disso, os resultados indicam que diferentes desfechos funcionais e cognitivos estão relacionados a uma ampla gama de biomarcadores, refletindo a complexidade da transição da fase aguda da COVID-19 para os desfechos funcionais de longo prazo. Entre as citocinas avaliadas, apenas quatro (Th2 – IL-4, IL-10 e IL-22; e Th1 – INF- γ e TNF- α) mostraram associação com esses desfechos. Entretanto, vale destacar que a limitação relacionada ao tempo de coleta do sangue pode ter prejudicado a detecção de algumas interações entre citocinas. Consequentemente, um dos biomarcadores identificados neste estudo como associado à COVID longa pode, potencialmente, desencadear

uma cascata de outras moléculas que contribuem para os desfechos observados. Além disso, os biomarcadores associados a resultados de longo prazo podem variar dependendo da influência da inflamação persistente nos sintomas prolongados. No entanto, os dados disponíveis não permitem uma análise temporal dos biomarcadores, o que seria essencial para uma compreensão mais aprofundada da patogênese da COVID longa. De forma semelhante, devido à natureza dos dados, não foi possível obter informações sobre o histórico de transtornos neuropsiquiátricos dos indivíduos. Essa limitação pode ter impacto na análise e deve ser levada em conta na interpretação dos resultados. Também não foi possível determinar se as respostas inflamatórias observadas são específicas da COVID-19 ou se estão relacionadas, de maneira mais geral, a indivíduos críticos ou a condições de saúde precárias. Apesar dessas limitações, os resultados deste estudo, em conjunto com dados da literatura, sugerem uma interação complexa entre citocinas individuais, características clínicas e desfechos de longo prazo, com a inflamação desempenhando um papel central na patogênese da COVID longa.

6 CONCLUSÃO

Identificar variáveis que preveem independentemente a morte por COVID-19 é de grande importância para o gerenciamento de pandemias. Neste estudo, análises de regressões logísticas para o desfecho revelaram que os seguintes parâmetros foram independentemente associados à mortalidade hospitalar: idade, índice de gravidade da doença, disfunção orgânica no momento da admissão e níveis plasmáticos elevados de IL-2, IL-4, IL-17A e IL-23. Esses achados sugerem que indivíduos idosos e aqueles com pior estado clínico possuem uma maior probabilidade de morte por COVID-19. Além disso, este estudo reforça que a hipercitocinemia é marcante em indivíduos com desfecho fatal e destaca citocinas com potencial relevância na estratificação de risco. Entretanto, é importante destacar que embora alguns dos resultados — particularmente demográficos e clínicos — reforcem dados de publicações anteriores, os resultados relacionados às citocinas não são unânimes com achados de outros estudos. A heterogeneidade entre esses achados pode ser decorrente do estágio da doença, estado clínico, comorbidades pré-existentes, fatores sociodemográficos e a capacidade imunológica individual que pode resultar em diferentes perfis de ativação imune causado pela COVID-19. São necessárias mais pesquisas para esclarecer essas influências potenciais, identificar biomarcadores específicos e direcionar terapias com imunomoduladores e antagonistas de citocinas, visando melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes com COVID-19.

Os achados de longo prazo sugerem uma interação significativa entre fatores imunológicos e características clínicas e/ou demográficas na determinação do desempenho funcional e aspectos relacionados à qualidade de vida, evidenciando o papel de múltiplos fatores no bem-estar a longo prazo pós infecção COVID-19. Especificamente, os resultados indicam que ser mulher e ter maior duração da internação hospitalar foram preditores significativos de pior desempenho funcional e cognitivo após um ano da alta. Em relação aos biomarcadores de inflamação, diferentes citocinas foram associadas a distintos domínios funcionais da COVID longa um ano após a alta hospitalar. Particularmente, IL-4, IL-10, IL-22, TNF- α e INF- γ foram os principais biomarcadores associados a piores desfechos funcionais e cognitivos. Juntos, esses achados reforçam que a inflamação desempenha um papel na COVID longa, tanto durante a fase aguda quanto no período de recuperação, ressaltando a importância de abordagens integradas e personalizadas no manejo desses pacientes a longo prazo. No entanto, mais estudos são necessários para determinar a contribuição específica de cada citocinas para os sintomas da COVID longa.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. [s.l: s.n.]. 2023.
- AKINOSOGLU, K. et al. Elements of Th1/Th2 response and disease severity in COVID-19 patients: A short report. **Journal of medical virology**, v. 94, n. 1, p. 404–406, 2022.
- ALIMOHAMADI, Yousef et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Multidisciplinary respiratory medicine** vol. 17,1 856. 9 Aug. 2022.
- AL-MTERIN, M. A.; ALSALMAN, A.; ELKORD, E. Inhibitory immune checkpoint receptors and ligands as prognostic biomarkers in COVID-19 patients. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 870283, 2022.
- AL-TAWFIQ, J. A.; MEMISH, Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: epidemiology and disease control measures. **Infection and drug resistance**, v. 7, p. 281–287, 2014.
- ALTMANN, D. M. et al. The immunology of long COVID. **Nature reviews. Immunology**, v. 23, n. 10, p. 618–634, 2023.
- ASHKAR, S. et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 287, n. 5454, p. 860–864, 2000.
- AVDEEV, S. N. et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. **Cytokine**, v. 146, n. 155627, p. 155627, 2021.
- BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 5, p. 936–942, 1982.
- BAI, F. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 28, n. 4, p. 611.e9-611.e16, 2022.
- BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.
- BIENVENU, L. A. et al. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 14, p. 2197–2206, 2020.
- BORISH, L. C.; STEINKE, J. W. 2. Cytokines and chemokines. **The journal of allergy and clinical immunology**, v. 111, n. 2 Suppl, p. S460-75, 2003.
- BRIAN, D. A.; BARIC, R. S. Coronavirus genome structure and replication. **Current topics in microbiology and immunology**, v. 287, p. 1–30, 2005.

- BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, 1989.
- CAPPANERA, S. et al. When does the cytokine storm begin in COVID-19 patients? A quick score to recognize it. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 2, p. 297, 2021.
- CARFÌ, A. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 2020.
- CHANG, Y.; BAI, M.; YOU, Q. Associations between serum interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-10) and disease severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **BioMed research international**, v. 2022, p. 2755246, 2022.
- CHARLES, J.; PLOPLIS, V. A. COVID-19 induces cytokine storm and dysfunctional hemostasis. **Current drug targets**, v. 23, n. 17, p. 1603–1610, 2022.
- CHEN, C. et al. **Global prevalence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) or long COVID: A meta-analysis and systematic review**. 2021a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.11.15.21266377>
- CHEN, Y. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing research reviews**, v. 65, n. 101205, p. 101205, 2021b.
- CHENCHULA, S. et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 6415, 2023.
- COPERCHINI, F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 53, p. 25–32, 2020.
- CREMONI, M. et al. Low baseline IFN- γ response could predict hospitalization in COVID-19 patients. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 953502, 2022.
- CRIVELLI, L. et al. Impact of COVID-19 on functional, cognitive, neuropsychiatric, and health-related outcomes in patients with dementia: A systematic review. **eNeurologicalSci**, v. 38, n. 100539, p. 100539, 2025.
- CRON, R. Q. Coronavirus is the trigger, but the immune response is deadly. **The Lancet. Rheumatology**, v. 2, n. 7, p. e370–e371, 2020.
- CRON, R. Q.; CHATHAM, W. W. The rheumatologist's role in COVID-19. **The journal of rheumatology**, v. 47, n. 5, p. 639–642, 2020.
- DEINHARDT-EMMER, S. et al. SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction. **Journal of virology**, v. 95, n. 10, 2021.
- DEL CORRAL, T. et al. Effect of respiratory rehabilitation on quality of life in individuals with post-COVID-19 symptoms: A randomised controlled trial. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 68, n. 1, p. 101920, 2025

- DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature medicine**, v. 26, n. 10, p. 1636–1643, 2020.
- DEUS, M. DE C. et al. Prospective variation of cytokine trends during COVID-19: A progressive approach from disease onset until outcome. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 19, p. 10578, 2024.
- DONLAN, A. N. et al. IL-13 is a driver of COVID-19 severity. **JCI insight**, v. 6, n. 15, 2021.
- DU, M. et al. Effects of sleep quality on the risk of various long COVID symptoms among older adults following infection: an observational study. **BMC geriatrics**, v. 25, n. 1, p. 20, 2025.
- EICHHORN, T. et al. Infection with SARS-CoV-2 is associated with elevated levels of IP-10, MCP-1, and IL-13 in sepsis patients. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 13, n. 6, 2023
- FAM, B. S. DE O. et al. SARS-CoV-2 strains and clinical profiles of COVID-19 patients in a Southern Brazil hospital. **Frontiers in immunology**, v. 15, p. 1444620, 2024.
- FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 1282, p. 1–23, 2015.
- FLETCHER, J. et al. The effects of education on cognition in older age: Evidence from genotyped Siblings. **Social science & medicine (1982)**, v. 280, n. 114044, p. 114044, 2021.
- GANESH, R. et al. The female-predominant persistent immune dysregulation of the post-COVID syndrome. **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 97, n. 3, p. 454–464, 2022
- GAO, Y.-D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428–455, 2021.
- GAVRIL, R. et al. Predictive value of inflammatory biomarkers in assessing major depression in adults. **Biomedicines**, v. 12, n. 11, p. 2501, 2024.
- GEBREMESKEL, G. G.; TADESSE, D. B.; HAILE, T. G. Mortality and morbidity in critically ill COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of infection and public health**, v. 17, n. 10, p. 102533, 2024.
- GIL-ETAYO, F. J. et al. T-helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 624483, 2021.
- GODFREY, B. et al. A personalised pacing and active rest rehabilitation programme for post-exertional symptom exacerbation and health status in long COVID (PACELOC): A prospective cohort study. **Journal of clinical medicine**, v. 14, n. 1, 2024.
- GOLDSMITH, C. S. et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. **Emerging infectious diseases**, v. 10, n. 2, p. 320–326, 2004.
- GRANT, R. A. et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. **Nature**, v. 590, n. 7847, p. 635–641, 2021.

- HAN, H. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 1123–1130, 2020
- HENDERSON, L. A. et al. On the alert for cytokine storm: **Immunopathology in COVID-19**. *Arthritis & rheumatology*, v. 72, n. 7, p. 1059–1063, 2020.
- HERMENS, J. M.; KESMIR, C. Role of T cells in severe COVID-19 disease, protection, and long term immunity. **Immunogenetics**, v. 75, n. 3, p. 295–307, 2023.
- HERNÁNDEZ, M. A. et al. Is FDG-PET metabolism associated with cognitive performance in long-Covid patients? **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, v. 20, n. S2, 2024.
- HERR, C. et al. Distinct patterns of blood cytokines beyond a cytokine storm predict mortality in COVID-19. **Journal of inflammation research**, v. 14, p. 4651–4667, 2021.
- HU, H. et al. Increased circulating cytokines have a role in COVID-19 severity and death with a more pronounced effect in males: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 802228, 2022.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.
- HUANG, Y. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: Looking for clarity in the haze of the pandemic. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, 2021.
- HUGHES, C. G. et al. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability. **Intensive care medicine**, v. 44, n. 3, p. 345–355, 2018.
- JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022.
- JERGOVIĆ, M. et al. T-cell cellular stress and reticulocyte signatures, but not loss of naïve T lymphocytes, characterize severe COVID-19 in older adults. **GeroScience**, v. 45, n. 3, p. 1713–1728, 2023.
- KAIVOLA, J.; NYMAN, T. A.; MATIKAINEN, S. Inflammasomes and SARS-CoV-2 infection. **Viruses**, v. 13, n. 12, p. 2513, 2021.
- KALANTAR, K. et al. Th-1, Th-2, Th-9, Th-17, Th-22 type cytokine concentrations of critical COVID-19 patients after treatment with Remdesivir. **Immunobiology**, v. 228, n. 3, p. 152378, 2023.
- KALLIOLIAS, G. D.; IVASHKIV, L. B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 1, p. 49–62, 2016.
- KARKI, R.; KANNEGANTI, T.-D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. **Journal of translational medicine**, v. 20, n. 1, p. 542, 2022.

- KEUR, N. et al. Delineating sex-specific circulating host response signatures associated with COVID-19 severity and mortality. **iScience**, v. 27, n. 11, p. 111150, 2024.
- KISIEL, M. A. et al. Clustering analysis identified three long COVID phenotypes and their association with general health status and working ability. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 11, p. 3617, 2023.
- KNOOPS, K. et al. SARS-Coronavirus replication is supported by a reticulovesicular network of modified endoplasmic reticulum. **PLoS biology**, v. 6, n. 9, p. e226, 2008.
- KOC, H. C. et al. Long COVID and its management. **International journal of biological sciences**, v. 18, n. 12, p. 4768–4780, 2022.
- LAVRENTIEVA, A. et al. An observational study on factors associated with ICU mortality in Covid-19 patients and critical review of the literature. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, p. 7804, 2023.
- LENIZ, J. et al. Association between demographic, clinical characteristics and severe complications by SARS-CoV-2 infection in a community-based healthcare network in Chile. **PLoS one**, v. 19, n. 12, p. e0314376, 2024.
- LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 2020.
- LI, G. et al. Mortality risk of COVID-19 in elderly males with comorbidities: a multi-country study. **Aging**, v. 13, n. 1, p. 27–60, 2020b.
- LI, Y. et al. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of global health**, v. 11, n. 10001, p. 10001, 2021a.
- LIAO, W.; LIN, J.-X.; LEONARD, W. J. IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. **Current opinion in immunology**, v. 23, n. 5, p. 598–604, 2011.
- LIEW, F. et al. Large-scale phenotyping of patients with long COVID post-hospitalization reveals mechanistic subtypes of disease. **Nature immunology**, v. 25, n. 4, p. 607–621, 2024.
- LIU, T. et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. **EMBO molecular medicine**, v. 12, n. 7, p. e12421, 2020.
- LÖVDÉN, M. et al. Education and cognitive functioning across the life span. **Psychological science in the public interest: a journal of the American Psychological Society**, v. 21, n. 1, p. 6–41, 2020.
- LOWHORN, R. J. et al. Comorbidities and their association with COVID-19 mortality in Mexico between January 2020 and August 2021. **PloS one**, v. 19, n. 4, p. e0296895, 2024.
- LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 2020.

LUCKHEERAM, R. V. et al. CD4⁺T cells: differentiation and functions. **Clinical & developmental immunology**, v. 2012, p. 925135, 2012.

MA, Y. et al. Long-term consequences of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. **International journal of environmental research and public health**, v. 20, n. 2, p. 1613, 2023.

MACIEL, A. B. S. et al. Inflammatory discoveries two years after acute severe COVID-19: a longitudinal biomarker profile assessment in long COVID individuals in the Brazilian Amazon. **Frontiers in immunology**, v. 15, 2024.

MACIEL, M. et al. Predicting long-term cognitive dysfunction in survivors of critical illness with plasma inflammatory markers: A retrospective cohort study. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 1, p. 763–767, 2019.

MAHLER, D. A.; WELLS, C. K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. **Chest**, v. 93, n. 3, p. 580–586, 1988.

MASLENNIKOV, R. et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). **European cytokine network**, v. 32, n. 1, p. 8–14, 2021.

MELO, A. K. G. et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 16, n. 6, p. e0253894, 2021

MICHELEN, M. et al. Characterising long COVID: a living systematic review. **BMJ global health**, v. 6, n. 9, p. e005427, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. **Ministério da Saúde**, 2025. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 09 mar. de 2025.

MOGA, E.; LYNTON-PONS, E.; DOMINGO, P. The robustness of cellular immunity determines the fate of SARS-CoV-2 infection. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 904686, 2022.

MOHAMED, M. S.; MOULIN, T. C.; SCHIÖTH, H. B. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. **Endocrine**, v. 71, n. 1, p. 3–8, 2021.

MOYO, E. et al. Risk factors and clinical presentations of long COVID in Africa: A scoping review. **Journal of infection and public health**, v. 16, n. 12, p. 1982–1988, 2023.

MULCHANDANI, R.; LYNGDOH, T.; KAKKAR, A. K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. **European journal of clinical investigation**, v. 51, n. 1, p. e13429, 2021.

NEUMAN, B. W. et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. **Journal of structural biology**, v. 174, n. 1, p. 11–22, 2011.

NICHOLSON, C. J. et al. Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. **EClinicalMedicine**, v. 33, n. 100765, p. 100765, 2021

NICHOLSON, LB. The immune system. **Essays Biochem.** v. 60, n. 3, p.275-301, 2016.

OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. Disponível em: <<https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>>. Acesso em: 15 jan. 2025.

OLBEI, M. et al. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 629193, 2021.

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 18, p. 1775–1776, 2020.

ORAN, D. P.; TOPOL, E. J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic : A systematic review: A systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 174, n. 5, p. 655–662, 2021.

ORELLANA, J. D. Y.; MARRERO, L.; HORTA, B. L. **Cadernos de saude publica**, v. 38, n. 7, p. e00041922, 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. **Organização Pan-Americana de Saúde**, 11 de março de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em: 14 dez. 2024

PALLADINI, M. et al. Circulating inflammatory markers predict depressive symptomatology in COVID-19 survivors. **Cytokine**, v. 186, n. 156839, p. 156839, 2025b.

PALLADINI, M. et al. Sex-specific inflammatory profiles affect neuropsychiatric issues in COVID-19 survivors. **Biomolecules**, v. 15, n. 4, p. 600, 2025a

PAPADOPOULOS, V.; LI, L.; SAMPLASKI, M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? **Andrology**, v. 9, n. 1, p. 65–72, 2021.

PARKIN, J.; COHEN, B. An overview of the immune system. **Lancet**, v. 357, n. 9270, p. 1777–1789, 2001.

PELUSO, M. J. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. **The journal of infectious diseases**, v. 224, n. 11, p. 1839–1848, 2021.

PHETSOUPHANH, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. **Nature immunology**, v. 23, n. 2, p. 210–216, 2022.

POLESE, B. et al. Circulating inflammatory cytokines predict severity disease in hospitalized COVID-19 patients: A prospective multicenter study of the European DRAGON consortium. **Journal of infection and public health**, v. 17, n. 12, p. 102589, 2024.

PORTELA, M. C. et al. COVID-19 inpatient mortality in Brazil from 2020 to 2022: a cross-sectional overview study based on secondary data. **International journal for equity in health**, v. 22, n. 1, p. 238, 2023.

RAMOS-GONZÁLEZ, R. et al. Cytokine expression and mortality risk among COVID-19 hospitalized patients over 60 years of age in a referral hospital in Cartagena, Colombia. **Heliyon**, v. 10, n. 7, p. e29028, 2024.

REY, A. Rey auditory verbal learning test (RAVLT). **L'Examen clinique en psychologie**. 1964.

REYES, L. F. et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in patients with severe COVID-19 registered in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO clinical characterisation protocol: a prospective, multinational, multicentre, observational study. **ERJ open research**, v. 8, n. 1, p. 00552–02021, 2022a.

REYES, L. F. et al. Clinical characteristics, systemic complications, and in-hospital outcomes for patients with COVID-19 in Latin America. LIVEN-Covid-19 study: A prospective, multicenter, multinational, cohort study. **PloS one**, v. 17, n. 3, p. e0265529, 2022b.

RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 2020.

RODRÍGUEZ, A. et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. **Critical care (London, England)**, v. 25, n. 1, p. 63, 2021.

ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, v. 109, n. 102433, p. 102433, 2020.

SAAK, T. M. et al. Depression, anxiety, and neuropsychiatric symptom burden in a longitudinal cohort with persistent psychophysical post-COVID olfactory dysfunction. **Brain sciences**, v. 14, n. 12, 2024.

SALJE, H. et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. **Science (New York, N.Y.)**, v. 369, n. 6500, p. 208–211, 2020.

SÁNCHEZ-DÍEZ, S. et al. Biomarker profiles associated with COVID-19 severity and mortality. **Current issues in molecular biology**, v. 45, n. 3, p. 1998–2012, 2023.

SARAVIA, J.; CHAPMAN, N. M.; CHI, H. Helper T cell differentiation. **Cellular & molecular immunology**, v. 16, n. 7, p. 634–643, 2019.

SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. **Virology journal**, v. 16, n. 1, p. 69, 2019.

SCHULTHEIß C. et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. **Cell reports. Medicine**, v. 3, n. 6, p. 100663, 2022.

- SIDHU, J. K. et al. Delayed mucosal anti-viral responses despite robust peripheral inflammation in fatal COVID-19. **The journal of infectious diseases**, v. 230, n. 1, p. e17–e29, 2023.
- SNIJDER, E. J. et al. A unifying structural and functional model of the coronavirus replication organelle: Tracking down RNA synthesis. **PLoS biology**, v. 18, n. 6, p. e3000715, 2020.
- SORIANO, J. B. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. **The Lancet infectious diseases**, v. 22, n. 4, p. e102–e107, 2022.
- STAVEM, K. et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. **Thorax**, v. 76, n. 4, p. 405–407, 2021.
- STERTZ, S. et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. **Virology**, v. 361, n. 2, p. 304–315, 2007.
- SU, S. et al. MERS in South Korea and China: a potential outbreak threat? **Lancet**, v. 385, n. 9985, p. 2349–2350, 2015.
- SU, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. **Cell**, v. 185, n. 5, p. 881–895.e20, 2022.
- SUBRAMANIAN, A. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. **Nature medicine**, v. 28, n. 8, p. 1706–1714, 2022.
- TAO, X. et al. Strength of TCR signal determines the costimulatory requirements for Th1 and Th2 CD4+ T cell differentiation. **The journal of immunology**, v. 159, n. 12, p. 5956–5963, 1997.
- TAZERJI, S. S. et al. Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. **Gene reports**, v. 26, n. 101505, p. 101505, 2022.
- TEIJARO, J. R. et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 10, p. 3799–3804, 2014.
- TENFORDE, M. W. et al. 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**, v. 69, n. 30, p. 993–998, 2020.
- V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature reviews. Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155–170, 2021.
- VAN DE VEERDONK, F. L.; NETEA, M. G. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 445, 2020.
- VANDERBEKE, L. et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 4117, 2021.

WANG, C. J.; TRUONG, A. K. COVID-19 infection on IL-23 inhibition. **Dermatologic therapy**, v. 33, n. 6, p. e13893, 2020.

WARE, J. E., Jr; KOSINSKI, M.; KELLER, S. D. A 12-item short-form health survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. **Medical care**, v. 34, n. 3, p. 220–233, 1996.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WOLFF, G. et al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. **Science (New York, N.Y.)**, v. 369, n. 6509, p. 1395–1398, 2020.

World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard. **World Health Organization**, 2025. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Acesso em: 09 mar. de 2025.

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 internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 2020.

YANG, J. et al. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review. **BMJ open**, v. 14, n. 1, p. e077886, 2024.

YATIM, K. M.; LAKKIS, F. G. A brief journey through the immune system. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 10, n. 7, p. 1274–1281, 2015.

YONG, S. J. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. **Reviews in medical virology**, v. 33, n. 2, p. e2424, 2023.

ZANZA, C. et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.

ZENG, F. et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 10, p. 2050–2054, 2020.

ZHANG, J.-J. et al. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 64, n. 1, p. 90–107, 2023.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020.

ZHU, J.; YAMANE, H.; PAUL, W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). **Annual review of immunology**, v. 28, p. 445–489, 2010.

ZHU, N. et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361–370, 1983.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido do hospital são José



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: Estudo prospectivo e multicêntrico dos fatores preditivos de mortalidade hospitalar e carga de doença da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).
Patrocinador: FAPESC-CNPq-MS (PPSUS 201302248)
Pesquisador: Dr Felipe Dal Pizzol
Telefone para contato 24 horas: (48)3431-1500

Introdução

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico observacional e sem intervenção medicamentosa porque você foi avaliado por um médico e teve o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) independente da causa desta doença, apresentou diagnóstico positivo para COVID-19 ou não apresenta nenhuma infecção atualmente.

O que é SARG?

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se caracteriza pela presença de sintomas gripais que evoluem com dispneia e insuficiência respiratória. A positividade destes pacientes para influenza ou outros vírus respiratórios variam conforme região analisada, mas normalmente se tem destaque para influenza A (H3N2 e H1N1), além de rinovírus e vírus sincicial respiratório. Recentemente o Sars-CoV-2 tem aumentado de forma importante a incidência de SRAG no Brasil e no mundo.

Objetivo deste Estudo

- Identificar os fatores preditivos independentes da mortalidade hospitalar e longo prazo e carga de doença por SRAG de diferentes etiologias.

Intervenções do estudo após o consentimento do participante/responsável legal para a participação na pesquisa.

- Coleta de 2 (inclusão no estudo e 3 dias após) amostras de sangue durante a internação hospitalar pelo enfermeiro assistente da unidade de internação.
- Coleta de 1 amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR) na inclusão no estudo para avaliar as alterações cerebrais.
- Coleta de 1 amostra de lavado bronco alveolar na inclusão no estudo para avaliar as alterações pulmonares.
- Coleta de dados demográficos e clínico através do prontuário eletrônico do paciente.
- Avaliação da qualidade de vida e cognição mensal aplicado por contato telefônico e através de questionários padronizados.
- Inventário do estado de ansiedade autoaplicável durante a internação.
- Consulta médica 6 e 12 meses após a alta hospitalar para avaliação da carga da doença com coleta de amostra de sangue, inventários de qualidade de vida, ansiedade e depressão, avaliação neuropsicológica, realização do teste de caminhada de 6 minutos e exames de imagem feitos com tomógrafo, pletismografia de corpo inteiro com difusão de CO e Ressonância Magnética de Crânio.

Quais são os riscos e desconfortos de participar deste estudo?

Este estudo foi especificamente desenhado tendo como foco a sua segurança, contudo, podem ocorrer ocasionalmente complicações relacionados a coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) e lavado bronco alveolar, como: sangramento local e infecção, porém, caso ocorra complicações decorrentes ao procedimento, o Protocolo de Atendimento existente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) correspondente aos riscos citados acima, serão seguidos e assistido pelo médico pesquisador principal.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O risco relacionado a coleta de amostra de sangue é considerado muito baixo, uma vez que é rotina a coleta de amostra de sangue pelo enfermeiro na unidade de internação. O participante pode sentir desconfortos durante as coletas de amostras.

O risco associado ao exame de imagem Ressonância Magnética de Crânio é considerado muito baixo, e será amenizado seguindo protocolo pré-estabelecido onde de forma preventiva será realizada uma entrevista com os participantes buscando informações relacionadas a presença de alergias.

Os riscos associados ao sigilo dos dados estão assegurados pela equipe de pesquisa que se compromete com confidencialidade destes junto ao comitê de ética em pesquisa.

Quais são os benefícios de participar deste estudo?

O benefício deste estudo será comprovado após a análise dos dados obtidos. No momento o(a) Sr(a) ou seu familiar/representado não terá/teve um benefício direto deste estudo.

Os pacientes serão compensados por danos relacionados ao estudo?

Será garantida aos pacientes a continuidade da assistência médica durante toda a sua internação independente da participação no estudo e evidentemente mantidos todos seus direitos. Será garantida assistência imediata e integral pelo tempo que for necessário aos pacientes no que se refere às complicações e danos decorrentes dos procedimentos da pesquisa.

Durante a participação, a equipe do estudo terá todo o cuidado para garantir que nenhum dano seja causado e que qualquer risco seja minimizado. Todos os profissionais que atuam neste estudo são treinados para garantir que todas as ações que podem prevenir qualquer problema sejam tomadas antes que isto possa gerar um desconforto no paciente.

Ao aceitar participar, teremos despesas?

Não haverá nenhum ganho ou prejuízo financeiro por participar deste estudo, e a participação no estudo não envolve nenhum custo para o paciente ou sua família, isto é, o participante da pesquisa e seu acompanhante não arcarão com nenhum custo referente a procedimentos e/ou exames do estudo.

Para se informar sobre seus direitos como participante desta pesquisa, você poderá entrar em contato com

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São José. Rua Coronel Pedro Benedit, 630 – Criciúma/SC, CEP: 88811-508, telefone (48) 3431-1719, de segunda a sexta-feira no horário de atendimento das 07:30h às 17:30h.
- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP): no endereço SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte, CEP: 70719-040, Brasília - DF, telefone (61) 3315-5878, de segunda a sexta-feira no horário de atendimento das 08:00h às 18:00h.



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O risco relacionado a coleta de amostra de sangue é considerado muito baixo, uma vez que é rotina a coleta de amostra de sangue pelo enfermeiro na unidade de internação. O participante pode sentir desconfortos durante as coletas de amostras.

O risco associado ao exame de imagem Ressonância Magnética de Crânio é considerado muito baixo, e será amenizado seguindo protocolo pré-estabelecido onde de forma preventiva será realizada uma entrevista com os participantes buscando informações relacionadas a presença de alergias.

Os riscos associados ao sigilo dos dados estão assegurados pela equipe de pesquisa que se compromete com confidencialidade destes junto ao comitê de ética em pesquisa.

Quais são os benefícios de participar deste estudo?

O benefício deste estudo será comprovado após a análise dos dados obtidos. No momento o(a) Sr(a) ou seu familiar/representado não terá/teve um benefício direto deste estudo.

Os pacientes serão compensados por danos relacionados ao estudo?

Será garantida aos pacientes a continuidade da assistência médica durante toda a sua internação independente da participação no estudo e evidentemente mantidos todos seus direitos. Será garantida assistência imediata e integral pelo tempo que for necessário aos pacientes no que se refere às complicações e danos decorrentes dos procedimentos da pesquisa.

Durante a participação, a equipe do estudo terá todo o cuidado para garantir que nenhum dano seja causado e que qualquer risco seja minimizado. Todos os profissionais que atuam neste estudo são treinados para garantir que todas as ações que podem prevenir qualquer problema sejam tomadas antes que isto possa gerar um desconforto no paciente.

Ao aceitar participar, teremos despesas?

Não haverá nenhum ganho ou prejuízo financeiro por participar deste estudo, e a participação no estudo não envolve nenhum custo para o paciente ou sua família, isto é, o participante da pesquisa e seu acompanhante não arcarão com nenhum custo referente a procedimentos e/ou exames do estudo.

Para se informar sobre seus direitos como participante desta pesquisa, você poderá entrar em contato com

- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital São José. Rua Coronel Pedro Benedit, 630 – Criciúma/SC, CEP: 88811-508, telefone (48)3431-1719, de segunda a sexta-feira no horário de atendimento das 07:30h às 17:30h.
- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP): no endereço SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte, CEP: 70719-040, Brasília - DF, telefone (61) 3315-5878, de segunda a sexta-feira no horário de atendimento das 08:00h às 18:00h

ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP hospital São José

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo e multicêntrico dos fatores preditivos de mortalidade hospitalar e carga de doença da Síndrome Respiratória Aguda Grave

Pesquisador: Felipe dal pizzol

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31384620.6.1001.5364

Instituição Proponente: SOCIEDADE LITERARIA E CARITATIVA SANTO AGOSTINHO

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.008.223

Apresentação do Projeto:

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se caracteriza pela presença de sintomas gripais que evoluem com dispnéia e insuficiência respiratória¹. A positividade destes pacientes para influenza ou outros vírus respiratórios é variável, com destaque para influenza A (H3N2 e H1N1), além de rinovírus e vírus sincicial respiratório². Recentemente o Sars-CoV-2 contribuiu de forma significativa para o aumento na incidência de SRAG no Brasil e no mundo^{3,4}. O boletim epidemiológico do Ministério da Saúde da COVID19⁵ aponta para um incremento significativo no número de hospitalizações por SRAG no país nas semanas epidemiológicas 11 (398%), 12 (895%), 13 (950%), e 14 (559%).⁵ A sinalização molecular da doença no momento da sua identificação será útil para o diagnóstico e prognóstico da infecção não apenas por Sars-CoV-2. No entanto, a expressão de genes em células imunes durante a infecção pelo vírus ainda não foi determinada, bem como o papel detalhado das citocinas na gravidade e na progressão da COVID-19 bem como de SRAG relacionada a outros agentes etiológicos. Portanto, a análise da resposta imune durante a ocorrência SRAG por diferentes causadores de SARG pode nos ajudar a entender a patogênese da doença e seu impacto em desfechos

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedit, 630

Bairro: Pio Correa

CEP: 88.811-508

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-1719

Fax: (48)3431-1612

E-mail: eticaepesquisa@fejose.com.br

Continuação do Parecer: 4.008.223

cl clinicamente relevantes como mortalidade e incapacidades a longo prazo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Identificar os fatores preditivos independentes da mortalidade hospitalar e longo prazo e carga de doença por SRAG de diferentes etiologias

Objetivo Secundário:

- Identificar fatores prognósticos associados à mortalidade hospitalar e em 1 ano em paciente internados por SRAG, portadores ou não de COVID-19

- Avaliar o nível de incapacidade pulmonar e neuropsiquiátrica de pacientes sobreviventes de SRAG um ano após a internação hospitalar,

portadores ou não de COVID-19

- Avaliar o DALY em pacientes sobrevenientes de SRAG, portadores ou não de COVID-19, baseando-se na mortalidade, e incapacidades pulmonar e

neuropsiquiátricas um ano após a alta hospitalar

- Identificar alvos imunológicos associados à mortalidade e incapacidade pulmonar e neuropsiquiátrica dos pacientes com SRAG com potencial para

intervenções terapêuticas.

- Desenvolvimento de um aplicativo para inclusão de pacientes com SRAG que contenha um modelo prognóstico de mortalidade da fase aguda, de

mortalidade da fase crônica, e de incapacidade crônica. Este aplicativo será disponibilizado para a rede SUS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos e Benefícios

O risco para esse estudo é considerado muito baixo, uma vez que é rotina a coleta de amostra de sangue e swab nasal pelo enfermeiro na unidade

de internação. O participante pode sentir desconfortos durante as coletas de amostras. Os riscos associados ao sigilo dos dados estão assegurados

pela equipe de pesquisa que se comprometem com confidencialidade destes junto ao comitê de ética em pesquisa.

Benefícios:

O benefício deste estudo será comprovado após a análise dos dados obtidos. No momento o(a) Sr

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedit, 630
Bairro: Pio Correa **CEP:** 88.811-508
UF: SC **Município:** CRICIUMA
Telefone: (48)3431-1719 **Fax:** (48)3431-1612 **E-mail:** eticaepesquisa@hsjose.com.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC



Continuação do Parecer: 4.008.223

(a) ou seu familiar/representado não terá/teve um benefício direto deste estudo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é importante, pois, irá auxiliar na capacidade preditiva dos modelos prognósticos, também irá ajudar na identificação dos marcadores imunológicos, que é um dos pontos de partida na busca de novos terapêuticos eficazes para reduzir a mortalidade e morbidade por SRAG de diferentes etiologias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão todos de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisa está de acordo com as resoluções, sendo assim o projeto está aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1548469.pdf	04/05/2020 15:28:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Dr_Felipe_Dal_pizzol.pdf	04/05/2020 15:15:16	felipe dal pizzol	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID19_PB.pdf	04/05/2020 15:13:26	felipe dal pizzol	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_ASS.pdf	04/05/2020 15:09:30	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	CARTA_DE_ACEITE.pdf	01/05/2020 20:05:24	felipe dal pizzol	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedetti, 630

Bairro: Pão Coroa

CEP: 88.811-508

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-1719

Fax: (48)3431-1612

E-mail: eticaepesquisa@hsjose.com.br

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC



Continuação do Protocolo: 4.028.223

CRICIUMA, 05 de Maio de 2020

Assinado por:
Ana Paula Ronzani Panatto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedit, 630
Bairro: Pio Correa CEP: 88.811-508
UF: SC Município: CRICIUMA
Telefone: (48)3431-1710 Fax: (48)3431-1612 E-mail: etica@hospitalsejose.com.br