

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

ANDRESSA DA SILVA DE SANTANA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM SARS-COV-2 NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: EXPLORANDO O POTENCIAL DOS
BIOMARCADORES METABÓLICOS**

CRICIÚMA, MAIO DE 2024

ANDRESSA DA SILVA DE SANTANA

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM SARS-COV-2 NA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: EXPLORANDO O POTENCIAL DOS
BIOMARCADORES METABÓLICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal-Pizzol

CRICIÚMA, MAIO DE 2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S232a Santana, Andressa da Silva de.

Avaliação prognóstica em pacientes com SARS-CoV-2 na unidade de terapia intensiva : explorando o potencial dos biomarcadores metabólicos / Andressa da Silva de Santana. - 2024.

75 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.

Orientação: Felipe Dal-Pizzol.

1. COVID-19 - Prognóstico. 2. SARS-CoV-2. 3. Biomarcadores metabólicos. 4. Hidrocortisona. I. Título.

CDD. 22. 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 N° 609 de 14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – N° 450

Com início às 14 (quatorze) horas do dia 21 (vinte e um) de junho de 2024 (dois mil e vinte e quatro), realizou-se, na Sala 208/Bloco R1, o seminário formal de apresentação dos resultados da Dissertação de Mestrado de **ANDRESSA DA SILVA DE SANTANA**, sob a orientação do Prof. Dr. Felipe Dal-Pizzol, intitulada **“AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA EM PACIENTES COM SARS-COV-2 NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: EXPLORANDO O POTENCIAL DOS BIOMARCADORES METABÓLICOS”**. A dissertação foi examinada por uma banca constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Fabricia Cardoso Petronilho (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada, Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada, e Prof. Dr. Thiago Lisboa (Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: **APROVADA**, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de **MESTRA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**. Os trabalhos foram concluídos às 16h (dezesseis) horas, dos quais eu, Henrique Manenti Felisberto, Secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Emilio Luiz Streck, Coordenador do Programa. Criciúma, 21 (vinte e um) de junho de 2024 (dois mil e vinte e quatro).

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS
Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

Henrique Manenti Felisberto
Secretário PPGCS
Henrique Manenti Felisberto
Secretário do PPGCS

FOLHA INFORMATIVA

Esta dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UNESC, no Centro de Pesquisa do Hospital São José, ambos localizados na cidade de Criciúma – Santa Catarina.

Dedico este trabalho à minha família e a todos os atingidos pela COVID-19.

"Há uma circulação comum, uma respiração comum. Todas as coisas estão relacionadas."

Hipócrates

AGRADECIMENTOS

A pandemia de COVID-19 nos desafiou de maneiras inimagináveis, mas também revelou o heroísmo latente em cada um de nós. Este trabalho é um tributo a todos os heróis anônimos, cujos nomes podem não estar nas manchetes, mas cujas ações deixam um impacto duradouro em muitas vidas. Agradeço aos meus colegas, profissionais da saúde, que em um ato de autossacrifício imenso estiveram na linha de frente durante a pandemia, cuidando e acolhendo pacientes vítimas dessa doença desconhecida, enfrentando os próprios medos e receios para que o melhor fosse dado a cada um, mesmo em momentos em que tudo parecia nos faltar. Também expresso minha profunda gratidão aos pesquisadores que dedicaram esforços incansáveis para compreender e combater este vírus. Vocês foram os construtores fundamentais de nossa defesa coletiva, e é graças a vocês que hoje podemos reconstruir nossas interações sociais, enxergar os rostos de nossos semelhantes e sentir o toque na pele daqueles que amamos. Às famílias e entes queridos que perderam alguém para a pandemia, expresso minha solidariedade e compaixão. Vocês, que enfrentaram a dor da perda em um momento de isolamento, são testemunhas da resiliência humana em sua forma mais pura. É por vocês que sigo estudando e trabalhando - para que cada vida perdida seja honrada. O meu compromisso, com vocês e com a ciência, é eterno.

Agradeço à minha família: a paciência infinita, a compreensão profunda e o amor incondicional que emanam de cada um de vocês são tesouros que guardo no meu coração. Agradeço por toda refeição preparada com amor, por todo abraço que transmitiu conforto nos dias difíceis, por toda palavra de incentivo que impulsionou meus passos em direção a realização de meus objetivos. Hoje, olho para trás e vejo dias repletos de sacrifício. Cada gesto, cada renúncia, cada esforço não passou despercebido. Foram noites sem dormir e dias de trabalho árduo para garantir que não me faltasse o essencial. Vocês renunciaram a desejos pessoais, muitas vezes silenciando suas próprias necessidades para atender às minhas. Cada passo dado e cada escolha feita carregou consigo o peso do compromisso e dedicação, e sou imensamente grata por isso.

Agradeço ao meu orientador, Felipe Dal Pizzol, por ser minha inspiração. Quando nos deparamos com alguém cujo coração pulsa em sintonia com a essência da ciência, é como ver uma chama brilhante em meio a escuridão. Isso vai além de um título acadêmico – é como testemunhar a própria ciência personificada no indivíduo e eu a vejo em você. Por favor, nunca deixe de fazer o que lhe traz alegria e o que eleva o seu espírito, é o melhor presente que você poderia dar a todos a sua volta. Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro concedido durante a realização deste trabalho. O suporte institucional foi fundamental para o desenvolvimento desta pesquisa.

Finalizando, gostaria de expressar minha reverência e gratidão a Deus, seja Ele quem for, a energia universal que permeia todas as coisas e guia nossos caminhos. Em cada amanhecer e pôr do Sol, reconheço Sua grandiosidade na criação que nos cerca, na harmonia da natureza e na complexidade maravilhosa da existência.

RESUMO

Introdução: O excesso de peso e a obesidade estão associados a desfechos clínicos desfavoráveis na doença do coronavírus (COVID-19). No entanto, a relação entre adipocinas e biomarcadores endócrinos e os desfechos de pacientes hospitalizados com COVID-19 não está clara.

Objetivos: Investigar a relação entre biomarcadores metabólicos e desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19 para estabelecer *clusters* prognósticos com base em parâmetros clínicos e laboratoriais.

Métodos: Esse é um estudo prospectivo que incluiu 213 pacientes com COVID-19 internados na unidade de terapia intensiva, foram medidas as concentrações de cortisol, peptídeo C, peptídeo semelhante ao glucagon-1, insulina, peptídeo YY, grelina, leptina e resistina. Suas contribuições para a formação de *clusters* de pacientes, gravidade da doença e previsão de mortalidade intra-hospitalar foram analisadas.

Resultados: As concentrações de cortisol, resistina, leptina, insulina e grelina diferiram significativamente entre os grupos de gravidade, conforme definido pela escala de gravidade da Organização Mundial da Saúde. Além disso, níveis mais baixos de grelina e níveis mais altos de cortisol foram associados à mortalidade. A adição de biomarcadores aos preditores clínicos de mortalidade melhorou significativamente a precisão do prognóstico. A fenotipagem de pacientes com base nos níveis de biomarcadores plasmáticos resultou em dois fenótipos diferentes associados à gravidade da doença, mas não à mortalidade.

Conclusão: Como único biomarcador, apenas o cortisol esteve independentemente associado à mortalidade; no entanto, os biomarcadores metabólicos podem aprimorar a previsão de mortalidade quando adicionados aos parâmetros clínicos. Os fenótipos de biomarcadores metabólicos foram distribuídos de maneira diferente de acordo com a gravidade da COVID-19, mas não foram associados à mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19, cortisol, fenotipagem, metabolismo

ABSTRACT

Background: Overweight and obesity are associated with poor clinical outcomes in coronavirus disease (COVID-19). However, the relationship between adipokines and endocrine biomarkers and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 is unclear.

Objectives: Investigate the relationship between metabolic biomarkers and outcomes in hospitalized patients with COVID-19 to establish prognostic clusters based on clinical and laboratory parameters.

Methods: In a prospective study that included 213 patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit, the levels of cortisol, C-peptide, glucagon-like peptide-1, insulin, peptide YY, ghrelin, leptin, and resistin were measured. Their contributions to patient clustering, disease severity, and predicting in-hospital mortality were analyzed.

Results: Cortisol, resistin, leptin, insulin, and ghrelin levels significantly differed between severity groups, as defined by the World Health Organization severity scale. Additionally, lower ghrelin and higher cortisol levels were associated with mortality. Adding biomarkers to the clinical predictors of mortality significantly improved prognostication accuracy. Phenotyping of patients based on plasma biomarker levels yielded two different phenotypes that were associated with disease severity, but not mortality.

Conclusion: As a single biomarker, only cortisol was independently associated with mortality; however, metabolic biomarkers could improve mortality prediction when added to clinical parameters. Metabolic biomarker phenotypes were differently distributed according to COVID-19 severity but were not associated with mortality.

Keywords: COVID-19, cortisol, phenotyping, metabolism

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Transmissão zoonótica da COVID-19.....	12.
Figura 2: Estrutura do Coronavírus Humano.....	13.
Figura 3: Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira	14.
Figura 4: Ativação da resposta inflamatória pelo SARS-CoV-2.	16.
Figura 5: Lesão alveolar na COVID-19	18.
Figura 6: Diferenças entre o tecido adiposo funcional e hipertrófico	22.
Figura 7: Níveis plasmáticos mais elevados de cortisol e resistina em pacientes sob VM	41.
Figura 8: Níveis mais altos de grelina e insulina em pacientes hospitalizados.....	41.
Figura 9: Níveis mais altos de leptina em pacientes categoria 5 pela classificação da OMS	42.
Figura 10: Níveis mais baixos de grelina e níveis mais altos de cortisol correlacionados com mortalidade.....	42.
Figura 11: A adição do BM aos preditores clínicos principais melhorou significativamente a AUROC	43.
Figura 12: Formação dos Clusters.....	44.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Característica da amostra e comparação entre pacientes sobreviventes e óbitos.....	39.
Tabela 2: Características dos BM nos clusters.....	45.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	do inglês: Adrenocorticotropic Hormone
ANGPTL2	do inglês: Angiopoietin-Related Protein-2
AUC	do inglês: Area Under Curve
BM	Biomarcadores Metabólicos
CCI	do inglês: Charlson Comorbidity Index
COVID-19	do inglês: Coronavirus Disease 2019
DAMPs	do inglês: Damage-Associated Molecular Pattern
DCT	Domínio C-Terminal
DCV	Doença Cardiovascular
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus do tipo 2
DNT	Domínio N-Terminal
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
GLP-1	do inglês: Glucagon-Like Peptide 1
GM-CSF	do inglês: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCoV	do inglês: Human Coronavirus
HHA	Hipotálamo Hipófise Adrenal
HLC	Hormônio Liberador de Corticotropina
IC	Intervalo de Confiança
ICAM-1	do inglês: Intercelular Adhesion Molecule-1
IFNs	Interferons
IGF-1	do inglês: Insulin-like Growth Factor
IL	Interleucina
IMC	índice de Massa Corporal
INSR	do inglês: Insulin Receptor
IRFs	do inglês: Interferon Regulatory Factors
JAK/STAT	Janus Kinase/Signal Transducer Activator of Transcription

JAK1	do inglês: Janus Kinase 1
LDL	do inglês: Low Density Lipoprotein
MCP-1	do inglês: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MERS-CoV	do inglês: Middle East Respiratory Syndrome
MIF	do inglês: Macrophage Migration Inhibitory Factor
MIP	do inglês: Macrophage Inflammatory Protein
NETs	do inglês: Neutrophil Extracellular Traps
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NGAL	do inglês: Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
NK	do inglês: Natural Killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PAI-1	Proteína Ativadora de Plasminogênio 1
PAMPs	do inglês: Pathogen-Associated Molecular Pattern
PCR	Proteína C Reativa
PRRs	do inglês: Pattern Recognition Receptors
PYY	Peptídeo YY
RBD	do inglês: Receptor-Binding Domain
RBP4	do inglês: Retinol-Binding Protein-4
RGC	Receptor de Glicocorticoides
RLRs	do inglês: RIG-I Like Receptors
RMR	Receptor de Mineralocorticoides
RNA	do inglês: Ribonucleic Acid
ROC	do inglês: Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	do inglês: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAPS-3	do inglês: Simplified Acute Physiology Score 3
SARS-CoV	do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	do inglês: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SFRP5	do inglês: Secreted Frizzled-Related Protein-5
SOFA	do inglês: Sequential Organ Failure Assessment
TAB	Tecido Adiposo Branco
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCt	Tomografia Computadorizada de tórax
TLRs	do inglês: Toll Like Receptors
TMPRSS-2	do inglês: Transmembrane Protease Serine 2
TMPRSS-4	do inglês: Transmembrane Protease Serine 4
TNF- α	do inglês: Tumor Necrosis Factor Alpha
TYK2	do inglês: Tyrosine Kinase 2
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCAM-1	do inglês: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLDL	do inglês: Very Low-Density Lipoprotein
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Não Invasiva
ZAG	do inglês: Zinco-Alpha 2-Glycoprotein

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1 COVID-19: UMA PERSPECTIVA SOBRE A PANDEMIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS GLOBAIS.....	8
1.2 SARS-COV-2: VIROLOGIA BÁSICA.....	11
1.3 O IMPACTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E DA DISFUNÇÃO IMUNOLÓGICA NA COVID-19.....	14
1.4 ADIPOCINAS: FUNÇÃO NA MANUTENÇÃO E NA AMPLIFICAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	20
1.5 METAINFLAMAÇÃO: O PAPEL DA INSULINA E DOS PEPTÍDEOS GASTROINTESTINAIS	24
1.5.1 Insulina.....	24
1.6 JUTIFICATIVA.....	30
2 OBJETIVOS	32
2.1 OBJETIVO GERAL.....	32
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3.1 TIPO DE ESTUDO	32
3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	32
3.3 PERÍODO DE INCLUSÃO.....	33
3.4 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES ADMITIDOS NA UTI.....	34
3.5 COLETA DE DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA, EXAMES DE IMAGEM E DADOS LABORATORIAIS	34
3.6 AMOSTRAS BIOLÓGICAS	34
3.6.1 Dosagem dos biomarcadores metabólicos.....	34
3.7 DEFINIÇÕES	35
3.7.1 Biomarcadores metabólicos	35
3.7.2 Extensão da pneumonia por COVID-19 na tomografia de tórax.....	36
3.7.3 Gravidade da doença na admissão na UTI	36
3.7.4 Grau de disfunções orgânicas na admissão na UTI	36
3.7.5 Comorbidades	36
3.7.6 Avaliação do grau de sobrepeso e obesidade.....	36
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4 RESULTADOS	38
4.7 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	38
4.8 BIOMARCADORES METABÓLICOS E A GRAVIDADE DA COVID-19	39

4.9	A INCLUSÃO DE BIOMARCADORES METABÓLICOS A PARÂMETROS CLÍNICOS MELHOROU A PREVISÃO DE MORTALIDADE NA COVID-19	42
4.10	FENOTIPAGEM DOS PACIENTES COM COVID-19 BASEADA NOS BIOMARCADORES METABÓLICOS.....	43
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
	APÊNDICE B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	68

1. INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19: UMA PERSPECTIVA SOBRE A PANDEMIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS GLOBAIS

Já não se escutava mais o riso das crianças ecoando nas saídas das escolas, e até mesmo o ladrar dos poucos cães que restaram nas ruas parecia mais suave. O som dos motores dos automóveis reverberava distante e solitário, rompendo o silêncio devastador que envolveu o mundo. Sete bilhões de pessoas silenciadas por um vírus, milhões de vozes extintas para sempre. Não é a primeira vez que uma pandemia desafia a humanidade, e certamente não será a última. A COVID-19 (do inglês: *Coronavirus Disease 2019*) foi modesta em sua origem, mas cresceu onipotente: emergiu de um pequeno mercado de frutos do mar em Wuhan, na China - apenas quatro casos de uma pneumonia atípica em dezembro de 2019 que se transformaram em uma pandemia, reconhecida pela OMS (Organização Mundial de Saúde), em março de 2020 (Zhou et al., 2020).

Mais uma assustadora pandemia: da peste negra à cólera, da gripe espanhola ao H1N1. Cada um desses eventos exerceu pressão para identificarmos de forma urgente novos modos de pesquisa, novas metodologias, novas terapêuticas, novas formas de viver, substituindo métodos que falharam no passado (Glatter e Finkelman, 2021; Morobia, A., 2020). Mas qual a principal diferença entre a pandemia de COVID-19 e as anteriores? A globalização, a mudança no estilo de vida e as melhorias sociais e econômicas aceleraram a circulação de novos agentes microbianos, fazendo com que a COVID-19 atingisse proporções estratosféricas, registrando 772 milhões de casos confirmados e aproximadamente 7 milhões de mortes em pouco mais de 3 anos (Akin e Gözel, 2020; WHO, 2023). No Brasil, enfrentamos cerca de 38 milhões de casos e aproximadamente 708 mil óbitos confirmados (Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023).

Aparentemente, os mesmos fatores que contribuíram para ampla propagação da COVID-19 também foram os fatores responsáveis pela redução do ônus por ela causado: a globalização e as melhorias sociais e econômicas foram responsáveis pela disseminação rápida de informações – desde a identificação e agrupamento de casos até a definição de estratégias de contenção da doença, bem como pesquisa por

tratamentos e divulgação ágil das melhores evidências científicas disponíveis (Akin e Gözel, 2020). Em decorrência dessas ações coordenadas, vacinas foram desenvolvidas e distribuídas em tempo recorde, com um total de 13 bilhões de doses administradas no mundo até novembro de 2023 (WHO, 2023). Em maio de 2023, a OMS finalmente declarou o término da COVID-19 como uma emergência de saúde global, desencadeando uma reflexão profunda sobre a eficácia dos sistemas de saúde, a relevância da preparação para pandemias e a crítica importância do investimento em ciência durante crises sanitárias (WHO, 2023).

O surto de COVID-19 suscitou uma série de questionamentos, especialmente em relação à sua transmissão, fisiopatologia, gravidade da doença, fatores de risco para infecção e diferenças existentes entre o SARS-CoV-2 (do inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) e outros coronavírus. Inicialmente, as informações disponíveis baseavam-se em estudos realizados com outros coronavírus causadores de síndrome respiratória e vírus influenza A (cepas H1N1 e H3N2). A análise comparativa com a COVID-19 proporcionou informações preliminares sobre a fisiopatologia da doença, possíveis formas de tratamento e estratégias de contenção da pandemia. Esses dados foram fundamentais para o manejo dos pacientes nas fases iniciais da pandemia, mesmo diante da ausência de informações precisas e definitivas sobre o SARS-CoV-2 naquele momento (Abdelrahman et al., 2021).

O SARS-CoV-2 não foi o primeiro coronavírus a causar uma crise sanitária. Os HCoV (do inglês: *Human Coronavirus*) foram identificados na década de 1960 e, até o momento, sete cepas foram reconhecidas como capazes de infectar seres humanos (Umakanthan et al., 2020). Destas, duas foram associadas a grandes epidemias recentes: o SARS-CoV (do inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), responsável pela epidemia de síndrome respiratória aguda grave na China entre 2002 e 2003, e o MERS-CoV (do inglês: *Middle East Respiratory Syndrome*), causador da síndrome respiratória no Oriente Médio em 2012 (Chams et al., 2020; Sharma et al., 2021).

Os coronavírus geralmente são encontrados em reservatórios animais e os surtos ocorrem quando esses vírus ultrapassam a barreira das espécies e infectam seres humanos, por meio de transmissão zoonótica (Rahman et al., 2021). Em aspectos gerais, os sintomas causados pelo SARS-CoV-2 são semelhantes aos do MERS e da SARS, incluindo manifestações como tosse, febre e dispnéia. No entanto, a COVID-19 demonstrou ser significativamente mais contagiosa em termos de

transmissão humano-humano. Isso pode ser explicado pelo fato de os pacientes com COVID-19 possuírem uma carga viral mais elevada no nariz e na garganta antes do desenvolvimento de sintomas, tornando mais desafiador o isolamento e controle da propagação viral. O período de incubação da COVID-19 pode estender-se a duas semanas, com uma mediana de cinco dias e, durante esse período, o vírus pode ser transmitido a outras pessoas (Atzrodt et al., 2020; Ciotti et al., 2020).

O espectro clínico da COVID-19 varia desde formas assintomáticas ou oligossintomáticas até uma doença grave, caracterizada por insuficiência respiratória aguda, choque séptico e disfunções orgânicas progressivas. Estima-se que entre 18% e 33% dos pacientes infectados permanecerão assintomáticos. Diante do quadro sintomático, espera-se que a maioria dos pacientes apresentem sintomas como febre, tosse e dispneia. Outros sintomas relacionados são: dor de garganta, anosmia, disgeusia, anorexia, náuseas, mal-estar geral, mialgia e diarreia (Mizumoto et al., 2020; Nishiura et al., 2020; Stokes et al., 2020). Quanto às anormalidades laboratoriais, os resultados mais comuns incluem linfopenia, níveis elevados de PCR (Proteína C Reativa), alteração de enzimas cardíacas, alteração de transaminases e aumento de D-dímero (Zhu et al., 2020).

Ao longo da pandemia de COVID-19, diversos fatores de risco foram identificados como desencadeadores de aumento da morbidade e mortalidade da doença em adultos. Esses fatores incluem idade avançada, sexo masculino e comorbidades, tais como doenças cardiovasculares (DCV), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Além disso, alterações laboratoriais associadas à hiperinflamação, como aumento de citocinas e marcadores inflamatórios, têm sido consistentemente ligadas a desfechos mais desfavoráveis em pacientes com COVID-19 (Fadl et al., 2021; Khwatenge et al., 2021; Stefan et al., 2021; Zhang et al., 2022; Zsichla et al., 2023).

De fato, a COVID-19 causou inúmeras transformações nos âmbitos social, econômico, nos sistemas de saúde e na prática científica. Apesar de parecer estar no passado, as consequências da COVID-19 persistem de maneira marcante: estima-se que aproximadamente 65 milhões de pessoas possam estar enfrentando uma condição chamada COVID-19 prolongada, uma forma crônica da doença ainda bastante subdiagnosticada, cujas opções diagnósticas e terapêuticas disponíveis atualmente são insuficientes, apesar de estudos e pesquisas incessantes,

evidenciando a necessidade de um esforço contínuo da comunidade científica para um entendimento completo dessa doença (Davis et al., 2023).

1.2 SARS-COV-2: VIROLOGIA BÁSICA

Os coronavírus constituem uma extensa família de vírus que circula tanto entre seres humanos quanto em diversas espécies animais, incluindo morcegos e gatos (Figura 1). A maioria dos indivíduos já experimentou infecção por esses vírus em algum estágio de sua vida. Nas populações humanas, os coronavírus comuns tendem a provocar infecções brandas no trato respiratório superior, manifestando-se, em grande parte, como resfriados comuns (Rahman et al., 2021). São vírus RNA (do inglês: *Ribonucleic acid*) de fita simples e pertencem à subfamília *Coronavirinae* da família *Coronaviridae*, na ordem dos *Nidovirales*. Eles se subdividem em quatro gêneros: alfa (α)-coronavírus, beta (β)-coronavírus, delta (γ)-coronavírus e gama (δ)-coronavírus. A cepa SARS-CoV-2 é classificada como β -coronavírus (Kumar e Al Khodor, 2020; Rahman et al., 2021; Sharma et al., 2021; Ye et al., 2020).

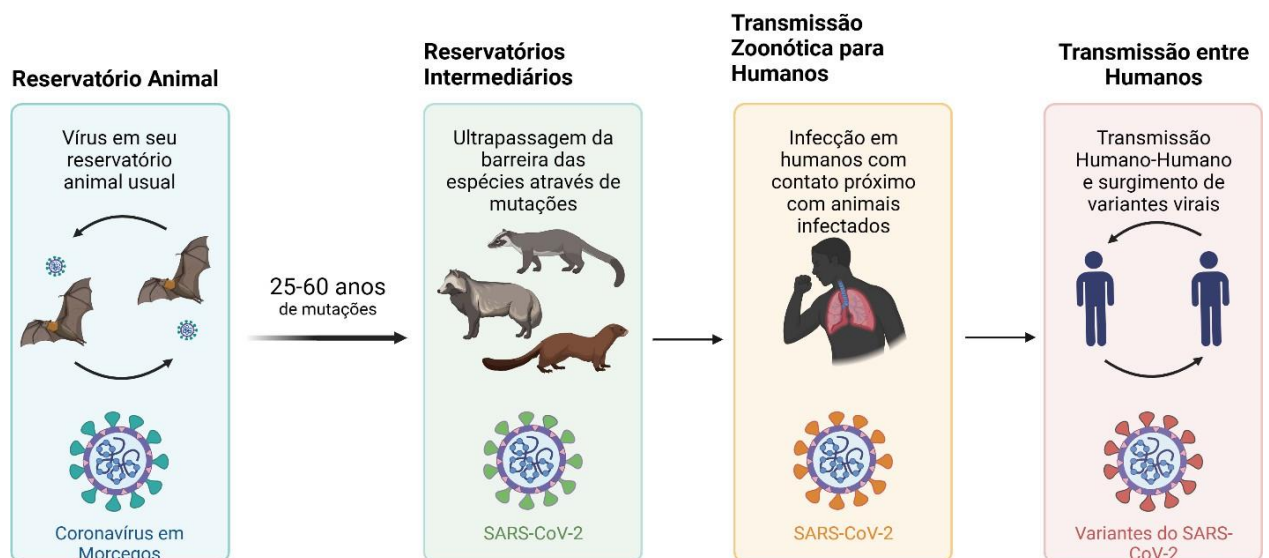


Figura 1: Transmissão zoonótica da COVID-19. Os coronavírus são frequentemente encontrados em reservatórios animais. Após anos de mutações, ultrapassam a barreira das espécies, infectando animais vulneráveis e seres humanos com contacto próximo a eles. Após, surge a transmissão humano-humano e o surgimento de variantes virais. Fonte: Adaptado Sharma et al., 2021.

Os β -coronavírus apresentam quatro proteínas estruturais essenciais: a proteína Spike (S), a proteína de Membrana (M), a proteína de Nucleocapsídeo (N) e a proteína de Envelope (E). O genoma viral é envolto por um nucleocapsídeo (proteína N) e contém aproximadamente 26.000 a 32.000 bases nitrogenadas, tornando os

coronavírus os maiores vírus de RNA conhecidos. As proteínas S, E e M constituem conjuntamente o envelope viral, sendo a proteína S responsável pela ligação viral ao receptor da membrana celular e pela entrada do vírus na célula hospedeira (Kumar e Al Khodor, 2020; Rahman et al., 2021). Os coronavírus ganham seu nome por causa da aparência coroada de sua proteína S quando vista à microscopia eletrônica. A proteína S tem forma semelhante a um cilindro e é bastante glicosilada, desempenhando papéis importantes na codificação, com funções de conexão com o receptor e fusão, sendo alvo principal de anticorpos neutralizantes do hospedeiro devido a suas características (Rahman et al., 2021).

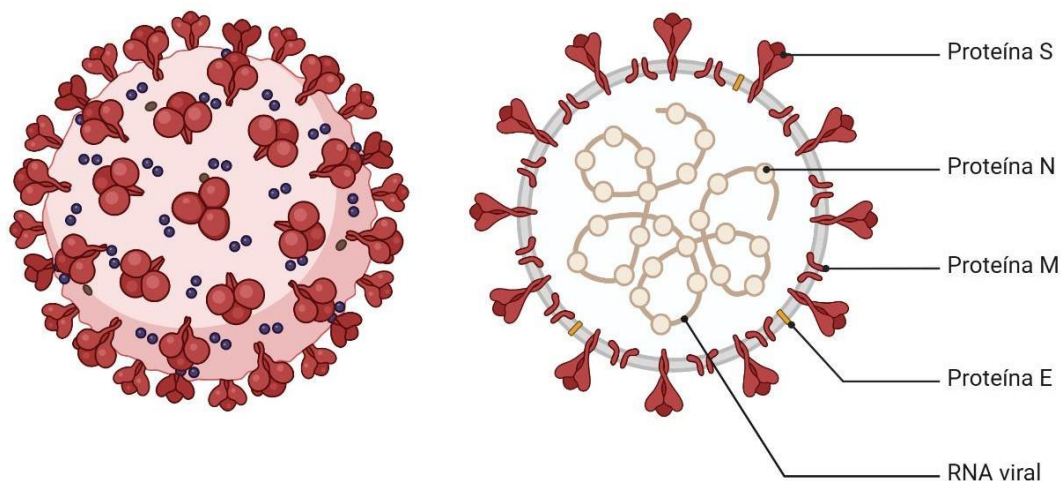


Figura 2: Estrutura do Coronavírus Humano. Fonte: Adaptado Gusev et al., 2022.

Os coronavírus invadem as células hospedeiras e completam seu ciclo de vida através de cinco etapas principais: a fixação, a penetração, a biossíntese, a maturação e a liberação. A fixação consiste na capacidade de o vírus ligar-se aos receptores das células do hospedeiro; a penetração é a entrada na célula hospedeira por meio de endocitose ou fusão de membrana; a biossíntese corresponde a liberação de conteúdo viral dentro da célula hospedeira e a entrada de RNA viral no núcleo para replicação, sendo utilizado para produzir proteínas virais, a partir das quais novas partículas virais são formadas e liberadas para o meio extracelular, tornando-se capazes de invadir outras células do hospedeiro (liberação) e continuar o ciclo (Yuki et al., 2020)

Como dito anteriormente, o SARS-CoV-2 se fixa e penetra a célula hospedeira através da proteína S. A proteína S possui duas subunidades funcionais: a S1 que é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira e a S2 que é responsável

pela fusão das membranas viral e celular. Na estrutura da proteína S, as partes N e C-terminais da dobra S1 são dois domínios independentes conhecidos como domínio N-terminal (DNT) e domínio C-terminal (DCT). Dependendo do tipo de vírus, tanto o DNT quanto o DCT podem atuar como RBD (do inglês: *receptor-binding domain*). A proteína S inicia a infecção ao ligar-se primeiro ao receptor do hospedeiro por meio do RBD na subunidade S1, resultando na fusão genômica viral. A segunda etapa, mediada por S2, facilita a fusão das membranas do vírus e da célula hospedeira, envolvendo sequências de aminoácidos necessárias para a continuidade da infiltração (Rahman et al., 2021). Para se fundir com as células, a proteína S precisa ser clivada por proteases, presentes na própria célula hospedeira. A disponibilidade dessas enzimas nas células afeta como o vírus entra nelas, seja diretamente pela membrana plasmática ou por meio de endocitose. As proteínas dos coronavírus podem ser clivadas por uma ou várias proteases do hospedeiro, incluindo tripsina, catepsinas, TMPRSS-2 (do inglês: *transmembrane protease serine 2*), TMPRSS-4 (do inglês: *transmembrane protease serine 4*) ou HAT (do inglês: *human airway trypsin-like protease*). Em seres humanos, essa clivagem é mediada comumente pela furina, uma enzima pertencente à família de convertases pró-proteínas tipo subtilisina, ou pela TMPRSS-2, presentes em grandes quantidades nos pulmões. O sítio de clivagem S1/S2 é o alvo da furina durante a infecção. O RBD da subunidade S1 entra em contato com o receptor da ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2), após passar pelas mudanças causadas pela clivagem pelo TMPRSS-2 (Figura 3). Nos seres humanos, o receptor da ECA2 foi estabelecido como o receptor funcional para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, proporcionando o início da replicação viral e invasão de tecidos (Hu et al., 2021; Rahman et al., 2021; Umakanthan et al., 2020; Yuki et al., 2020).

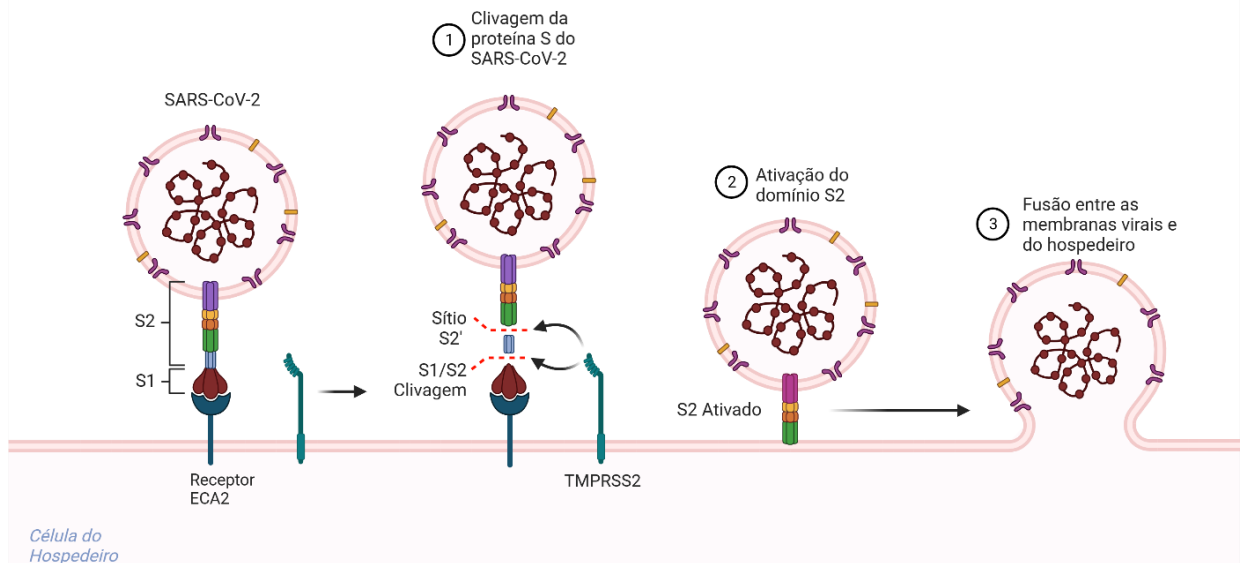


Figura 3: Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira através do receptor ECA2. A ativação do receptor da proteína S do SARS-CoV-2 envolve diversas etapas. As proteínas convertases, como a furina, desempenham seu papel após a ligação do vírus ao ECA2. A presença de um sítio de clivagem da furina no domínio S1/S2 no SARS-CoV-2 provavelmente reduz a dependência das proteases das células-alvo. As proteases da superfície celular, como a TMPRSS-2, catalisam a clivagem de S1 e sua subsequente separação do domínio S2. Posteriormente, as proteases lisossomais ácidas entram em ação após a endocitose viral, atuando no caminho lisossomal de transformação do vírus em endossomos.

Devido à complexidade dos processos in vivo e à infecção de diversos tipos celulares pelo SARS-CoV-2, outras proteases do hospedeiro podem potencialmente participar de clivagens semelhantes na proteína S do SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado Gusev et al., 2022.

Os receptores ECA2 estão presentes em diversos tecidos humanos, como pulmão, coração, intestino, rins e bexiga (Umakanthan et al., 2020). São ricamente expressos nas células endoteliais do pulmão, onde a replicação viral ocorre de maneira importante na fase inicial da COVID-19 nos seres humanos. Com isso, após a clivagem da proteína S e a penetração do vírus na célula hospedeira, a replicação viral ocorre – principalmente nos pneumócitos do tipo II – levando a destruição contínua da parede alveolar, tanto por dano direto quanto pela reação inflamatória subjacente (Gusev et al., 2022; Shi et al., 2022; Yuki et al., 2020).

1.3 O IMPACTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E DA DISFUNÇÃO IMUNOLÓGICA NA COVID-19

Após entrar na célula hospedeira, o vírus libera seu genoma de RNA dentro do núcleo celular e a replicação viral se inicia no trato respiratório inferior, resultando em viremia. Essa condição pode ser facilmente curada porque normalmente os pacientes são assintomáticos nessa fase. Nesta etapa, as células dendríticas, macrófagos e

células epiteliais respiratórias secretam localmente citocinas e quimiocinas para gerar uma resposta imunológica inicial, a fim de eliminar o patógeno do corpo do hospedeiro. Primariamente, o agente viral é reconhecido pelos PRRs (do inglês: *pattern recognition receptors*), responsáveis por reconhecer estruturas moleculares conhecidas como PAMPs (do inglês: *pathogen-associated molecular pattern*) e DAMPs (do inglês: *damage-associated molecular pattern*) – moléculas associadas a patógenos microbianos e a componentes celulares liberados durante o dano ou morte celular. O reconhecimento do material genético viral é realizado por importantes grupos de PRRs: receptores do tipo Toll (TLRs – do inglês: *Toll Like Receptors*), especialmente TLR-3, TLR-7 e TLR-8, e os receptores RIG-I-like (RLRs). O estímulo desses receptores leva a ativação de uma resposta imune inata antiviral, principalmente associada a produção de interferons (IFNs). Esta resposta envolve a ativação de cascatas de sinalização levando a translocação de fatores transcricionais, como IRFs (do inglês: *interferon regulatory factors*), NF- κ B (fator nuclear Kappa B) e PA-1 (proteína ativadora 1) para o núcleo celular. A ativação dos fatores transcricionais resulta na transcrição de genes que codificam os IFNs tipo I (IFN- α e IFN- β) e IFNs do tipo III, que após serem secretados pelas células infectadas são capazes de ligar a receptores de superfície de células vizinhas, resultando em uma alta produção de IFNs (ciclo de *feedback* positivo) e estresse celular pró-inflamatório (Figura 4) (Choudhary et al., 2021; Gusev et al., 2022; Karki e Kanneganti, 2022).

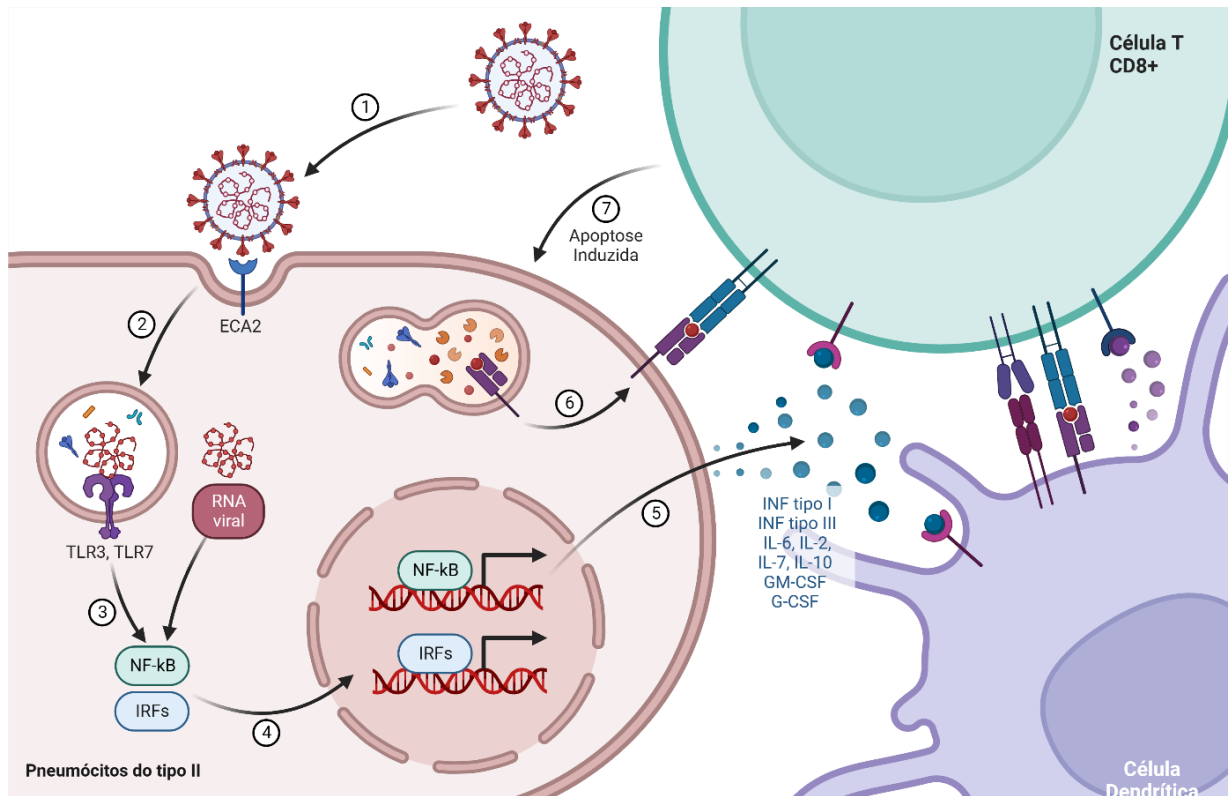


Figura 4: Ativação da resposta inflamatória pelo SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 entra na célula através de endocitose ou fusão de membrana, ligando-se ao receptor ECA2 e liberando seu RNA no citoplasma. O RNA viral utiliza a maquinaria celular para traduzir suas proteínas virais não estruturais e estruturais e replicar seu RNA. Novas partículas virais embaladas em vesículas do complexo de Golgi fundem-se com a membrana plasmática e são liberadas por meio de exocitose. Os PAMPs são reconhecidos pelos TLRs. A infecção pelo SARS-CoV-2 induz fatores inflamatórios que levam à ativação de macrófagos e células dendríticas. A apresentação de antígenos do SARS-CoV-2 via estimula a imunidade humoral e celular, resultando na produção de citocinas e anticorpos. Apoptose celular e formação de DAMPs. Fonte: Adaptado Chams et al., 2020.

Os IFN-I-III ativam vias de sinalização envolvendo as quinases TYK2 (do inglês: *Tyrosine Kinase 2*) e JAK1 (do inglês: *Janus Kinase 1*), relacionadas à proliferação celular e propagação da resposta inflamatória. A via de sinalização JAK/STAT (do inglês: *Janus Kinase/Signal Transducer Activator of Transcription*) desempenha um papel fundamental na liberação de citocinas e sua desregulação leva a funções imunológicas anormais, sendo associada a progressão da “tempestade de citocinas” na COVID-19. Além da sinalização de citocinas, a via JAK/STAT também está envolvida na sinalização da angiotensina II – que amplifica a produção de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de células imunológicas para o local de infecção (Choudhary et al., 2021; Gusev et al., 2022; Lopez et al., 2020; Wang e Perlman, 2022).

A expressão de várias citocinas envolvidas na fisiopatologia da COVID-19, como por exemplo, IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 (IL – interleucina), GM-CSF (do inglês:

granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), G-CSF (do inglês: *granulocyte colony-stimulating factor*) e IFN- γ é mediada pela sinalização JAK/STAT. Além disso, essa via desempenha um papel importante na ativação do sistema complemento, que tem sido implicado na trombose e endotelite observadas em pacientes com COVID-19. O complemento C3a é ativado em células epiteliais respiratórias infectadas pelo SARS-CoV-2. Outro efeito da sinalização JAK/STAT é a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET). A neutrofilia é uma complicação bem descrita da COVID-19 e as NETs são detectadas nos pulmões de pacientes com COVID-19 em autópsia, contribuindo para trombose microvascular (Choudhary et al., 2021; Gusev et al., 2022; Lopez et al., 2020; Wang e Perlman, 2022).

A via IL-6/JAK/STAT desempenha um papel fundamental na secreção de células pró-inflamatórias e resposta imune desregulada fundamental na patogênese da COVID-19. A IL-6 é produzida por linfócitos B, linfócitos T, macrófagos, células dendríticas, monócitos, mastócitos e em células não linfoides, como fibroblastos e células endoteliais. Pacientes com COVID-19 grave apresentam níveis elevados de IL-6 no soro, que estão associados à inflamação pulmonar e lesões importantes de órgãos alvo (Choudhary et al., 2021; Gusev et al., 2022; Montazersaheb et al., 2022; Parasher A, 2021; Wang e Perlman, 2022).

Os níveis circulantes de IL-6 estão positivamente correlacionados com a gravidade da doença. Fatores como TNF- α (do inglês: *tumor necrosis factor alpha*), TLRs e IL-1 β aumentam a expressão de IL-6 em pacientes com COVID-19. O NF- κ B induz a expressão de vários genes pró-inflamatórios, incluindo aqueles que codificam citocinas e quimiocinas, e também participa na regulação do inflamassoma. O SARS-CoV-2 ativa o NF- κ B em várias células, como macrófagos no pulmão, fígado, rim e sistema nervoso central, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF, GM-CSF, e várias quimiocinas, o que, por sua vez, aumenta o processo inflamatório (Choudhary et al., 2021; Gusev et al., 2022; Montazersaheb et al., 2022; Parasher A, 2021; Wang e Perlman, 2022).

Frequentemente, de forma paradoxal, as respostas antivirais induzidas por IFNs estão diminuídas nas infecções por coronavírus, com inibição na expressão de IFN I e III e ativação compensatória de vias sinalizadoras alternativas, com a expressão de IFN- γ e GM-CSF, que podem amplificar a resposta imune inata, porém podem também causar dano tecidual excessivo (Karki e Kanneganti, 2022; Lopez et al., 2020; Yuki et al., 2020). O dano tecidual e a replicação viral geram mais PAMPs e

DAMPs que, após serem reconhecidos pelos RRP, amplificam ainda mais a resposta inflamatória, gerando dano macromolecular, interrompendo circuitos redox, aumentando o estresse oxidativo e gerando morte celular, fatores que podem levar a um estado hiperinflamatório, conhecido na COVID-19 como “tempestade de citocinas” (Delgado-Roche e Mesta, 2020; Gusev et al., 2022; Shi et al., 2022).

A injúria endotelial desencadeada pela inflamação pode precipitar uma significativa infiltração do ativador de plasminogênio. A trombina, por meio do receptor ativado por protease 1, propaga a ativação plaquetária, intensifica a liberação de fatores inflamatórios e instiga a via de coagulação. Adicionalmente, a condição de hipóxia instaura uma modulação ascendente na via de sinalização do fator 1, contribuindo para a expressão do fator tecidual, vasoconstrição, instauração inflamatória e o desencadeamento de trombose, contribuindo de maneira importante com o surgimento das disfunções orgânicas relacionadas à COVID-19 (Shi et al, 2022; Ye et al., 2020).

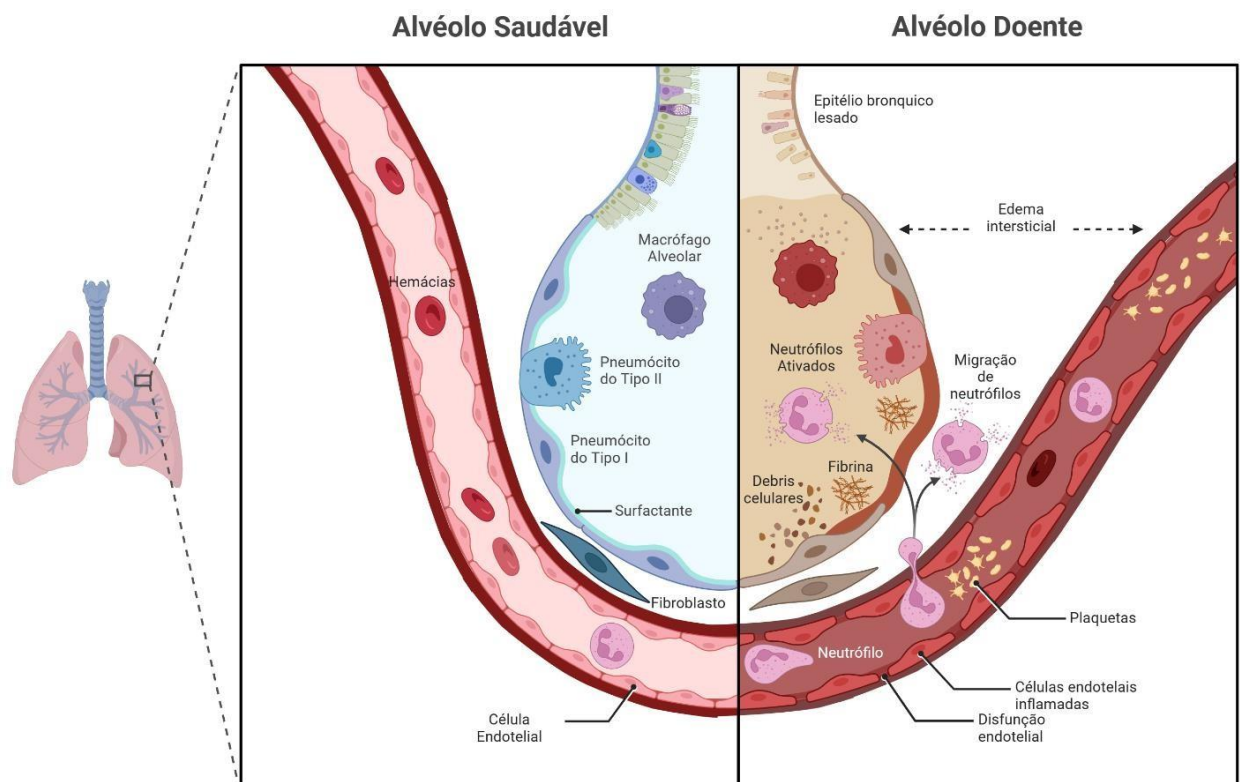


Figura 5: Lesão alveolar na COVID-19. Em casos graves de COVID-19, o vírus atinge o trato respiratório inferior e infecta os pneumócitos do tipo II, levando à apoptose e perda de surfactante. O influxo de macrófagos e neutrófilos induz uma tempestade de citocina. Capilares vazantes levam a edema alveolar. Uma membrana hialina é formada. Todas essas alterações patológicas resultam em danos e colapso alveolares, prejudicando a troca gasosa. Fonte: Adaptado Chams et al., 2020.

O sistema imunológico celular, composto por componentes inatos e adaptativos, desempenha papéis interligados e cruciais na resposta imunológica. Uma resposta celular desequilibrada está associada à gravidade da COVID-19. Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 mostram aumento de linhagens celulares inatas e ativação intensa de células T, contribuindo para linfopenia e exaustão funcional. Níveis elevados de IL-17 são características da COVID-19 grave. A resposta de células T CD8+ diminui em casos graves, enquanto aumenta em casos moderados. A detecção de células T específicas para o SARS-CoV-2 pode ser preditiva de uma resposta imune protetora, enquanto a resposta de anticorpos varia em especificidade de acordo com a gravidade da doença. Idosos, devido à imunossenescência, respondem menos vigorosamente a desafios imunes, e a ativação de células T de memória pode contribuir para casos mais graves em indivíduos idosos (Wang e Perlman, 2022; Ye e et al., 2020).

Durante a pandemia da COVID-19, tornou-se evidente que a hiperinflamação está associada a uma doença mais severa e com desfechos piores (Delgado-Roche e Mesta, 2020). Os fatores de risco para doença mais grave, caracterizada pela “tempestade de citocinas”, foram bem estabelecidos ao longo desse período, destacando-se sua relação com estados pró-inflamatórios crônicos. Um importante exemplo é a idade avançada, um dos fatores de risco mais significativamente associados à mortalidade por COVID-19, cujos estudos indicam um aumento proporcional na mortalidade com o avançar da idade (Zsichla et al., 2023). É de conhecimento comum que o envelhecimento induz desregulação epigenética, aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações na resposta imunológica, com sinalização alterada de IFN- γ , infiltração neutrofílica e liberação elevada de citocinas inflamatórias, bem como diminuição dos níveis de células T CD4+ ou CD8+, afetando a resposta imunológica durante a infecção por SARS-CoV-2 (Delgado-Roche e Mesta, 2020; Zsichla et al., 2023). Outros fatores de risco para uma evolução mais grave da doença, associados a estados pró-inflamatórios crônicos ou disfunção imunológica, englobam hipertensão, diabetes mellitus (DM), doenças cardíacas, doenças renais, DPOC, câncer e a obesidade (Delgado-Roche e Mesta, 2020; Fadl et al., 2021; Shi et al., 2022; Zhou et al., 2021; Yuki et al., 2020) .

1.4 ADIPOCINAS: FUNÇÃO NA MANUTENÇÃO E NA AMPLIFICAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A obesidade, um dos principais desafios para a saúde pública no mundo ocidental, é uma doença crônica que atingiu proporções epidêmicas e mantém elevado crescimento em países em desenvolvimento (Francisco et al., 2018; Unamuno et al., 2018). Além de ser uma significativa fonte de incapacidade, está associada a diversas condições autoimunes e inflamatórias crônicas como diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), HAS, DCV, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), acidente vascular cerebral (AVC), osteoartrite, artrite reumatóide, várias formas de câncer e transtornos de saúde mental, tendo um alto impacto socioeconômico (Francisco et al., 2018; Kirichenko et al., 2022). Adicionalmente, constatou-se que indivíduos obesos possuem uma probabilidade três vezes maior de serem hospitalizados por COVID-19 (Kirichenko et al., 2022).

A origem da obesidade possui natureza multifatorial e complexa, fazendo parte de sua patogênese a hiperinsulinemia, a resistência à insulina, a desregulação hormonal e a inflamação sistêmica crônica. Esses elementos desempenham papéis essenciais tanto no seu desenvolvimento quanto no surgimento de complicações associadas (De Heredia et al., 2012; Kirichenko et al., 2022). É importante ressaltar que o tecido adiposo atua como um órgão endócrino, não apenas desempenhando função de armazenamento de lipídios, mas também exercendo o papel de secretar substâncias biologicamente ativas, tais como citocinas, adipocinas, quimiocinas e fatores hormonais. Estas, por sua vez, desempenham um papel regulatório nos processos metabólicos do organismo, influenciando significativamente as funções inflamatórias e endócrinas (Kirichenko et al., 2022; Ouchi et al., 2011; Unamuno et al., 2018).

O aumento do tecido adiposo branco (TAB) na obesidade, particularmente em seus depósitos viscerais, está diretamente relacionado ao surgimento de doenças metabólicas e à instauração de um estado inflamatório crônico. O tecido adiposo, composto por adipócitos, pré-adipócito, células do sistema imunológico inato (monócitos, macrófagos e células natural killer – NK) e adaptativo (diversos tipos de linfócitos), passa por alterações significativas em sua composição durante a obesidade (Kirichenko et al., 2022; Unamuno et al., 2018). Isso abrange mudanças no número, fenótipo e localização das células imunológicas. A hipertrofia adipocitária, a hipóxia e o aumento da apoptose celular surgem como resultado do acúmulo

excessivo de lipídios, notadamente triglicerídeos, promovendo um aumento na secreção de moléculas inflamatórias. Entre essas moléculas, destacam-se o TNF- α , IL-6, IL-8 e MCP-1 (do inglês: *monocyte chemoattractant protein-1*), produzidos tanto por adipócitos, quanto por células imunes. Essa resposta inflamatória desencadeia uma elevação no número de macrófagos no tecido adiposo, cuja quantidade se relaciona proporcionalmente ao grau de obesidade, sendo mais pronunciado no tecido adiposo visceral. Os macrófagos, ao se agruparem ao redor dos adipócitos apoptóticos na forma de agregados, intensificam a liberação de TNF- α , moléculas pró-inflamatórias e adipocinas (Fantuzzi G, 2005; Kirichenko et al., 2022; Ren et al., 2022).

As adipocinas desempenham papéis diversos, influenciando em uma variedade de processos, como modulação de energia e apetite, metabolismo de lipídios e glicose, sensibilidade à insulina, função das células endoteliais, atividade inflamatória, angiogênese e hemostasia (Kirichenko et al., 2022). Quando liberadas inadequadamente por macrófagos e adipócitos em resposta ao aumento da massa de gordura, essas substâncias promovem inflamação crônica, resistência à insulina e o desenvolvimento de doenças associadas à obesidade. As adipocinas possuem propriedades tanto pró-inflamatórias quanto anti-inflamatórias, desempenhando um papel crucial na integração do metabolismo sistêmico com a função imunológica. Em indivíduos com status metabólico normal, um equilíbrio é mantido entre adipocinas pró e anti-inflamatórias, no entanto, esse equilíbrio se desloca para mediadores pró-inflamatórios à medida que o tecido adiposo aumenta na obesidade. Assim, as adipocinas anti-inflamatórias estimulam a expressão de macrófagos M2 e atenuam a expressão de macrófagos M1, que apresentam um fenótipo pró-inflamatório. Na obesidade, a expressão de macrófagos M1 tende a aumentar sob a influência de citocinas, níveis elevados de glicose e lipídios, alterando o conteúdo de adipocinas produzidas pelo tecido adiposo (Figura 6). Portanto, conclui-se que o perfil de adipocinas específico da obesidade desempenha um papel crucial na patogênese dos distúrbios metabólicos a ela relacionados (Chwalba et al., 2019; Fantuzzi G, 2005; Kirichenko et al., 2022; Taylor EB, 2021; Zorena et al., 2020). Até o momento, foram descritas mais de 600 adipocinas com diversas atividades biológicas. Entre as adipocinas pró-inflamatórias, destacam-se a leptina, resistina, quemerina, progranulina, RBP4 (do inglês: *retinol-binding protein-4*), ANGPTL2 (do inglês: *angiopoietin-related protein-2*). Por outro lado, entre as adipocinas com propriedades anti-inflamatórias, as que possuem maior relevância são a adiponectina, omentina,

ZAG (do inglês: *zinco-alpha 2-glycoprotein*), SFRP5 (do inglês: *secreted frizzled-related protein-5*) e vaspina (Kirichenko et al., 2022; Ouchi et al., 2011; Ren et al., 2022).

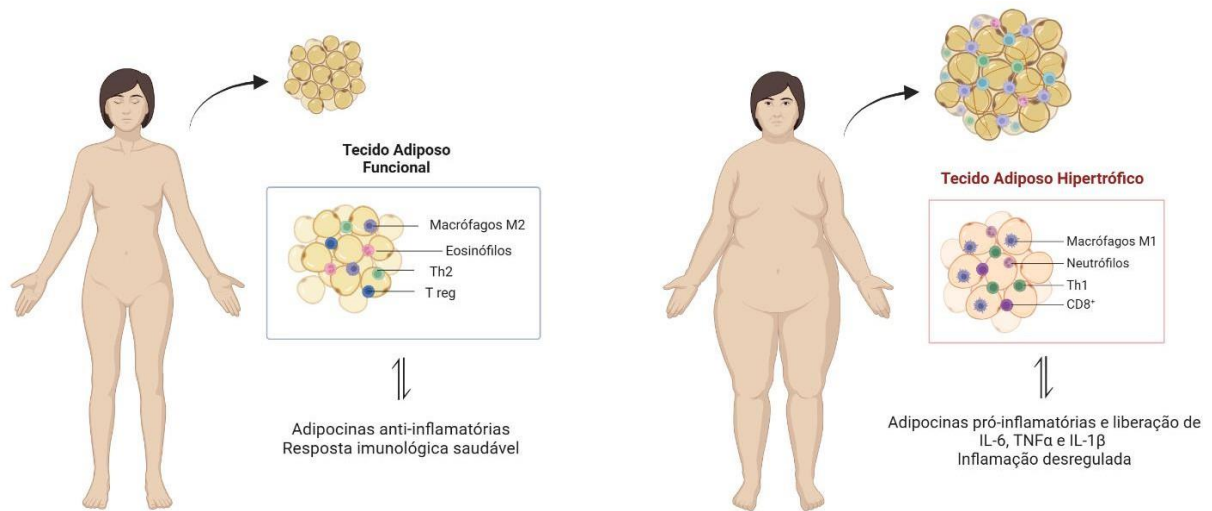


Figura 6: Diferenças entre o tecido adiposo funcional e hipertrófico. Fonte: Adaptado Olefsky e Glass, 2009.

A leptina, a primeira da família das adipocinas, desempenha um papel central na regulação do peso corporal ao conectar o status nutricional com a função neuroendócrina. Em indivíduos obesos, observa-se níveis elevados de leptina circulante. No entanto, devido à resistência hipotalâmica a essa adipocina, sua capacidade de aumentar o gasto energético e reduzir a ingestão de alimentos é comprometida, resultando, assim, no ganho de peso corporal. Além de sua influência na regulação do peso, a leptina também é reconhecida como uma potente amplificadora do sistema imunológico (Francisco et al., 2018; Unamuno et al., 2018).

Na imunidade inata, a leptina aumenta a citotoxicidade das células NK, bem como a ativação de granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos), macrófagos e células dendríticas, intensificando, assim, a resposta inflamatória. A capacidade da leptina de ativar a via JAK/STAT e promover a ativação de NF-κB resulta na estimulação de genes pró-inflamatórios, incluindo MCP-1. Este último ponto destaca a interconexão entre a leptina e as citocinas inflamatórias, onde estas últimas contribuem para a inflamação crônica presente na obesidade. A hiperleptinemia induzida pela obesidade não apenas estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6, IL-2, IL-1β e IFN-γ por monócitos e células T-helper 1, mas também inibe a produção da citocina anti-inflamatória IL-4 (Chwalba et al.,

2019; Fantuzzi G, 2005; Francisco et al.; 2018; Kirichenko et al., 2022; Li e Li, 2016). A leptina emerge, assim, como um potencial marcador da obesidade e suas comorbidades, especialmente DM2 e DCV, devido aos seus efeitos angiogênicos e aterogênicos. Numerosos estudos corroboram a associação positiva entre os níveis de leptina e indicadores como o índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, circunferência do quadril e parâmetros de resistência à insulina (Jung et al., 2014; Kirichenko et al., 2022; Muskiet et al., 2022; Yadav et al., 2011).

A resistina, outra adipocina extensivamente estudada, foi inicialmente identificada em camundongos obesos como uma proteína derivada de adipócitos associada à resistência à insulina mediada pela obesidade. Em seres humanos, a resistina é amplamente expressa em células mononucleares no sangue periférico, medula óssea e macrófagos, sendo produzida apenas de forma mínima pelos adipócitos, ao contrário do que é observado em camundongos. Estudos clínicos indicam que os níveis circulantes de resistina têm apenas uma correlação fraca com a gordura corporal ou o IMC. Apesar de estudos em modelos animais consistentemente demonstrarem que a resistina promove a resistência à insulina, a evidência desse efeito em humanos é menos clara, com resultados controversos. No entanto, há indicações de que ela desempenha um papel crucial como mediadora da resistência à insulina associada a sepse e outras condições inflamatórias. As propriedades pró-inflamatórias da resistina em humanos são evidentes, uma vez que ela estimula a expressão de TNF, IL-2 e IL-6, e antagoniza diretamente os efeitos anti-inflamatórios da adiponectina em células endoteliais vasculares. Esse é um dos mecanismos pelos quais a resistina está envolvida na gênese da disfunção endotelial e no desenvolvimento da aterosclerose (Fantuzzi G, 2005; Kirichenko et al., 2022; Ouchi et al., 2011; Taylor EB, 2021; Ren et al., 2022).

A pandemia da COVID-19 desencadeou pesquisas em todo o mundo com o objetivo de identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de formas críticas da doença e à sua mortalidade. Rapidamente ficou evidente que a obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para um curso mais grave da COVID-19, embora os mecanismos subjacentes permaneçam, em parte, desconhecidos. Como o tecido adiposo produz uma grande quantidade de adipocinas, que desempenham o papel de moléculas sinalizadoras com efeitos abrangentes em múltiplos sistemas e órgãos, uma possível explicação fisiopatológica implícita ao impacto da obesidade na gravidade da infecção por COVID-19 pode estar relacionada a anormalidades na

produção de adipocinas. Nesse contexto, merecem destaque a leptina e a resistina, que atuam como adipocinas pró-inflamatórias, bem como a adiponectina, representante das adipocinas anti-inflamatórias. A adiponectina, por exemplo, desempenha um papel inibitório sobre citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6 e NF- κ B, enquanto induz citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e antagonista do receptor de IL-1. Curiosamente, seus níveis encontram-se paradoxalmente reduzidos em indivíduos obesos. Essas informações indicam que a regulação inadequada das adipocinas, especialmente a leptina, resistina e adiponectina, pode ser um componente-chave na complexa interação entre obesidade e gravidade da infecção por COVID-19 (Post et al., 2020; Yu et al., 2022).

1.5 METAINFLAMAÇÃO: O PAPEL DA INSULINA E DOS PEPTÍDEOS GASTROINTESTINAIS

1.5.1 Insulina

A resposta imunológica e a regulação metabólica apresentam uma estreita integração, sendo o adequado funcionamento de uma delas dependente da outra. A inflamação, decorrente de disfunções metabólicas como obesidade e resistência à insulina, é denominada metainflamação. Diversos estudos indicam que o estado pró-inflamatório crônico associado à obesidade pode induzir resistência à insulina em tecidos metabólicos, tais como fígado, músculos e tecido adiposo. Contudo, é importante ressaltar que a resistência à insulina pode preceder a inflamação, ocorrendo de forma independente, e tratamentos anti-inflamatórios não demonstraram causar perda de peso em seres humanos (Hotamisligil GS, 2006; Zhang et al., 2021).

A insulina desempenha papéis cruciais na preservação da homeostase energética. Seus níveis circulantes ajustam-se prontamente em resposta aos nutrientes sanguíneos, notadamente à glicose, e experimentam alterações basais sustentadas em reação à demanda crônica. O aumento súbito da insulina circulante, desencadeado pela ingestão de alimentos, favorece o armazenamento de nutrientes em seus principais tecidos-alvo periféricos, notadamente estimulando: (1) a captação de glicose nos tecidos adiposo e muscular; (2) glicólise e síntese de glicogênio nos músculos e no fígado; (3) lipogênese nos tecidos adiposo e hepático; e (4) síntese de proteínas nos músculos e no fígado. Adicionalmente, a insulina pode exercer efeitos autócrinos locais, promovendo o crescimento e a sobrevivência das células beta-

pancreáticas, além de influenciar sua própria produção e secreção. A resistência à insulina periférica está intrinsecamente ligada aos elevados níveis de insulina circulante, e essas características estão associadas à intolerância à glicose. A dinâmica oscilatória da secreção de insulina pode modular a resistência à insulina, sendo que a perda da secreção pulsátil de insulina é um dos efeitos detectáveis mais precoces em indivíduos em risco de diabetes tipo 2 (Templeman et al., 2017; Yaribeygi et al., 2019).

Os processos inflamatórios desencadeados pela hiperinsulinemia podem ocorrer por diversas vias. Por exemplo, o excesso de insulina propicia o surgimento de adipócitos hipertrofiados e não saudáveis, suscetíveis à apoptose, podendo atrair macrófagos e outras células do sistema imunológico. Adicionalmente, a expressão do RNA mensageiro do receptor de insulina (INSR) em diversos tipos de células imunológicas sugere que parte dos efeitos da hiperinsulinemia pode ser direta. Estudos identificaram a presença de RNA mensageiro ou proteína do INSR em células T, células B, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células NK. Coletivamente, a literatura disponível sugere que a insulina e a sinalização subsequente podem ter efeitos importantes e diretos tanto nas células T citotóxicas quanto nas reguladoras (Zhang et al., 2021; Yaribeygi et al., 2019).

A hiperinsulinemia pode causar a ativação crônica de vias intracelulares pró-inflamatórias em células-alvo da insulina, o que pode levar ao desenvolvimento da resistência à insulina associada à obesidade. Nessa situação, diversas citocinas e quimiocinas, como MCP-1, IL-6, IL-1 β , fator de inibição da migração de macrófagos (MIF – do inglês: *macrophage migration inhibitory factor*) e TNF α , podem ser liberadas tanto por adipócitos quanto por macrófagos. No contexto da obesidade, a resistência à insulina hepática está relacionada ao aumento da expressão de mediadores inflamatórios e ao depósito de lipídios intracelulares nos hepatócitos (esteatose). A principal variedade de macrófagos no fígado é a célula de Kupffer, localizada nos sinusoides hepáticos e preparada para estabelecer comunicação com os hepatócitos de maneira análoga à comunicação intercelular entre macrófagos e adipócitos. Embora as células de Kupffer tenham sido menos estudadas que os macrófagos do tecido adiposo no contexto da resistência à insulina, elas claramente contribuem para a produção de mediadores inflamatórios que promovem a resistência à insulina nos hepatócitos (Olefsky e Glass, 2010; Saltiel e Olefsky, 2017).

Sabe-se que o endotélio expressa receptores de insulina em abundância, assim como os receptores do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1 – do inglês: insulin-like growth factor 1) e os receptores híbridos de insulina/IGF-1. Em concentrações fisiológicas, a insulina se liga e ativa exclusivamente os receptores de insulina, porém em concentrações suprafisiológicas, a insulina também estimula os receptores de IGF-1 e os receptores híbridos de insulina/IGF-1. Na fisiologia normal, as ações vasculares da insulina ajudam a manter o tônus dos vasos sanguíneos e garantem uma perfusão tecidual adequada. Entretanto, na presença de hiperinsulinemia crônica, principalmente em situações em que há resistência à insulina associada, pode haver uma variedade de desfechos de saúde prejudiciais, incluindo doenças ateroscleróticas, hipertensão e isquemia tecidual (Love e Liu, 2021).

A hiperinsulinemia causa, primeiramente, um aumento da lipogênese, resultando no acúmulo e deposição ectópica de gordura, culminando em um perfil lipídico aterogênico. Essa condição é acompanhada por inflamação sistêmica e vascular, disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo. Em paralelo, há um aumento na produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL - do inglês: *very low density lipoprotein*), promovendo o transporte de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL - do inglês: *low density lipoprotein*) para as células musculares lisas vasculares. Adicionalmente, observa-se a estimulação da produção de moléculas de adesão endotelial e aderência de monócitos, intensificando os processos inflamatórios. A resistência à insulina também contribui para a hipertensão, manifestada pelo aumento da secreção de endotelina-1, aumento na reabsorção de sódio nos rins, regulação positiva do sistema renina-angiotensina e elevação do tônus vascular. Por fim, a resistência à insulina promove o crescimento e a proliferação de células musculares lisas vasculares, desencadeando uma cascata de eventos que potencializam os danos à saúde vascular (Love e Liu, 2021). Durante a infecção por SARS-CoV-2, essa condição amplifica o estresse oxidativo e disfunção endotelial, ativando vias de sinalização pró-trombóticas, aumentando a produção de PAI-1 e gerando um estado de hipercoagulabilidade – associado a piores desfechos na COVID-19 (Moreno-Fernandez et al., 2022; Stefan et al., 2021).

1.5.1. Peptídeo C

O peptídeo C é gerado nos grânulos secretórios das células beta-pancreáticas como parte da biossíntese normal da insulina. Em indivíduos saudáveis, o peptídeo C é secretado na corrente sanguínea em quantidades proporcionais à insulina, mas está ausente ou muito reduzido em pacientes com DM do tipo 1 e DM2 em estágios mais avançados. Por décadas, esse peptídeo foi considerado biologicamente inerte e visto apenas como um marcador de massa funcional de células beta pancreáticas, contudo, hoje sabe-se que ele possui efeitos fisiológicos em uma variedade de alvos celulares. Evidências atuais sugerem que o peptídeo C pode reduzir diretamente a geração de espécies reativas de oxigênio em células endoteliais, atuando como agente antioxidante (Luppi e Drain, 2017). Estudos *in vitro*, mostram que a suplementação exógena de peptídeo-C pode diminuir a apoptose induzida pela hiperglicemia em células das ilhotas pancreáticas. Em concentrações fisiológicas, o peptídeo C possui efeitos anti-inflamatórios, atenuando significativamente a secreção de fatores inflamatórios, incluindo IL-6, IL-8, MIP-1 α e MIP-1 β (MIP – do inglês: *macrophage inflammatory protein*). Além disso, ele reduz a adesão desses monócitos às células endoteliais. Isso pode ser atribuído à inibição da produção excessiva de ROS, reduzindo assim a ativação do NF- κ B. Também se sugere que a produção excessiva de peptídeo C pode levar a estados pró-inflamatórios, revelando que em pacientes obesos com diabetes tipo 2, existe uma correlação positiva entre a concentração de peptídeo-C e o MCP-1, bem como a E-selectina, sendo observada uma correlação negativa entre a concentração de peptídeo C e IL10. Sabe-se que nas fases iniciais do DM2 há um aumento na produção de peptídeo C, o que pode contribuir com o estado pró-inflamatório gerado pela doença (Chen et al., 2023). Ainda não se sabe exatamente o papel do peptídeo C em doenças agudas. Em uma coorte realizada com 54 pacientes com COVID-19, os valores de peptídeo C foram maiores em participantes com doença mais grave em comparação aqueles com doença leve, talvez refletindo a resistência à insulina induzida pela doença crítica e infecção viral (Clarke et al., 2022).

1.5.2. Peptídeos gastrointestinais: GLP-1, PYY e grelina

Os diferentes peptídeos gastrointestinais, como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1 – do inglês: *glucagon-like peptide 1*), o peptídeo YY (PYY) e a grelina também possuem um importante papel na patogênese da obesidade, atuando principalmente no controle da glicemia e do apetite. Em indivíduos obesos, a expressão desses peptídeos encontra-se alterada, podendo gerar alterações metabólicas importantes ainda não bem esclarecidas durante processos de estresse agudo, como infecções. Por exemplo, o GLP-1 parece estimular a secreção de insulina, inibir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico (tendo papel importante no controle do apetite e na saciedade) e reduzir o metabolismo hepático de glicose (Deane et al., 2010; Steinert et al., 2017; Sun et al., 2019).

Na sepse, os agonistas do receptor GLP-1 têm potencial para melhorar o controle glicêmico dos pacientes, além de terem possíveis efeitos na regulação do sistema imunológico e na redução da inflamação. A ativação do receptor GLP-1 também tem o potencial de reduzir a agregação plaquetária e melhorar a função endotelial, o que pode ser benéfico em pacientes sépticos (Yang et al., 2021). Já a grelina exerce inúmeras atividades biológicas, como a regulação da ingestão de alimentos, adipogênese, funções metabólicas e pode atuar como agente anti-inflamatório. Na SARS-CoV-2, parece ter uma função imunomoduladora no curso da doença, atenuando a resposta inflamatória inicial causada pelo vírus, mas ainda não há nenhuma evidência significativa de que tais marcadores endócrino-metabólicos tenham alguma influência clara no prognóstico da COVID-19 (Russo et al., 2022).

1.5.3. Cortisol

O cortisol, conhecido como o "hormônio do estresse", recebe essa designação devido ao seu aumento durante estados de vigília, alerta e tensão. Pequenos aumentos desse hormônio não representam perigo, uma vez que o cortisol desempenha o papel de regular diversas funções orgânicas. Sua liberação é controlada pelo núcleo supraquiasmático, o principal centro regulatório do ritmo circadiano, que ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Os níveis de cortisol geralmente são mais baixos por volta da meia-noite, atingindo o pico pela manhã e declinando ao longo do dia. A ausência desse ritmo pode resultar em diversas doenças, bem como a hiperatividade crônica do eixo HHA e a subsequente resistência

aos glicocorticoides podem levar ao estresse crônico, transtornos psiquiátricos, diabetes e síndrome metabólica (Zefferino et al., 2021).

O eixo HHA desempenha um papel crucial no controle da inflamação, especificamente na imunidade inata, por meio da ação do cortisol. Os glicocorticoides são potentes agentes anti-inflamatórios e agem induzindo a apoptose em monócitos, macrófagos e células T, bem como suprimindo a via NF- κ B. Esse controle anti-inflamatório é característico de indivíduos saudáveis. No entanto, em situações de resistência aos glicocorticoides, um conjunto distinto de mecanismos pode se manifestar, resultando em um aumento da inflamação associada ao eixo HHA, especialmente quando esse é ativado com frequência. Adicionalmente, é sabido que o aumento de citocinas circulantes, como IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IFN- α e TNF, pode elevar significativamente os níveis séricos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH - do inglês: *adrenocorticotropic hormone*) e cortisol. Essa elevação contribui para que condições inflamatórias crônicas também provoquem resistência aos glicocorticoides (Straub e Cutolo, 2016; Zefferino et al., 2021).

Na presença de obesidade, muitos fatores, como neuropeptídeos, inflamação crônica, resistência à insulina e estresse psicológico, contribuem para a hiperativação do eixo HHA. A exposição prolongada aos glicocorticoides pode desregular vias metabólicas, resultando no gradual aumento da adiposidade visceral, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina, potencializando as consequências da obesidade no indivíduo. Conforme previamente mencionado, o tecido adiposo libera citocinas e adipocinas que desencadeiam um pró-inflamatório crônico. A constante liberação desses fatores pró-inflamatórios atua como estímulo crônico para a ativação do eixo HHA, estabelecendo um ciclo vicioso em que a hipercortisolemia promove o crescimento dos adipócitos e vice-versa (Paredes e Ribeiro, 2014).

Há evidências crescentes que apontam para uma relação entre o DM2 e distúrbios crônicos de estresse. Concentrações elevadas de cortisol circulante são observadas em indivíduos com intolerância à glicose e DM2. Os glicocorticoides elevam os níveis de glicose no sangue por diversos mecanismos, comprometendo a captação de glicose dependente de insulina nos tecidos periféricos, aumentando a produção hepática de glicose e inibindo a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. Além disso, nos tecidos sensíveis à insulina, como fígado e músculo esquelético, os glicocorticoides prejudicam as vias relacionadas à ativação do receptor de insulina. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6, também apresentam

forte associação com a resistência à insulina, alimentando o ciclo de retroalimentação positiva entre a desregulação metabólica e a hiperativação do eixo HHA (Morais et al., 2019; Paredes e Ribeiro, 2014).

Na COVID-19, o entendimento da função do eixo HHA na fisiopatologia da doença ainda é limitado, especialmente porque os pacientes apresentam diferentes espectros de gravidade da doença e muitos utilizam tratamento com corticosteroides, principalmente aqueles com SDRA (síndrome do desconforto respiratório agudo) e internados em UTI (unidade de terapia intensiva) (Ilias et al., 2023). Pacientes com SARS-CoV-2 parecem ter uma resposta maior do eixo HHA em resposta à infecção do que aqueles não infectados pelo vírus. O cortisol elevado também pareceu estar associado a maior mortalidade e redução na sobrevida mediana, sendo um possível indicador da gravidade da doença, parecendo ser um preditor independente de gravidade melhor do que outros marcadores laboratoriais como PCR e D-dímero, por exemplo (Amiri-Dashatan et al., 2022; Tan et al., 2020; Tomo et al., 2022). No entanto, há divergências entre os resultados de estudos, com algumas pesquisas sugerindo que níveis mais baixos de cortisol podem estar relacionados a uma taxa de letalidade mais alta (Ahmadi et al., 2011). Em geral, não há uma associação consistente entre os resultados clínicos da COVID-19 e a presença de cortisol reduzido ou aumentado, destacando a complexidade dessa relação (Ilias et al., 2023)

1.6 JUTIFICATIVA

Em contraste com os biomarcadores endócrino-metabólicos mencionados anteriormente, diversos outros biomarcadores foram bem estabelecidos como indicadores prognósticos em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Marcadores hematológicos, inflamatórios e de coagulação, tais como leucocitose, neutrocitose, linfopenia, plaquetopenia, elevação de IL-6, aumento da PCR, elevação da procalcitonina e aumento de D-dímero, têm sido canonizados como indicadores de desfechos mais desfavoráveis quando presentes e associados à COVID-19 grave. Outros marcadores, como níveis elevados de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e ferritina; hipoalbuminemia; aumento da lactato desidrogenase (LDH); elevação de bilirrubinas; aumento de ureia e aumento de troponina I, estão associados a disfunções orgânicas (hepática, renal e cardíaca) e, conseqüentemente, independentemente associados à mortalidade, servindo como preditores de doença

grave ou crítica (Battaglini et al., 2022; Biovana et al., 2021; Fouladseresht et al., 2021; Gorog et al., 2022; Li e To, 2021).

Possivelmente, mais relevante do que a análise isolada de fatores de risco ou biomarcadores é a identificação dos fenótipos da doença associados a desfechos mais adversos. Essa classificação auxilia na criação de ferramentas prognósticas mais precisas, na abordagem precoce de pacientes com fatores associados a mau prognóstico, na determinação de ferramentas terapêuticas mais adequadas e personalizadas, bem como na identificação de mecanismos relacionados à fisiopatologia da doença ainda não esclarecidos.

Com base nessas considerações, o presente estudo teve como propósito analisar a interação entre biomarcadores endócrino-metabólicos (cortisol, Peptídeo C, GLP-1, grelina, leptina, resistina, insulina e PYY), a gravidade da COVID-19 e os desfechos clínicos da doença em pacientes internados em UTI. O foco da análise abrange não apenas a relação entre esses biomarcadores e desfechos clínicos, mas também a fenotipagem dos pacientes com base em suas características clínicas e metabólicas, com o intuito de desenvolver uma ferramenta que contribua para o prognóstico e tratamento eficaz desses indivíduos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a relação entre biomarcadores metabólicos e prognóstico da COVID-19 em pacientes internados em UTI devido a infecção por SARS-CoV-2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a relação entre mortalidade hospitalar e a dosagem sérica de cortisol, Peptídeo C, GLP-1, grelina, leptina, resistina, insulina e PYY.
- Determinar a relação entre a gravidade da COVID-19 baseada em critérios da OMS e a dosagem sérica de cortisol, Peptídeo C, GLP-1, grelina, leptina, resistina, insulina e PYY.
- Determinar a relação entre variáveis demográficas e clínicas com mortalidade hospitalar e gravidade da COVID-19.
- Realizar a fenotipagem dos pacientes com base em suas características clínicas e metabólicas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Coorte prospectiva.

3.2 SELEÇÃO DA AMOSTRA

A amostra do estudo consistiu em pacientes consecutivos admitidos em seis UTIs especializadas no tratamento de pacientes com COVID-19 de dois hospitais terciários no sul do Brasil que preenchiam os critérios de inclusão abaixo descritos e não apresentavam qualquer critério de exclusão.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São José (31384620.6.1001.5364) e do Hospital Unimed Joinville (31384620.6.2002.5362). O estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil (APÊNDICE B).

Todos os pacientes incluídos ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelos respectivos Comitês de

Ética em Pesquisa (APÊNDICE A). Foi assegurado ao participante o direito de recusar-se a participar do estudo ou de retirar-se dele a qualquer momento, por qualquer motivo. O investigador ou seu representante comprometeram-se a explicar a natureza do estudo ao indivíduo e a responder a todas as suas perguntas relacionadas a esta pesquisa.

O estudo foi realizado na Universidade do Extremo Sul Catarinense em parceria com os seguintes centros: Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Regional de Joinville, Universidade Alto Vale do Vale do Rio do Peixe, Hospital São José, Hospital Nereu Ramos, Centro Hospitalar UNIMED Joinville, Hospital Universitário UFSC, Hospital Maicé, Caçador.

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com COVID-19 por meio da reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR do inglês: *reverse transcription polymerase chain reaction*) ou teste rápido de antígeno e que necessitavam de oxigênio suplementar (classe 5 da OMS), ventilação mecânica não invasiva (classe 6 da OMS) ou ventilação mecânica invasiva (classe 7 da OMS) devido à pneumonia por COVID-19. Pacientes assintomáticos (classe 1 da OMS) ou sintomáticos (classe 2 da OMS, doença leve ambulatorial) foram incluídos como grupo de controle.

3.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com doenças crônicas graves (doença renal crônica em diálise, cirrose classe C de Child-Pugh, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, insuficiência cardíaca grave) ou doenças que alteram a resposta inflamatória, como aquelas que exigem o uso prolongado de imunossupressores, câncer ativo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana mal controlada e pacientes em cuidados paliativos ou com expectativa de vida inferior a 24 horas, conforme avaliação do médico responsável, foram excluídos.

3.3 PERÍODO DE INCLUSÃO

O período de inclusão de pacientes ocorreu de junho a novembro de 2020. Foram rastreados pacientes admitidos nas UTIs participantes. Estas unidades

apresentaram proporções variadas de pacientes com critérios de inclusão e sem critérios de exclusão para participação no estudo.

3.4 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES ADMITIDOS NA UTI

Os pacientes admitidos na UTI foram submetidos à avaliação em relação aos critérios de inclusão. Se apresentassem todos esses critérios, em seguida, era verificada a presença de algum critério de exclusão. Se o paciente não apresentasse nenhum dos critérios de exclusão, solicitava-se a assinatura do TCLE e, somente após esse procedimento, eram incluídos no estudo.

3.5 COLETA DE DADOS DA HISTÓRIA CLÍNICA, EXAMES DE IMAGEM E DADOS LABORATORIAIS

Após a obtenção do consentimento informado, procedeu-se à coleta de dados sociodemográficos, realizada diretamente com os pacientes, seus responsáveis ou por meio do acesso ao prontuário médico eletrônico. As informações laboratoriais, os dados clínicos e os resultados de exames de imagem foram obtidos a partir do prontuário médico eletrônico e devidamente registrados no instrumento de coleta do protocolo.

3.6 AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Amostras de sangue (20 mL) foram coletadas em até 24 horas após a admissão do paciente na UTI e sua inclusão no estudo. O sangue foi colhido em tubos contendo anticoagulante EDTA e em tubos sem anticoagulante, a fim de atender os diferentes tipos análise. As amostras foram imediatamente colocadas em gelo e transportadas para análise laboratorial. O plasma foi separado em alíquotas e congelado a -80°C para a subsequente dosagem de biomarcadores. Os resultados dessas análises não foram avaliados durante o período de acompanhamento dos pacientes e não exerceram interferência nos cuidados médicos prestados.

3.6.1 Dosagem dos biomarcadores metabólicos

Os biomarcadores metabólicos avaliados neste estudo foram os níveis séricos insulina, cortisol, GLP-1, grelina, leptina, peptídeo C, PYY e resistina. Os níveis

desses biomarcadores foram mensurados utilizando Metabolism/Obesity 9-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 2 (Cat. #EPX060-10824-901, Thermo Fisher Scientific Waltham, MA, USA) e a Luminex MAGPIX® system (Luminex Corporation, Austin, TX, USA). As concentrações finais de proteína foram calculadas utilizando o Procarta Plex Analysis Application online (Thermo Fisher Scientific).

O processo de identificação de biomarcadores utilizando o Metabolism/Obesity 9-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 2 em conjunto com a plataforma Luminex MAGPIX® System envolve várias etapas. Primeiramente, as amostras biológicas foram preparadas, descongeladas, e padronizadas para garantir concentrações adequadas e a integridade dos biomarcadores. Em seguida, os reagentes do painel foram preparados e adicionados às microesferas, criando conjuntos codificados de microesferas para cada biomarcador. Durante a incubação com as amostras, os biomarcadores se ligam aos anticorpos nas microesferas. Após lavagem das amostras para remoção de materiais não ligados, e adição de anticorpos secundários e streptavidina-PE para detecção, o ensaio é lido na Luminex MAGPIX® System, que utiliza a tecnologia de microesferas magnéticas com diferentes cores de fluorescência para analisar as intensidades de fluorescência associadas a cada biomarcador.

Na fase de análise de dados, a Luminex MAGPIX® System é calibrada e os dados de fluorescência são processados usando software específico. Os resultados são apresentados em termos de concentrações dos biomarcadores, permitindo a identificação precisa das moléculas associadas ao metabolismo e obesidade nas amostras analisadas.

3.7 DEFINIÇÕES

3.7.1 Biomarcadores metabólicos

Definimos como biomarcadores metabólicos (BM) no presente estudo o conjunto dos seguintes biomarcadores: insulina, cortisol, GLP-1, grelina, leptina, peptídeo C, PYY e resistina.

3.7.2 Extensão da pneumonia por COVID-19 na tomografia de tórax

Foram considerados pacientes com pneumonia extensa ou importante aqueles com acometimento em vidro fosco do parênquima pulmonar maior do que 50% em tomografia de tórax (TCt).

3.7.3 Gravidade da doença na admissão na UTI

O escore utilizado para avaliação de gravidade da doença e para predição de mortalidade hospitalar na admissão na UTI foi o SAPS-3 (do inglês: *Simplified Acute Physiology Score 3*).

3.7.4 Grau de disfunções orgânicas na admissão na UTI

O escore utilizado para avaliar o grau de disfunções orgânicas (respiratória, hematológica, hepática, cardiovascular, neurológica e renal) dos pacientes incluídos nesse estudo foi o SOFA (do inglês: *Sequential Organ Failure Assessment*).

3.7.5 Comorbidades

O escore utilizado para avaliar o grau de comorbidades nos pacientes incluídos nesse estudo foi o índice de Comorbidade de Charlson (CCI – do inglês: *Charlson Comorbidity Index*).

3.7.6 Avaliação do grau de sobrepeso e obesidade

O cálculo do IMC foi empregado para diagnosticar a presença de obesidade nos pacientes analisados, bem como para avaliar o grau de sobrepeso e obesidade. Foram considerados obesos indivíduos com IMC igual ou maior do que 30.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados usando o software IBM SPSS Statistics versão 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA) e Stata versão 13.1 (StataCorp, College Station, TX, EUA). O nível de erro tipo I foi fixado em 0,05 em todas as análises estatísticas.

Variáveis contínuas foram expressas como a média e o desvio padrão (DP). Dados categóricos foram expressos em frequências e percentuais. Os grupos foram

comparados utilizando os testes de Kruskal-Wallis e Wilcoxon-Mann-Whitney para resultados contínuos, e testes qui-quadrado para resultados categóricos. A regressão logística binária multivariada foi utilizada para analisar as diferenças ajustadas entre os grupos. Além disso, a regressão logística binária multivariada foi empregada para determinar as associações entre o desfecho e variáveis independentes, conceitualmente divididas em fatores demográficos principais (idade e sexo) e fatores prognósticos clínicos (SAPS-3, CCI, score de TCt, SOFA e IMC), referidos como "preditores principais". Esses últimos foram categorizados em quintis devido às suas distribuições altamente não normais. As curvas características de operação do receptor (ROC – do inglês: *receiver operating characteristic*) para os preditores principais isoladamente e preditores principais mais os BM foram comparadas em termos de precisão, medida pela área sob a curva ROC (AUC – do inglês: *area under curve*), bem como a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, e razões de verossimilhança de testes positivos e negativos. A AUC foi validada de maneira cruzada em cinco amostras independentes para evitar o ajuste e avaliação do mesmo conjunto de dados. Intervalos de confiança (IC) de 95%, corrigidos por viés de bootstrap, foram utilizados para expressar a incerteza da AUC. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar as correlações entre as variáveis numéricas. Uma clusterização hierárquica da matriz de correlação correspondente foi utilizada para identificar os *clusters* de BM coexpressos. Além disso, foi realizada uma clusterização não hierárquica de K-means para avaliar os *clusters* de BM.

4 RESULTADOS

4.7 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Participaram deste estudo duzentos e treze pacientes, sendo que cinquenta e três (25%) deles faleceram durante o período de hospitalização. Idade avançada, IMC mais elevado, necessidade de ventilação mecânica (VM), extensão da pneumonia por COVID-19 na TC, gravidade da doença na admissão na UTI (SAPS-3) e grau de disfunções orgânicas (SOFA) estavam associados à mortalidade hospitalar. Após ajustes, apenas o SOFA e o SAPS-3 na admissão foram independentemente associados à mortalidade. As características gerais da amostra e uma comparação entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que vieram a óbito são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características da amostra e comparação entre pacientes sobreviventes e óbitos.

	Geral (n = 213)	Sobreviventes (n=160)	Óbitos (n=53)	Valor de p (Não ajustado)	OR (95% IC) (Ajustado)
Sexo, masculino, n (%)	136 (64)	99 (62)	37 (70)	0.29	NA
Idade, média (DP)	55 (15)	53 (15)	62 (13)	< 0.001	1.02 (0.98-1.07)
Etnia, brancos, n (%)	200 (94)	152 (95)	48 (90)	0.24	NA
IMC, média (DP)	27 (9)	26 (10)	29 (5)	0.026	1.02 (0.95-1.09)
Tempo do início dos sintomas, dias, média (DP)	10.6 (3.9)	10.5 (3.7)	10.9 (4.2)	0.67	NA
Transferidos de, n (%)					
Emergência	149 (70)	115 (72)	37 (70)		
Enfermaria COVID	13 (7)	9 (6)	4 (8)	0.87	NA
Outro hospital	48 (23)	36 (22)	12 (22)		

Necessidade de VM invasiva, n (%)	83 (39)	46 (29)	37 (70)	< 0.001	NA
Pneumonia extensa em TCt, n (%)	79 (37)	51 (32)	28 (53)	0.006	0.87 (0.5-1.5)
Índice de Comorbidade de Charlson, média (DP)	1.8(1.6)	1.62 (1.5)	2.34 (1.65)	0.004	0.94 (0.67-1.3)
Diabetes mellitus, n (%)	21 (10)	14 (9)	7 (13)	0.34	NA
Uso de corticosteroides, n (%)	166 (78)	122 (76)	44 (83)	0.30	NA
SOFA na admissão, mediana (IQR)	3 (1-5)	2 (1-4)	4 (2-8)	<0.001	1.2 (1.09-1.5)
SAPS-3 score, média (DP)	44 (26)	39 (25)	58 (20)	<0.001	1.02 (1.004-1.04)

4.8 BIOMARCADORES METABÓLICOS E A GRAVIDADE DA COVID-19

Na análise dos participantes conforme a escala de gravidade da OMS, observaram-se diferenças significativas nos níveis de cortisol, resistina, leptina, insulina e grelina entre os grupos. Os pacientes sob ventilação mecânica apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de cortisol e resistina em comparação com aqueles com doença menos grave (Figura 7). Além disso, os níveis de grelina e insulina foram superiores em pacientes hospitalizados (categorias 5-7 da OMS) em relação aos que tinham doença leve (Figura 8). Notavelmente, os pacientes classificados na categoria 5 da OMS exibiram níveis mais elevados de leptina em comparação com aqueles nas categorias 2-3 e 6 ou 7 (Figura 9).

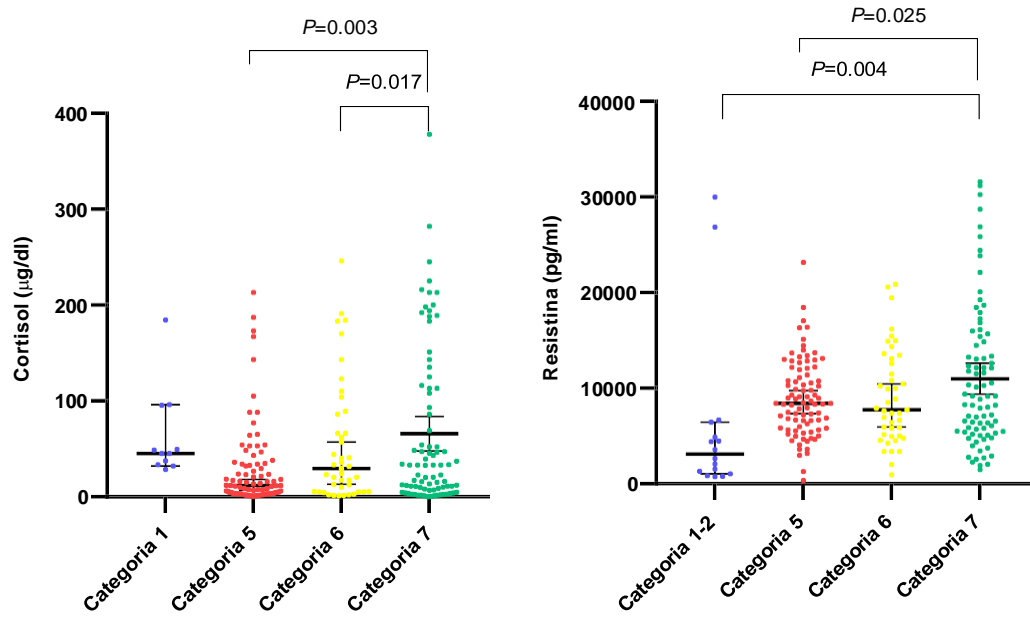


Figura 7: Níveis plasmáticos mais elevados de cortisol e resistina em pacientes sob VM.

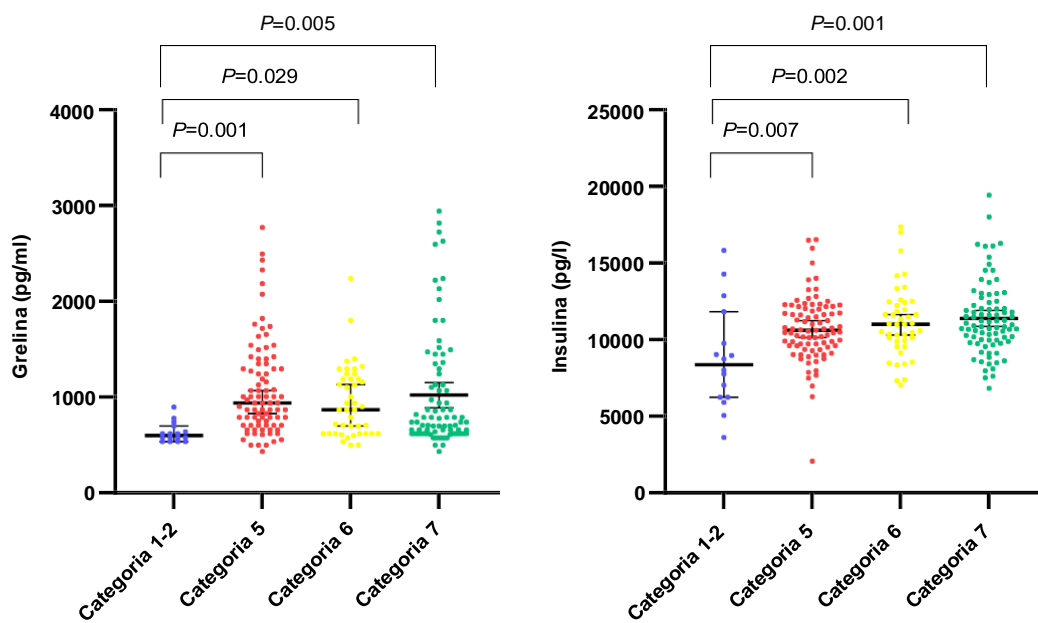


Figura 8: Níveis mais altos de grelina e insulina em pacientes hospitalizados.

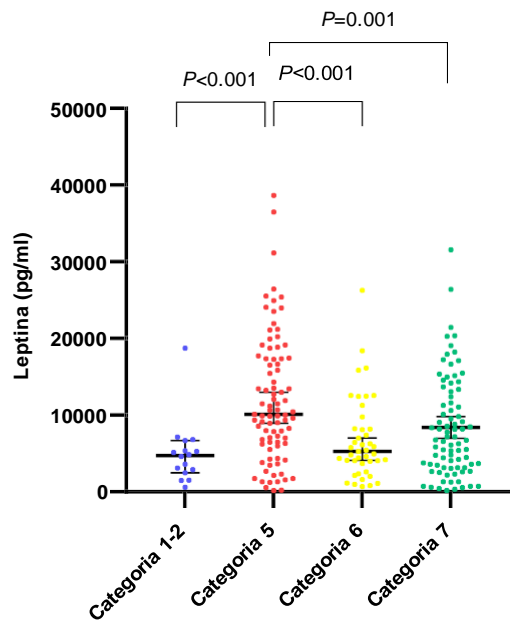


Figura 9: Níveis mais altos de leptina em pacientes categoria 5 pela classificação da OMS.

Ao analisar as variáveis associadas à mortalidade, identificou-se que níveis mais baixos de grelina e níveis mais altos de cortisol foram as únicas variáveis significativamente correlacionadas (Figura 10). No entanto, após o ajuste para variáveis clínicas, apenas um nível mais elevado de cortisol permaneceu como o único biomarcador independentemente associado à mortalidade (OR: 1,003, IC de 95%: 1,00–1,006; AUROC 0,61 [IC] 0,51-0,7).

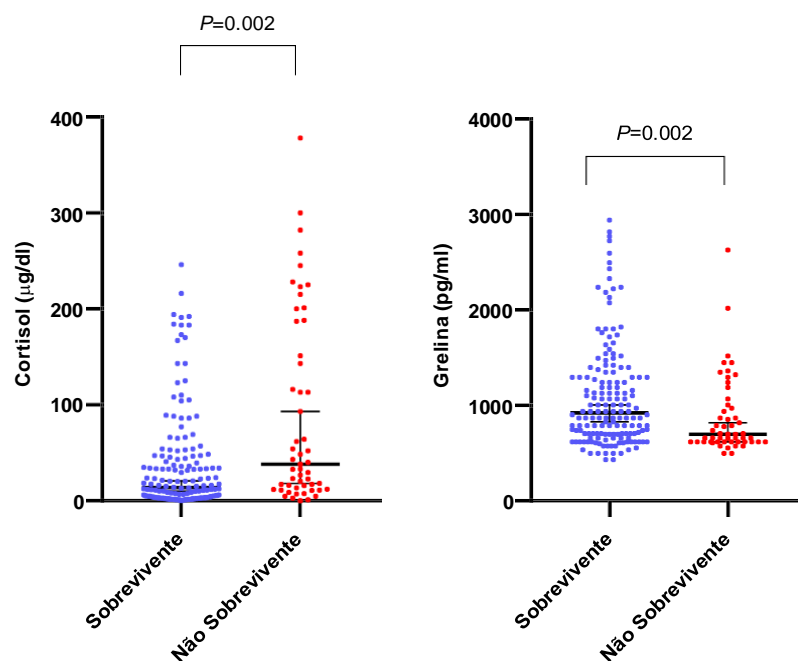


Figura 10: Níveis mais baixos de grelina e níveis mais altos de cortisol correlacionados com mortalidade.

Adicionalmente, o IMC e os BM mensurados não demonstraram correlação significativa, exceto por uma correlação fraca com o nível de leptina ($r = 0,15$, $p = 0,028$).

4.9 A INCLUSÃO DE BIOMARCADORES METABÓLICOS A PARÂMETROS CLÍNICOS MELHOROU A PREVISÃO DE MORTALIDADE NA COVID-19

A regressão logística multivariada foi empregada para explorar a capacidade de os BM preverem mortalidade hospitalar. A adição do BM aos preditores clínicos principais melhorou significativamente a AUROC, aumentando de 90,31% (IC 95%: 70,78–85,33%) para 92,65% (IC 95%: 86,86–95,74%). Também foram observadas melhorias significativas na sensibilidade, que aumentou de 40% para 70% ($p < 0,001$), no valor preditivo negativo, que aumentou de 82% para 89% ($p = 0,014$), na acurácia, que aumentou de 80% para 93% ($p = 0,003$), e nas razões de verossimilhança de um teste positivo/negativo ($p < 0,001$). Duplicar a razão de verossimilhança de um teste positivo com a adição dos BM duplicou as chances de prever corretamente a mortalidade hospitalar. Dentro da faixa de resultados falsos-positivos de 10–15%, considerada aceitável em muitas aplicações de triagem, os BM melhoraram a previsão correta da mortalidade hospitalar em aproximadamente 10–30% em comparação com a ROC sem o BM (Figura 11).

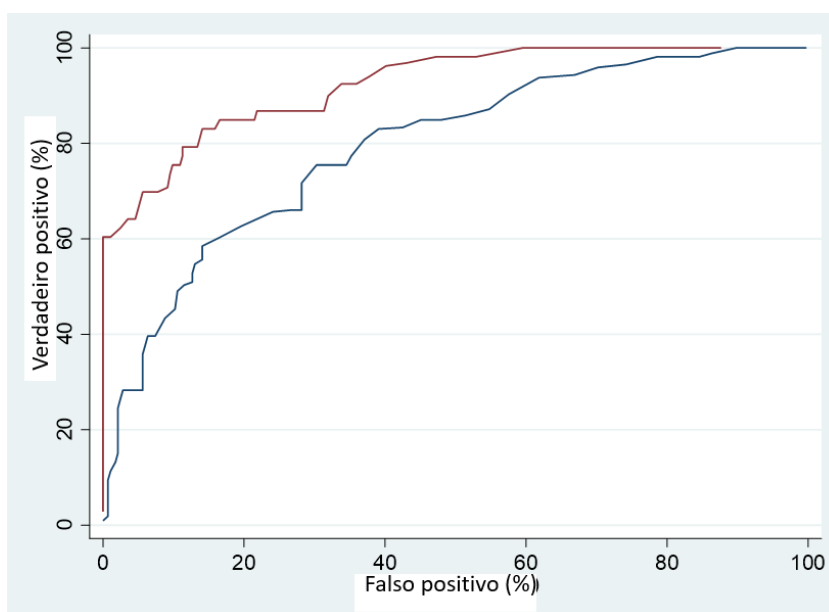


Figura 11: A adição do BM aos preditores clínicos principais melhorou significativamente a AUROC (em vermelho).

4.10 FENOTIPAGEM DOS PACIENTES COM COVID-19 BASEADA NOS BIOMARCADORES METABÓLICOS

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação par a par dos biomarcadores medidos, e os *clusters* de biomarcadores coexpressos hierarquicamente foram mostrados na matriz de correlação correspondente. O *cluster* entre insulina/resistina e leptina reforçou a associação observada entre esses biomarcadores e a gravidade da doença. Este cluster hierárquico foi estendido para a grelina na etapa seguinte, e a grelina foi associada à gravidade da doença. Surpreendentemente, o cortisol, que estava associado à gravidade da doença e era o único biomarcador independentemente associado à mortalidade, não se agrupou com esses biomarcadores (Figura 12).

Para explorar ainda mais essa possível relação, foi realizada uma análise de clusterização não hierárquica por K-means. Utilizando todos os biomarcadores medidos, foram identificados dois fenótipos: fenótipo 1, que incluía 147 pacientes, e fenótipo 2, que incluía 66 pacientes. As características demográficas e clínicas foram semelhantes entre os dois fenótipos (Tabela 2). Os fenótipos distintos foram associados à escala de gravidade da OMS, mas não à mortalidade.

Resultados semelhantes foram obtidos usando a clusterização não hierárquica por K-means para orientar a matriz de correlação e o aglomerado hierárquico para selecionar alguns biomarcadores para determinar os fenótipos. Foi possível realizar uma fenotipagem semelhante usando apenas os níveis de leptina e insulina.

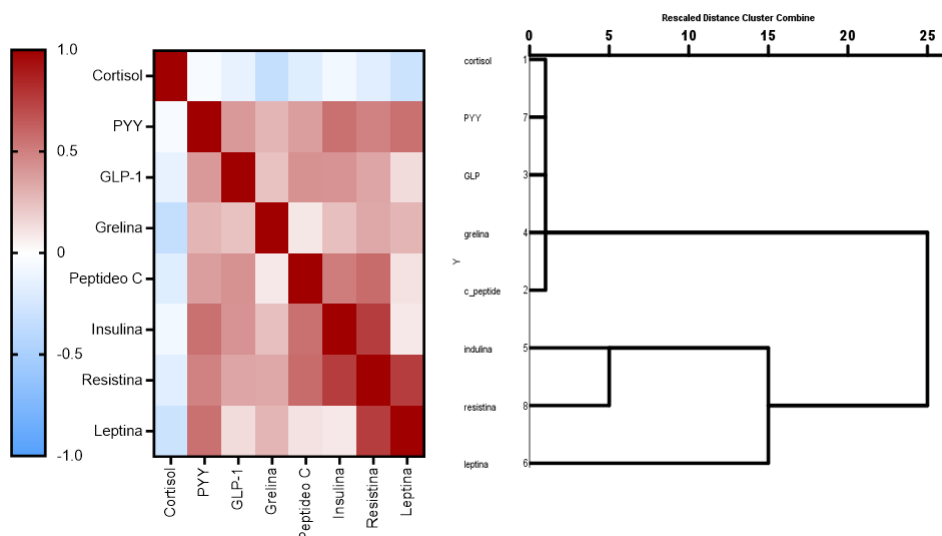


Figura 12: Formação dos Clusters.

Tabela 2. Características dos BM nos clusters

	Cluster 1 (n=147)	Cluster 2 (n=66)	P-value
Sexo, masculino, n (%)	98 (67)	38 (58)	0.20
Idade, média (DP)	56 (16)	53 (14)	0.17
IMC, médio (DP)	27 (9)	28 (9)	0.23
Tempo de início dos sintomas, dias, média (DP)	10.7 (4.1)	10.5 (3.6)	0.91
Transferido de, n (%)			
Emergência	108 (73)	44 (67)	
Enfermaria COVID-19	7 (5)	6 (9)	0.40
Outro hospital	32 (22)	16 (24)	
Pneumonia extensa em TCt, n (%)	58 (39)	21 (32)	0.48
CCI, média (DP)	1.9 (1.5)	1.5 (1.5)	0.12
DM, n (%)	17 (12)	4 (6)	0.21
Uso de corticoide, n (%)	115 (78)	51 (77)	0.87
SAPS-3, média (DP)	42 (26)	50 (23)	0.13
SOFA na admissão, média (DP)	3.6 (2.9)	3.0 (2.7)	0.081
Cortisol, média (DP)	41 (63)	18 (37)	0.002
Peptídeo-C, média (DP)	839 (858)	1258 (1407)	0.002
GLP-1, média (DP)	310 (255)	424 (255)	<0.001
Grelina, média (DP)	957 (483)	1199 (564)	<0.001
Insulina, média (DP)	10845 (2642)	11882 (2682)	0.001
Leptina, média (DP)	5581 (3442)	18390 (5994)	<0.001

PYY, média (DP)	188 (25)	189 (18)	0.627
Resistina, média (DP)	8654 (5338)	12229 (6111)	<0.001
Escala de gravidade da OMS, n			
(%)	53 (36)	34 (51)	
Categoria 5	36 (24)	7 (11)	0.03
Categoria 6	58 (40)	25 (38)	
Categoria 7			
Óbitos, n (%)	36 (24)	17 (26)	0.84

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi evidenciada a relação entre os BM e a gravidade da COVID-19, bem como sua utilidade como ferramenta prognóstica quando associada a dados clínicos do paciente. Ao analisar individualmente os BM, constatamos que os pacientes em ventilação mecânica apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de cortisol e resistina, estabelecendo uma associação entre esses dois biomarcadores e à gravidade da doença. Em contraste, nos pacientes que necessitaram apenas de oxigênio suplementar, sem requerer ventilação mecânica não invasiva ou invasiva, verificou-se níveis mais elevados de leptina.

Adicionalmente, observou-se que os níveis plasmáticos de grelina e insulina foram superiores em pacientes hospitalizados em comparação com aqueles tratados em regime ambulatorial. Esses achados indicam a relevância dos BM como indicadores prognósticos, ressaltando suas diferenças nos diversos grupos de pacientes, sejam eles submetidos à ventilação mecânica, hospitalizados ou dependentes de oxigênio suplementar.

Os resultados apresentados neste estudo convergem com os dados presentes na literatura. Em um estudo retrospectivo realizado com 62 pacientes hospitalizados por COVID-19, foi observado que os níveis de resistina eram significativamente superiores em pacientes com SARS-CoV-2 em relação a controles saudáveis e que os níveis de resistina eram capazes de prever a gravidade da doença, evidenciado no estudo pela análise da curva ROC. Também houve associação entre os níveis de resistina e citocinas pró-inflamatórias (Perrotta et al., 2023). Sulicka-Grodzicka et al. (2022) identificaram em uma coorte com 254 pacientes que os níveis séricos de resistina eram mais elevados em pacientes com COVID-19 grave no primeiro dia de internação em comparação aqueles com doença leve. Perpiñan et al. demonstraram através de um estudo prospectivo realizado com 146 pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2, que os níveis mais elevados de resistina foram associados a maior gravidade da pneumonia por COVID-19, estando relacionados a classe 6, 7 e 8 pela classificação da OMS e, em conjunto com IL-5, a resistina foi o melhor preditor precoce da necessidade de ventilação invasiva por COVID-19. Curiosamente, essas previsões baseadas na resistina não estavam relacionadas à obesidade e à síndrome metabólica (Perpiñan et al., 2022).

Reforçando o papel da resistina na inflamação, observou-se sua associação com uma maior expressão de moléculas de adesão ICAM-1 (do inglês: *intercellular adhesion molecule-1*) e VCAM-1 (do inglês: *vascular cell adhesion molecule-1*) e a maiores níveis plasmáticos de IL-6, IL-10 e MCP-1 em pacientes com COVID-19 e novamente os níveis mais altos dessa adipocina estiveram relacionados com piores desfechos (Ebihara et al., 2022). Em estudo proposto por Flikweert et al., foi observado que pacientes graves e criticamente enfermos com COVID-19 possuíam níveis mais altos de resistina em comparação com pacientes menos graves e controles assintomáticos. O estudo também indicou que os neutrófilos eram a principal fonte da resistina no plasma, destacando seu potencial como marcador para a progressão e desfecho da doença. Vale ressaltar que pacientes com COVID-19 não criticamente enfermos e que apresentaram elevados níveis plasmáticos de resistina possuíam maior probabilidade de evoluir para uma forma grave da doença e menor chance de sobreviver, evidenciando a resistina como um possível marcador de progressão da COVID-19 (Flikweert et al., 2023).

É importante destacar que estudos anteriores mostraram o potencial da resistina como marcador de gravidade na sepse e no choque séptico, evidenciando seu papel nas adaptações metabólicas observadas nessas condições e na manutenção da cascata inflamatória (Sundén-Cullberg et al., 2007; Vassiliadi et al., 2012). Na sepse, a resistina esteve associada a um aumento de citocinas inflamatórias como IL-6, IL-8, IL-10 e MCP-1 na fase aguda da doença e esteve associada a pior prognóstico e a maior gravidade do quadro (Ebihara et al., 2021). Macdonald et al. (2014) mostraram que níveis elevados de resistina, IL-8 e NGAL (do inglês: *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) estavam significativamente associados a quadros mais graves de sepse. As concentrações de resistina também se mostraram diretamente relacionadas a escores de gravidade bem validados como o SOFA e o APACHE II, com uma associação com mortalidade na sepse comparável a eles (Bonenfant et al., 2022). Feng et al. (2021) identificaram a resistina como um potencial marcador de gravidade em quadros de pneumonia adquirida na comunidade, estando os níveis séricos aumentados de resistina associados à gravidade e tempo de internação em pacientes com essa condição.

A leptina, predominantemente secretada pelo tecido adiposo branco, está intimamente ligada aos níveis de gordura corporal. Essa molécula desempenha diversas funções no sistema imunológico, atuando como uma citocina e coordenando

respostas tanto inatas quanto adaptativas do hospedeiro. A leptina exerce influência sobre a proliferação de células apresentadoras de antígeno, monócitos e células T auxiliares, impactando posteriormente a secreção de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-2 e IL-6. Além disso, a leptina apresenta similaridades estruturais e funcionais com a IL-6, ativando vias de sinalização JAK/STAT e NF- κ B (Maurya et al., 2021; Nigro et al., 2023). A hiperleptinemia foi identificada como um dos parâmetros clínicos associados à infecção por SARS-CoV-2, levantando questionamentos acerca de sua função na ampliação da tempestade de citocinas, especialmente em pacientes obesos (Grewal e Buechler, 2023; Nigro et al., 2023).

Devido a suas similaridades estruturais com a IL-6, foi hipotetizado que leptina poderia atuar aumentando a expressão dessa citocina por meio da ligação ao receptor de leptina, ativando vias de sinalização responsáveis não só pela amplificação, mas pela desregulação da resposta inflamatória, levando a quadros mais graves de COVID-19 em pacientes obesos (Maurya et al., 2021). Apesar de promissora, essa hipótese ainda não foi totalmente comprovada. Boicean et al. (2023) verificaram se os níveis séricos de leptina se correlacionavam aos de biomarcadores clássicos relacionados à gravidade da COVID-19, como razão neutrófilo/linfócitos; proteína C reativa, fibrinogênio, D-dímero, IL-6 entre outros. Surpreendentemente, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de IL-6 e leptina. Não foi encontrada correlação entre leptina e outros biomarcadores, exceto por uma correlação positiva com os níveis de glicose sanguíneos.

A relação entre os níveis de leptina e a infecção por SARS-CoV-2 não está completamente estabelecida na literatura, com estudos apresentando resultados divergentes. Parece existir uma tendência de que os níveis de leptina sejam mais elevados em pacientes com pneumonia por COVID-19 em comparação com controles saudáveis. No estudo conduzido por Tonon et al. (2022), essa diferença foi notada exclusivamente em pacientes com IMC ≥ 25 kg/m², não se manifestando em indivíduos com IMC mais baixo. Larsson et al. (2021) também encontraram essa tendência em seus resultados, embora o IMC não tenha sido avaliado. Em um grupo de 62 pacientes com COVID-19, cujos sintomas iniciaram menos de 3 dias antes da internação hospitalar, os níveis circulantes de leptina foram encontrados elevados em comparação com 62 controles saudáveis. Apesar de isso contribuir para as evidências de que níveis elevados de leptina podem indicar infecção por SARS-CoV-2, as interpretações desse estudo são limitadas devido ao maior IMC dos pacientes com

COVID-19, o que pode explicar os níveis mais elevados de leptina no soro, independentemente da infecção por SARS-CoV-2 (Perrotta et al., 2023).

Em contraponto aos resultados mencionados anteriormente, o estudo conduzido por Flikweert et al. (2023) não identificou diferenças significativas nos níveis plasmáticos de leptina entre controles saudáveis e pacientes com COVID-19, abrangendo casos leves, moderados e críticos. Di Filippo et al. (2021) não constataram diferenças entre os níveis sistêmicos de leptina em pacientes com COVID-19 leve, moderada e grave, sugerindo que, isoladamente, essa adipocina não se correlaciona com a gravidade da doença. Sulicka-Grodzicka et al. (2022) encontraram níveis séricos semelhantes de leptina em pacientes com COVID-19, independentemente da gravidade da doença, com esse marcador diminuindo em todos os grupos durante a hospitalização. De maneira análoga, em uma coorte de 195 pacientes hospitalizados com COVID-19, os níveis plasmáticos de leptina permaneceram relativamente estáveis durante a estadia no hospital e não estavam relacionados à inflamação ou aos desfechos clínicos (De Nooijer et al., 2023).

Complicando ainda mais a interpretação dos estudos que analisam os níveis de leptina em pacientes com COVID-19, uma análise de regressão logística realizada em dados de 128 pacientes com COVID-19 revelou que os níveis de leptina apresentaram um efeito protetor. Concentrações séricas mais elevadas de leptina estavam associadas a uma redução na taxa de mortalidade intra-hospitalar (Rocco et al., 2022). Embora a leptina isoladamente não esteja estabelecida como biomarcador de gravidade na COVID-19, uma elevada razão adiponectina/leptina foi associada a um estado de boa saúde, evidenciado por um menor IMC, menor prevalência de DM e HAS, e um reduzido risco de admissão na UTI e mortalidade em coortes de pacientes infectados por SARS-CoV-2. Nestes estudos, sinalizando seu potencial como marcador, a razão entre adiponectina e leptina permitiu a distinção entre casos de pneumonia por COVID-19 e controles saudáveis (Di Felippo et al., 2021; Tonon et al., 2022). Nossos resultados evidenciam a incerteza quanto ao papel dos níveis de leptina durante a infecção por COVID-19. Observamos que os níveis de leptina eram mais elevados na categoria 5 da OMS em comparação com todas as outras categorias. No entanto, não identificamos uma associação significativa entre esses níveis e a taxa de mortalidade.

Observamos também níveis de grelina e insulina maiores em pacientes hospitalizados (categorias 5-7 pela classificação da OMS). O papel da grelina na

COVID-19 não é completamente compreendido. Sabe-se que a grelina tem a capacidade de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias liberadas por monócitos, células T e macrófagos. Além disso, ela inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias induzidas por leptina, incluindo IL-1b, IL-6 e TNF em linfócitos T humanos. Estudos indicam que a grelina aumenta a produção de IL-10, citocina que diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias, tendo ação imunomoduladora (Baatar et al., 2011; Mathur et al, 2021; Narula et al., 2015). Em casos de SDRA, a administração de grelina demonstrou melhorar a função pulmonar e reduzir a mortalidade em camundongos. Esses efeitos estão associados à inibição do NF-κB e a redução de citocinas pró-inflamatórias nos alvéolos pulmonares. Em modelos de sepse em camundongos, a grelina protegeu o tecido pulmonar, inibindo a infiltração de neutrófilos e também reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (Koch et al., 2010; Mathur et al, 2021).

Além disso, a grelina interage com receptores envolvidos na entrada do SARS-CoV-2, como o receptor da ECA2, sugerindo que ela possui atividade antiviral (Kuliczowska-Płaksej et al., 2023). Os receptores de grelina são expressos em muitos órgãos, incluindo pulmões (especialmente macrófagos alveolares), rins, coração, intestino, fígado e tecido adiposo, porém sua ação nesses órgãos não é totalmente elucidada, principalmente em doenças agudas (Mathur et al, 2021). Atualmente, há uma lacuna de dados suficientes sobre o papel dos níveis de grelina na COVID-19. Neste estudo, observaram-se níveis mais elevados de grelina em pacientes sobreviventes de COVID-19. Também foi constatada uma correlação inversa entre os níveis de grelina, a duração da VM e o tempo de permanência em UTI. No entanto, é importante ressaltar que esses dados não fornecem conclusões definitivas. Similarmente, em pacientes sépticos, concentrações séricas elevadas de grelina na admissão na UTI foram um preditor de prognóstico favorável em relação a mortalidade (Koch et al., 2010; Nikitopoulou et al., 2020).

No presente estudo, os níveis de insulina se elevaram em formas mais graves da doença em comparação com pacientes nas categorias 1 e 2 da OMS. Como observado na sepse, a COVID-19 pode induzir um estresse hipermetabólico associado a hiperglicemia e resistência à insulina (Rivas e Nugent, 2021). O hiperinsulinismo pode representar uma resposta adaptativa à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, oferecendo uma explicação parcial para nossos resultados.

Existe uma prevalência significativa de hiperglicemia em pacientes críticos afetados pela COVID-19. Inicialmente, acreditava-se que o mecanismo por trás da hiperglicemia estava relacionado à ação direta ou indireta do SARS-CoV-2 nas células beta-pancreáticas, resultando em uma deficiência na produção de insulina. Outra possível via seria a tempestade de citocinas desempenhando um papel importante na facilitação da resistência à insulina e hiperestimulando as células beta-pancreáticas, inicialmente levando a hiperinsulinismo (He et al., 2021). Montefusco et al. (2021) observaram que os pacientes com SDRA por COVID-19 apresentaram hiperinsulinemia e elevação de peptídeo C em comparação com pacientes com SDRA sem COVID-19. Reiterer et al. (2021) sugeriram que a hiperglicemia associada à COVID-19 poderia ser desencadeada pela infecção viral de adipócitos, resultando na redução da liberação de adiponectina, um hormônio glicorregulador, e subsequente resistência secundária à insulina. Em contraste com os pacientes cuja hiperglicemia tem origem na falha das células beta, os pacientes com COVID-19 apresentaram níveis mais baixos de adiponectina circulante e níveis elevados de peptídeo C circulante, indicando possível hiperestimulação das células beta e, por conseguinte, explicando o hiperinsulinismo nesses pacientes (Langouche et al., 2021). Tais dados seriam uma explicação possível para os resultados deste trabalho.

No que tange à mortalidade intra-hospitalar, identificamos que a única variável significativamente correlacionada a ela, após ajuste para variáveis clínicas, foi o nível mais elevado de cortisol, emergindo como um marcador prognóstico independente em pacientes críticos com COVID-19. Até o momento, o cortisol tem sido o biomarcador mais extensivamente estudado na COVID-19. Estudos prospectivos e metanálise mostraram que maiores níveis basais de cortisol estão associados a maior mortalidade pela COVID-19, sendo um marcador independente para gravidade e mortalidade relacionado ao SARS-CoV-2. Provavelmente isso se deve a alterações agudas causadas pela ativação do eixo HHA em resposta à doença (Amiri-Dashatan et al., 2022; Güven e Gültekin, 2021; Keskin et al., 2022; Pal, 2020; Tan et al., 2020).

Surpreendentemente, não foram encontradas correlações significativas entre o IMC e os BM mensurados, exceto por uma correlação fraca com os níveis de leptina. De Nooijer et al. (2022) encontraram níveis mais altos de leptina e mais baixos de adiponectina em pacientes com maiores IMCs, porém os níveis de resistina mais elevados não foram relacionados com IMC e estavam significativamente relacionados com marcadores inflamatórios. Nesse estudo, a leptina não se associou a desfechos

clínicos e inflamação. Perpiñan et al. (2022) demonstraram em seu estudo que a resistina estava relacionada à gravidade da COVID-19, porém sem apresentar relação com a obesidade ou com síndrome metabólica. Uma explicação para tal ocorrência pode estar no fato de que a leptina é diretamente produzida pelo tecido adiposo branco, possuindo relação direta com a massa de gordura, principalmente gordura visceral. Já a resistina é produzida em seres humanos predominantemente por macrófagos e células mononucleares, sendo sua produção no tecido adiposo mínima, estando altamente relacionada a processos inflamatórios. Flikweert et al. (2022) propuseram a hipótese de que a COVID-19 pode induzir disfunção do tecido adiposo e uma secreção alterada de adipocinas, estando esse fenômeno mais associado à saúde metabólica do que especificamente ao IMC. Além disso, a falta de correlação entre o IMC e os BM em nosso estudo pode ser secundário ao menor IMC médio presente em nossa coorte, onde apenas 39% (84 de 213 pacientes com IMC ≥ 30) eram obesos.

Independentemente dos parâmetros clínicos, a categorização de pacientes com COVID-19 em dois fenótipos associados à gravidade da doença, como realizado no presente estudo, é uma abordagem que pode se revelar valiosa para proporcionar cuidados mais personalizados. Wang et al. (2021) identificaram cinco fenótipos em pacientes hospitalizados com COVID-19, utilizando variáveis como creatinina, albumina, PCR, contagem de glóbulos brancos e características clínicas. O fenótipo caracterizado por insuficiência renal, hipoalbuminemia, anemia, linfopenia e níveis elevados de PCR apresentou maior probabilidade de transferência para a UTI ou mortalidade intra-hospitalar. Em outro estudo, foram identificados três subfenótipos de pacientes, predominantemente determinados por histórico de hipertensão crônica, presença de febre, sintomas respiratórios e não respiratórios, além da idade. Esses subfenótipos mostraram uma forte associação com a deterioração clínica dos pacientes. A validação desses resultados em outras coortes é necessária para confirmar essas descobertas (Data Sciences Collaborative Group, 2021).

Adicionalmente, alguns fenótipos mostraram associações positivas com melhores desfechos após a introdução da terapia com dexametasona para tratar a COVID-19, reforçando a ideia de que a fenotipagem dos pacientes pode influenciar o prognóstico e a estratificação do tratamento (Bruse et al., 2022). Até o momento, este estudo representa o primeiro a fornecer fenótipos discriminativos baseados exclusivamente nos níveis de biomarcadores metabólicos.

Esse estudo possui algumas limitações. Os biomarcadores foram analisados em um único momento após a admissão hospitalar, levando à falta de informações sobre modificações metabólicas ao longo do tempo e sua associação com a progressão da doença. Outro fator limitante é que algumas adipocinas relevantes, como adiponectina e visfatina, não foram medidas, impedindo uma avaliação abrangente do papel dos biomarcadores em pacientes com COVID-19. Também sabemos que o controle glicêmico durante a permanência na UTI poderia afetar a mortalidade e ser impactado pelo uso de dexametasona, mas, infelizmente, não temos informações sobre esses parâmetros (como glicose média capilar, hemoglobina glicada), e isso deve ser observado como uma limitação do nosso estudo. Além disso, um modelo exploratório de *machine learning* foi utilizado para fenotipagem dos grupos, o que pode gerar algumas limitações para interpretação dos dados.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, o cortisol foi o único biomarcador individual independentemente associado à mortalidade; no entanto, os biomarcadores metabólicos melhoraram a previsão de mortalidade quando adicionados aos parâmetros clínicos. Os fenótipos de biomarcadores metabólicos foram distribuídos de maneira diferente de acordo com a gravidade da COVID-19, mas não estavam associados à mortalidade. Em conjunto, esses resultados sugerem que os biomarcadores metabólicos podem desempenhar um papel na progressão da COVID-19 e podem refletir um desequilíbrio em diferentes vias afetadas pela infecção pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A respiratory viruses. *Front Immunol.* 11 de setembro de 2020.
- Ahmadi, I.; Estabraghnia Babaki, H.; Maleki, M., et al. Changes in Physiological Levels of Cortisol and Adrenocorticotrophic Hormone upon Hospitalization Can Predict SARS-CoV-2 Mortality: A Cohort Study. *Int. J. Endocrinol.* 2022.
- Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci.* 50(SI-1):515–9. 21 de abril de 2020.
- Amiri-Dashatan, N.; Koushki, M.; Parsamanesh, N., et al. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Med V.* 70, 766–772. 2022.
- Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP et al. A guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *The FEBS Journal.* 287(17):3633–50. Setembro de 2020.
- Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. Vol 340(1):44–58. *Molecular and Cellular Endocrinology.* Junho de 2011.
- Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, et al. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol.* 27 de abril de 2022;
- Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for prognosis and treatment response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med.* Vol 41(6):540–8. 1º de novembro de 2021;
- Boicean LC, Birlutiu RM, Birlutiu V. Correlations between serum leptin levels and classical biomarkers in SARS-CoV-2 infection, in critically ill patients. *Microbial Pathogenesis.* setembro de 2023;
- Bonenfant J, Li J, Nasouf L, Miller J, Lowe T, Jaroszewski L, et al. Resistin Concentration in Early Sepsis and All-Cause Mortality at a Safety-Net Hospital in Riverside County. *JIR.* Volume 15:3925–40. Julho de 2022;
- Bruse N, Kooistra EJ, Jansen A, van Amstel RBE, de Keizer NF, Kennedy JN, et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients. *Critical Care.* Vol 26:244. 2022;
- Chams N, Chams S, Badran R et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* Vol 8:383.29 de julho de 2020;
- Chen J, Huang Y, Liu C, et al. The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review. *Front Endocrinol.* 7 de setembro de 2023;

- Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microbial Pathogenesis*. janeiro de 2021.
- Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A et al. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Vol 57(6):365–88. 17 de agosto de 2020.
- Chwalba A, Machura E, Ziora K, et al. The role of adipokines in the pathogenesis and course of selected respiratory diseases. *Endokrynologia Polska*. Vol 70(6):504–10. 20 de dezembro de 2019.
- Clarke SA, Phylactou M, Patel B, et al. Preserved C-peptide in survivors of COVID-19: Post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Mar. Vol 24(3):570-574.
- Data Sciences Collaborative Group. Differences in clinical deterioration among three sub-phenotypes of COVID-19 patients at the time of first positive test: results from a clustering analysis. *Intensive care medicine*. Vol 47:113–5. 2021.
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. Vol 21(3):133–46. Março de 2023.
- Deane A, Chapman MJ, Fraser RJ, Horowitz M. Bench-to-bedside review: The gut as an endocrine organ in the critically ill. *Crit Care*. 2010.
- De Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. Vol 71(2):332–8. Maio de 2012.
- Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. Vol 51(5):384–7. Julho de 2020.
- De Nooijer, A.H.; Kooistra, E.J.; Grondman, I. et al. RCI-COVID-19 Study Group. Adipocytokine plasma concentrations reflect influence of inflammation but not body mass index (BMI) on clinical outcomes of COVID-19 patients: A prospective observational study from the Netherlands. *Clin. Obes*. Vol 13, e12568. 2022.
- Di Filippo, L.; De Lorenzo, R.; Sciorati, C. et al. Adiponectin to leptin ratio reflects inflammatory burden and survival in COVID-19. *Diabetes Metab*. Vol 47. 2021.
- Ebihara T, Matsumoto H, Matsubara T, et al. Adipocytokine Profile Reveals Resistin Forming a Prognostic-Related Cytokine Network in the Acute Phase of Sepsis. *Shock*. Vol 56(5):718–26. Novembro de 2021.
- Ebihara, T.; Matsumoto, H.; Matsubara, et al. Resistin associated with cytokines and endothelial cell adhesion molecules is related to worse outcome in COVID-19. *Front. Immunol*. Vol 13. 2022.
- Fadl N, Ali E, Salem TZ. COVID-19: Risk Factors Associated with Infectivity and Severity. *Scand J Immunol [Internet]*. junho de 2021. 93(6). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.13039>

- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol 115(5):911–9. Maio de 2005.
- Feng CM, Cheng JY, Xu Z, et al. Associations of serum resistin with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia. *Front Immunol*. 9 de novembro de 2021.
- Flikweert, A.W.; Kobold, A.C.M.; van der Sar-van der Brugge, S. et al. Circulating adipokine levels and COVID-19 severity in hospitalized patients. *Int. J. Obes*. Vol 47, 126–137. 2023.
- Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Mera A, Lago F, et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British J Pharmacology*. Vol 175(10):1569–79. Maio de 2018;
- Fouladseresht H, Doroudchi M, Rokhtabnak N, et al. Predictive monitoring and therapeutic immune biomarkers in the management of clinical complications of COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. Vol 58:32–48. Abril de 2022.
- Glatter KA, Finkelman P. History of the plague: an ancient pandemic for the age of COVID-19. *The American Journal of Medicine*. Vol 134(2):176–81. Fevereiro de 2021.
- Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol*. Vol 19(7):475–95. Julho de 2022.
- Grewal T, Buechler C. Adipokines as Diagnostic and Prognostic Markers for the Severity of COVID-19. *Biomedicines*. Vol 11(5):1302. 27 de abril de 2023.
- Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L et al. SARS-CoV-2: specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci*. Vol 23(3):1716. 2 de fevereiro de 2022.
- Güven M, Gültekin H. Could serum total cortisol level at admission predict mortality due to coronavirus disease 2019 in the intensive care unit? A prospective study. *Sao Paulo Med J*. Vol 139:398-404. 2021.
- He X, Liu C, Peng J, Li Z, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Sig Transduct Target Ther*. Vol 6(1):427. 16 de dezembro de 2021.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. Vol 444(7121):860–7. 14 de dezembro de 2006.
- Hu B, Guo H, Zhou P et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. Vol 19(3):141–54. Março de 2021.

- Ilias I, Vassiliou AG, Keskinidou C, et al. Changes in Cortisol Secretion and Corticosteroid Receptors in COVID-19 and Non COVID-19 Critically Ill Patients with Sepsis/Septic Shock and Scope for Treatment. *Biomedicines*. Vol 11(7):1801. 23 de junho de 2023.
- Jung, C.H.; Kim, B.Y.; Mok, J.O, et al. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig*. 2014.
- Karki, R., Kanneganti, TD. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J Transl Med*. 2022.
- Keskin M, Polat SB, Ates İ, İzdes S, Güner HR, Topaloglu O, et al. Is There Any Correlation between Baseline Serum Cortisol Levels and Disease Severity in PCR-Positive COVID-19 Patients with and without Diabetes Mellitus? *Vaccines (Basel)*. Vol 10:1361. 2022.
- Khwatenge CN, Pate M, Miller LC et al. Immunometabolic dysregulation at the intersection of obesity and COVID-19. *Front Immunol*. 19 de outubro de 2021; 12:732913
- Kuliczowska-Płaksej J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Zembska A, et al. Ghrelin and Leptin Concentrations in Patients after SARS-CoV2 Infection. *JCM*. Vol 12(10):3551.18 de maio de 2023.
- Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med*. Vol 18(1):353. Dezembro de 2020.
- Larsson, A.; Lipcsey, M.; Hultstrom, M et al. Plasma Leptin Is Increased in Intensive Care Patients with COVID-19—An Investigation Performed in the PronMed-Cohort. *Biomedicines* 2021, 10, 4.
- Li, S.; Li, X. Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Sci. Bull*. 2016, 61, 1480–1488.
- Li X, To KKW. Biomarkers for severe COVID-19. *EBioMedicine*. junho de 2021; 68:103405.
- Langouche L, Van Den Berghe G, Gunst J. Hyperglycemia and insulin resistance in COVID-19 versus non-COVID critical illness: Are they really different? *Crit Care*. Vol 25(1):437. Dezembro de 2021.
- Lopez L, Sang PC, Tian Y, Sang Y. Dysregulated Interferon Response Underlying Severe COVID-19. *Viruses*. Vol 12(12):1433. 13 de dezembro de 2020.
- Love KM, Liu Z. DPP4 Activity, Hyperinsulinemia, and Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol 106(6):1553–65.13 de maio de 2021.
- Luppi P, Drain P. C-peptide antioxidant adaptive pathways in β cells and diabetes. *J Intern Med*. Vol 281(1):7–24. Janeiro de 2017.

- Macdonald SPJ, Stone SF, Neil CL, et al. Sustained Elevation of Resistin, NGAL and IL-8 Are Associated with Severe Sepsis/Septic Shock in the Emergency Department. Stover CM, organizador. PLoS ONE. Vol 9(10):e110678. 24 de outubro de 2014.
- Mathur N, Mehdi SF, Anipindi M, Aziz M, Khan SA, Kondakindi H, et al. Ghrelin as an Anti-Sepsis Peptide: Review. Front Immunol. 28 de janeiro de 2021.
- Maurya R, Sebastian P, Namdeo M, Devender M, Gertler A. COVID-19 Severity in Obesity: Leptin and Inflammatory Cytokine Interplay in the Link Between High Morbidity and Mortality. Front Immunol. 18 de junho de 2021;12:649359.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. março de 2020;25(10):2000180.
- Morabia, A. Pandemics and the development of scientific methods in the history of epidemiology. Colomb Med. Vol 51(3). 1 de setembro de 2020.
- Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, De Oiveira ARS et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. Biol Trace Elem Res. outubro de 2019.
- Moreno-Fernandez J, Ochoa J, Ojeda ML, et al. Inflammation and oxidative stress, the links between obesity and COVID-19: a narrative review. J Physiol Biochem Vol 191(2):323–30. Agosto de 2022;78(3):581–91
- Montazersaheb, S., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Hejazi, M.S. et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. Virol J. 2022. 19, 92.
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. Nat Metab. Vol 3(6):774–85. 25 de maio de 2021.
- Muskiet, F.A.J., Carrera-Bastos, P., Pruijboom, L. et al. Obesity and leptin resistance in the regulation of the type I interferon early response and the increased risk for severe COVID-19. Nutrients 14, 1388; 2022.
- Narula T, DeBoisblanc BP. Ghrelin in Critical Illness. Am J Respir Cell Mol Biol. Vol 53(4):437–42. Outubro de 2015.
- Nigro E, D'Agnano V, Quarcio G, et al. Exploring the Network between Adipocytokines and Inflammatory Response in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. Nutrients. Vol 15(17):3806. 30 de agosto de 2023.
- Nikitopoulou I, Kampisiouli E, Jahaj E, Vassiliou AG, Dimopoulou I, Mastora Z, et al. Ghrelin alterations during experimental and human sepsis. Cytokine. Março de 2020.

- Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. Vol 94:154–5. Maio de 2020;.
- Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annu Rev Physiol*. Vol 72(1):219–46. 17 de março de 2010.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. Vol 11(2):85–97. Fevereiro de 2011.
- Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. Vol 68:251-252. 2020.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal*. Vol 97(1147):312–20. 1 de maio de 2021.
- Paredes S, Ribeiro L. Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? *Rev Assoc Med Bras*. Vol 60(1):84–92. Fevereiro de 2014.
- Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X. et al. Resistin and IL-15 as predictors of invasive mechanical ventilation in COVID-19 pneumonia irrespective of the presence of obesity and metabolic syndrome. *J. Pers. Med*. 2022, 12, 391.
- Perrotta F, Scialò F, Mallardo M, et al. Adiponectin, leptin, and resistin are dysregulated in patients infected by SARS-CoV-2. *IJMS*. Vol 24(2):1131. 6 de janeiro de 2023.
- Post A, Bakker SJL, Dullaart RPF. Obesity, adipokines and COVID-19. *Eur J Clin Investigation*. Vol 50(8): e13313. Agosto de 2020.
- Rahman S, Montero MTV, Rowe K et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Vol 14(5):601–21.4 de maio de 2021.
- Reiterer M, Rajan M, Gómez-Banoy N, et al. Hyperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2. *Cell Metab*. Vol 33(11):2174–88. 2021.
- Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation. *Front Endocrinol*. 14 de julho de 2022; 13:873699.
- Rivas AM, Nugent K. Hyperglycemia, insulin, and insulin resistance in sepsis. *Am J Med Sci*. 2021; 361:297-302.
- Rocco, J.M.; Laghetti, P.; Di Stefano, et al. Impact of innate immunity, endothelial damage, and metabolic biomarkers on covid-19 severity and mortality. *Open. Forum Infect. Dis*. 2022, 9, ofac427.

- Russo C, Morello G, Mannino G, Russo A, Malaguarnera L. Immunoregulation of Ghrelin in neurocognitive sequelae associated with COVID-19: an in silico investigation. *Gene*. agosto de 2022; 834:146647.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 3 de janeiro de 2017;127(1):1–4.
- Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Painel Coronavírus. 2.0. [S. l.], 3 dez. 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 4 dez. 2023.
- Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 29 de janeiro de 2021;13(2):202.
- Shi K, Liu Y, Zhang Q, et al. Severe type of COVID-19: pathogenesis, warning indicators and treatment. *Chin J Integr Med*. janeiro de 2022;28(1):3–11.
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB. Global pandemics interconnected — obesity, impaired metabolic health and COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. março de 2021;17(3):135–49.
- Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. janeiro de 2017;97(1):411–63.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 19 de junho de 2020;69(24):759–65.
- Straub RH, Cutolo M. Glucocorticoids and chronic inflammation. *Rheumatology*. dezembro de 2016;55(suppl 2):ii6–14.
- Sulicka-Grodzicka, J.; Surdacki, A.; Surmiak, M. et al. Chemerin as a potential marker of resolution of inflammation in COVID-19 Infection. *Biomedicines* 2022, 10, 2462.
- Sun EWL, Martin AM, Young RL, Keating DJ. The Regulation of Peripheral Metabolism by Gut-Derived Hormones. *Front Endocrinol*. 4 de janeiro de 2019; 9:754.
- Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, et al. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Jun;35(6):1536-42.
- Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clinical Science*. 26 de março de 2021;135(6):731–52.
- Tan, T.; Khoo, B.; Mills, E.G. et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020, 8, 659–660.

- Templeman NM, Skovsø S, Page MM, Lim GE, et al. A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *Journal of Endocrinology*. março de 2017;232(3): R173–83.
- Tomo, S.; Banerjee, M.; Karli, S et al. Assessment of DHEAS, cortisol, and DHEAS/cortisol ratio in patients with COVID-19: A pilot study. *Hormones* 2022, 21, 515–518.
- Tonon, F.; Di Bella, S.; Giudici, F. et al. Discriminatory value of adiponectin to leptin ratio for covid-19 pneumonia. *Int. J. Endocrinol.* 2022, 9908450.
- Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* dezembro de 2020;96(1142):753–8.
- Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Investigation*. setembro de 2018;48(9): e12997.
- Vassiliadi DA, Tzanela M, Kotanidou A, et al. Serial changes in adiponectin and resistin in critically ill patients with sepsis: associations with sepsis phase, severity, and circulating cytokine levels. *J Crit Care*. 2012 Aug;27(4):400-9.
- Wang X, Jehi L, Ji X, Mazzone PJ. Phenotypes and Subphenotypes of Patients With COVID-19. *Chest*. junho de 2021;159(6):2191–204.
- Wang Y, Perlman S. COVID-19: Inflammatory Profile. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27; 73:65-80.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19). Dashboard With Vaccination Data (n.d.). Available at: <https://covid19.who.int/> [Accessed December 6, 2023].
- Yadav, A.; Jyoti, P.; Jain, S.K.; Bhattacharjee, J. Correlation of adiponectin and leptin with insulin resistance: a pilot study in healthy North Indian Population. *Indian J. Clin. Biochem*. 2011, 26, 193.
- Yang F, Zeng F, Luo X, Lei Y, Li J, Lu S, et al. GLP-1 Receptor: A New Target for Sepsis. *Front Pharmacol*. 14 de julho de 2021; 12:706908.
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *Journal Cellular Physiology*. junho de 2019;234(6):8152–61.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect*. junho de 2020;80(6):607–13.
- Yu L, Zhang X, Ye S et al. Obesity and COVID-19: mechanistic insights from adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 16 de junho de 2022;107(7):1799–811.

- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* junho de 2020; 215:108427.
- Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior.* fevereiro de 2021;11(2): e01960.
- Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL et al. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer. *Diabetes Metab J.* 31 de maio de 2021;45(3):285–311.
- Zhang J jin, Dong X, Liu G hui et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 19 de janeiro de 2022;64(1):90–107.
- Zhou, B., Kojima, S., Kawamoto, A., & Fukushima, M. COVID-19 pathogenesis, prognostic factors, and treatment strategy: urgent recommendations. *J Med Virol.* 2021; 93(5), 2694–2704.
- Zhu J, Zhong Z, Ji P et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Com Health.* abril de 2020;8(2):e000406.
- Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, et al. Adipokines and obesity: potential link to metabolic disorders and chronic complications. *IJMS.* 18 de maio de 2020;21(10):3570.
- Zsichla L, Müller V. Risk Factors of Severe COVID-19: A Review of Host, Viral and Environmental Factors. *Viruses.* 7 de janeiro de 2023;15(1):175.

APÊNDICE

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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.

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 comprometem 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.

Declaro estar recebendo uma via original deste documento, com todas suas páginas rubricadas por mim e pelo médico do estudo e por nós assinada e datada na última página. Tenho conhecimento de que uma segunda via original assinada, datada e rubricada deste documento será guardada pelo médico do estudo.

Nome do participante:

Assinatura Data

Nome da Testemunha*:

Assinatura Data

*A assinatura da testemunha só é necessária se o participante for incapaz de ler e/ou fornecer o consentimento por escrito.

Nome do representante legal (se aplicável):

Assinatura Data

Nome do pesquisador:

Assinatura Data

APÊNDICE B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL SÃO JOSÉ/SC

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 6 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: 4.407.025

Apresentação do Projeto:

Introdução: A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se caracteriza pela presença de sintomas gripais que evoluem com dispneia 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

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedet, 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

Há uma urgência mundial na realização de pesquisas sobre o coronavírus,^{6,7} especialmente Sars-CoV-2, que nos levem a uma melhor compreensão das funções de suas proteínas e respostas imunológicas, para compreender sua patogênese e identificar alvos terapêuticos. A resposta imunológica pode variar de acordo com o grau de infecção, não sendo apropriado correlacionar os marcadores imunológicos aos sintomas. Os pacientes infectados apresentam linfocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, aumento da proteína C-reativa^{3,8}, observando-se uma grande amplificação dessas alterações nas formas mais graves da doença em comparação com as formas menos graves^{3,9}. Os quadros graves têm sido associados a superativação de células T, manifestada pelo aumento de Th17, correlacionado com a alta acitotoxicidade das células T CD8¹⁰. Respostas imunes exacerbadas após a infecção são descritas como uma “tempestade de citocinas” (do inglês cytokine storm), associada a níveis excessivos de citocinas pró-inflamatórias e danos generalizados aos tecidos, incluindo a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)¹.

Em um recente estudo analisando o perfil inflamatório de casos moderados e graves, demonstraram que cytokine storm ocorre durante a infecção por Sars-CoV-2¹¹, mas o papel detalhado das citocinas na gravidade e progressão da doença ainda é desconhecido. Também foi relatado aumento da IL-2, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzível por interferon, proteína 1 quimio atrativa de monócitos, proteína inflamatória de macrófagos 1 A, proteína 1- e o fator de necrose tumoral-12,13. Além disso, um estudo multicêntrico retrospectivo recente de 150 casos confirmados de COVID-19 identificou a ferritina e a IL-6 como marcadores de fatalidade¹⁴. O envolvimento destes marcadores em SARGs decorrentes de outros agentes etiológicos é desconhecido.

A sinalização molecular da doença no momento da sua identificação será útil para o diagnóstico e prognóstico da infecção não apenas por SarsCoV-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 clinicamente relevantes como mortalidade e incapacidades a longo prazo.

Decisões diagnósticas e terapêuticas são baseadas no prognóstico dos pacientes. Modelos prognósticos são modelos estatísticos que combinam duas ou mais variáveis de pacientes para prever um desfecho clínico.^{15,16} Os modelos prognósticos podem auxiliar na descoberta de modalidades de tratamento mais eficazes para os desfechos de interesse. Os desfechos de maior interesse tanto individualmente como para a saúde pública são a mortalidade e as incapacidades. Incapacidades podem ser de natureza física (ex. paralisias, redução da capacidade pulmonar) ou mental (dificuldade cognitiva, sintomas depressivos), e variam quanto à sua intensidade e conseqüentemente impacto sobre a qualidade de vida.

A carga de uma doença (“burden”, do inglês carga) pode ser medida através de custos financeiros, mortalidade, morbidade e outros indicadores.¹⁶ A medida “DALY” do inglês “anos de vida ajustados pela incapacidade” (“disability adjusted life year”) estima o número de anos de vida com saúde perdidos devido à doença, invalidez ou morte precoce. Quanto mais precoce ocorrer o óbito ou incapacidade, maior será o impacto da patologia sobre o DALY¹⁶.

Pacientes sobreviventes de internação em UTI apresentam alto risco de apresentarem disfunção cognitiva e transtornos psiquiátricos cronicamente após a alta hospitalar.¹⁷ Os mecanismos não estão completamente esclarecidos, e envolvem impacto direto e indireto da resposta ao estresse, inflamação sistêmica, hipóxia, instabilidade hemodinâmica e infecções. Hoje sabemos que a incapacidade neuropsiquiátrica é comum mesmo na ausência de patologias que envolvam lesões decorrentes de patologias primariamente cerebrais (ex. meningite, AVE, trauma craniano).^{17,18}

Além do mais o CoV2 já foi isolado no líquido e cérebro e pode estar associado a meningo-encefalite, acidentes vasculares e desmielinização. Lesões subclínicas com impacto a longo prazo não podem ser descartadas.¹⁹ Além disto, sobreviventes de lesões pulmonares agudas graves podem apresentar incapacidade funcional pulmonar significativa a longo prazo como demonstramos previamente²⁰.

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedet, 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

Continuação do Parecer: 4.407.025

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

3. 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.

4. 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.

5. Identificar alvos imunológicos associados à mortalidade e incapacidade pulmonar e neuropsiquiátrica dos pacientes com SRAG com potencial para intervenções terapêuticas.

6. 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.

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedet, 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

Continuação do Parecer: 4.407.025

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está de acordo pois, trata-se de uma emenda que informa que a aluna de doutorado, Emily da Silva Córneo, passará a fazer parte da equipe de pesquisa do referido estudo, “Estudo prospectivo e multicêntrico dos fatores preditivos de mortalidade hospitalar e carga de doença da Síndrome Respiratória Aguda Grave”, a partir do dia 23 de novembro de 2020.

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

Continuação do Parecer: 4.407.025

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A emenda está de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1665927_E5.pdf	17/11/2020 16:45:47		Aceito
Outros	Carta_emenda_6.pdf	17/11/2020 16:43:19	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Questionarios_admissao_valor_prognostico_da_ansiedade.pdf	20/07/2020 16:48:36	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_Emenda_4.pdf	20/07/2020 16:46:45	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_4_V3_20_07_2020.docx	20/07/2020 16:46:02	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_4_V3_20_07_2020_Alt erac_dest.docx	20/07/2020 16:45:45	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_4_V3_20_07_2020.pdf	20/07/2020 16:45:09	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Questionarios_mensais.pdf	26/06/2020 14:51:19	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Ficha_clinica_Hospital.pdf	26/06/2020 14:50:32	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_Emenda_3.pdf	26/06/2020 14:49:42	felipe dal pizzol	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_completo_Versao_2.docx	19/06/2020 14:37:21	felipe dal pizzol	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_completo_Versao_2.pdf	19/06/2020 14:36:32	felipe dal pizzol	Aceito

Endereço: Rua Coronel Pedro Benedet, 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

Outros	Carta_encaminhamento_Emenda_2.pdf	19/06/2020 14:36:10	felipe dal pizzol	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_Emenda_1.pdf	26/05/2020 10:54:50	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_1_V2_26_05_2020.pdf	26/05/2020 10:54:24	felipe dal pizzol	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_1_V2_26_05_2020.docx	26/05/2020 10:53:53	felipe dal pizzol	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

CRICIÚMA, 18 de
novembro de 2020

Assinado por:
ANA PAULA
RONZANI PANATO
(Coordenador(a))

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