

Análise dos níveis de biomarcadores inflamatórios em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, em diferentes períodos da pandemia do Covid-19

Analysis of inflammatory biomarker levels in patients hospitalized in an intensive care unit, in different periods of the Covid-19 pandemic

Ana Paula Sokolowski de Lima¹, Mateus Foltz Delabeneta², Veridiana Lenartovicz Boeira³, Paulino Yassuda Filho³

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Residência Farmacêutica em Análises Clínicas. Cascavel, PR, Brasil.

² Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Especialista em Análises Clínicas. Cascavel, PR, Brasil.

³ Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Docente do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Cascavel, PR, Brasil.

Resumo

A pandemia da Covid-19 infectou milhares de pessoas, causando um fenômeno advindo do desequilíbrio da resposta imune inata, promovendo uma grande produção e secreção de citocinas e provocando danos ao organismo do paciente. O presente estudo, teve como objetivo, analisar os níveis de biomarcadores inflamatórios - Proteína C reativa (PCR), ferritina e procalcitonina (PCT) - em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados na Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Universitário do Oeste do Paraná e seus desfechos clínicos, em dois períodos distintos da pandemia da Covid-19. Foram coletados dados de 52 pacientes positivos para Covid-19 de cada período, sendo 33 (63,5%) do sexo masculino no ano de 2020. No ano de 2022, foram analisados 30 (57,7%) pacientes do sexo masculino. Entre os pacientes analisados em 2022, 44 (84,6%) dos pacientes haviam sido vacinados, obtendo uma taxa de 63,4% de alta comparados com o ano de 2020 que apresentou 61,5%. Foi observado aumento significativo nos biomarcadores de ferritina e PCR no ano de 2020 (1.317,05 ng/mL e 16,65 mg/dL, respectivamente) do que em 2022 (619,01 ng/mL e 8,5 mg/dL, respectivamente). Altos níveis de biomarcadores inflamatórios como: PCR, ferritina e PCT podem ser um indicador de gravidade da Covid-19, contribuindo no monitoramento clínico do paciente.

Palavras-chaves: Infecção por coronavírus; Sistema imunitário; Prognóstico.

Abstract

The Covid-19 pandemic has infected thousands of people, causing a phenomenon arising from an imbalance in the innate immune response, promoting a large production and secretion of cytokines that can harm the patient's body. The present study aimed to analyze the levels of inflammatory biomarkers - C-reactive protein (PCR), ferritin and procalcitonin (PCT) - in patients infected with SARS-CoV-2, hospitalized in the intensive care unit at the University Hospital of Western Paraná and their clinical outcomes, in two different periods of the Covid-19 pandemic. Data were collected from 53 patients positive for Covid-19 from each period, 33 (63.5%) of whom were male in the year 2020. In the year 2022, 30 (57.7%) male patients were analyzed. Among the patients analyzed in 2022, 44 (84.6%) of the patients had been vaccinated, obtaining a discharge rate of 63.4% compared to the year 2020 which presented 61.5%. A significant increase in ferritin and CRP biomarkers was observed in the year 2020 (1317.05 ng/mL and 16.65 mg/dL, respectively) than in 2022 (619.01 ng/mL and 8.5 mg/dL, respectively). High levels of inflammatory biomarkers such as: PCR, ferritin and PCT can be an indicator of the severity of Covid-19, contributing to the clinical monitoring of the patient.

Keywords: Coronavirus Infections; Immune System; Prognosis.

Correspondência

Ana Paula Sokolowski de Lima

E-mail: anapaulasokolowskidelima@gmail.com

Recebido em 23/02/2023 | Aprovado em 14/08/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300108

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença emergente, infectocontagiosa, que surgiu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, sendo declarada pandêmica em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde – OMS.⁽¹⁾ É sabido que o vírus se liga a receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) através de uma proteína de superfície, que sofreu diversas mutações desde o início da pandemia, a proteína *spike*, a qual possibilita a sua entrada nas células, com liberação de fatores inflamatórios e ativação de macrófagos. A ativação imunológica desencadeia uma tempestade inflamatória e, conseqüentemente, destruição tecidual, podendo estar diminuída em indivíduos que foram vacinados contra a Covid-19.^(1,2) Pacientes infectados com o vírus podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Quando cursam quadros sintomáticos, podem apresentar desde sintomas leves, como tosse seca, coriza e fadiga, até mais graves, como aqueles vistos na pneumonia viral, que pode evoluir para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, em inglês) e óbito.⁽³⁾ Além da doença pulmonar isolada, a Covid-19 tem sido associada a um quadro inflamatório significativo, levando a manifestações neurológicas, cardiovasculares, de coagulação e em outros órgãos alvo.^(2,3)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), após a disponibilização de vacinas para a população, a taxa de internamentos e óbitos de pacientes acometidos pela Covid-19 diminuiu significativamente, ou seja, a vacinação tem por objetivo reduzir a transmissibilidade e, conseqüentemente, o internamento.⁽¹⁾

A partir de estudos realizados em centros de pesquisas, em nível mundial, compreendeu-se que os biomarcadores inflamatórios como PC-R, ferritina e PCT são medidas quantitativas que auxiliam no monitoramento, na conduta clínica e no prognóstico do paciente acometido, sendo notório que a elevação dos marcadores inflamatórios na admissão é preditor de gravidade e pior desfecho da Covid-19.^(2,4-6)

A PC-R é uma proteína de fase aguda, ou seja, sua concentração sérica pode aumentar 25% em pacientes em processo inflamatório.^(7,8) A secreção é predominantemente hepática, começa 4 a 6 horas após estímulo e atinge o pico entre 36 a 50 horas, podendo levar dias para retornar ao nível basal, e desta forma é um importante biomarcador realizado na admissão dos pacientes⁽⁹⁾. As alterações observadas nos níveis de marcadores de resposta inflamatória, incluindo a PC-R, torna-a um possível preditor de gravidade clínica e de complicações.^(3,4,10)

Outro biomarcador de importância clínica é a ferritina, que além da capacidade de armazenar ferro é uma proteína de fase aguda, ou seja, independentemente das alterações na reserva de ferro, essa proteína pode estar alterada mediante inflamações e infecções.⁽⁴⁾

Em estudo transversal realizado em 2022, foi relatado que pacientes graves e não sobreviventes apresentaram valores elevados de ferritina, condição relacionada a quadros de hiperinflamação, ou seja, pacientes que apresentam aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, TNF- α , quimiocina IL-8 e a anti-inflamatória IL-10, têm pior prognóstico, sendo, portanto, um preditor de gravidade e mortalidade.⁽¹¹⁾ A ferritina tem sua secreção estimulada na presença destas citocinas inflamatórias, o que possibilita o seu emprego como marcador inflamatório e indicador de prognóstico.⁽¹²⁾ Em análise retrospectiva realizada em pacientes internados na UTI com diagnóstico de Covid-19, foi observado que as características clínicas desses pacientes se assemelham às da síndrome de hiperferritinemia; as conseqüências da gravidade dependem da resposta imunoinflamatória desencadeada pelo hospedeiro.⁽¹³⁾

Estudos indicam que o aumento de PCT foi correlacionado com maior probabilidade de quadro clínico grave e aumento intra-hospitalar de casos de óbitos,^(3,14) pois a PCT, em condições habituais, permanece apenas no interior das células C da tireoide e, sendo o precursor da calcitonina, sua elevação pode estar relacionada em situações de estresse, como durante uma infecção.^(3,15)

Assim, esse trabalho objetivou analisar os níveis de biomarcadores inflamatórios – PC-R, ferritina e PCT – em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), sul do Brasil, em dois períodos distintos da pandemia da Covid-19.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, exploratório dos níveis de biomarcadores inflamatórios – PC-R, ferritina e PCT – de pacientes diagnosticados com Covid-19, em dois períodos distintos da pandemia considerados de maior quantitativo de casos de internamento na UTI, sendo eles, de 01 de abril a 31 de outubro de 2020 (primeiro período) e de 01 de janeiro a 30 de abril de 2022 (segundo período).

A pesquisa consistiu na busca de dados em arquivos, no sistema de gerenciamento Tasy®, Philips®, do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). Foram encontrados dados

de 52 pacientes diagnosticados com Covid-19 e internados na UTI Covid, com exames admissionais de PC-R, ferritina e PCT. Os dados coletados foram idade, sexo, esquema vacinal, desfecho clínico e resultados dos exames laboratoriais realizados no Laboratório de Análises Clínicas do referido hospital, conforme as seguintes metodologias: Procalcitonina – PCT, método ensaio enzimático fluorescente ligado à enzima – ELFA – Mini Vidas® (bioMérieux®); Proteína C-Reativa – PC-R, método Química Seca – Vitros® 4600 (Ortho Clinical Diagnostics®); Ferritina, método ensaio de quimiluminescência - Architect® i1000SR (Abbott®).

Excluiu-se da pesquisa pacientes sem diagnóstico de Covid-19, sem exames laboratoriais de admissão de PC-R, ferritina e PCT e sem dados referentes ao esquema vacinal.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel® e as variáveis quantitativas foram analisadas quanto ao padrão de distribuição dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk, assim como avaliada a homocedasticidade por meio do teste F.

As variáveis que tiveram os pressupostos de normalidade e homocedasticidade aceitos foram comparadas entre dois períodos por meio do Teste *t* para amostras independentes; quando não aceitos, foram avaliadas por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U. De igual forma, os desfechos clínicos (alta ou óbito) também foram avaliados em dois momentos distintos da pandemia e suas frequências absolutas foram alinhadas aos dois períodos por meio de uma tabela de contingência, utilizando-se o teste de Qui-quadrado para Independência, com a aplicação do Método de Permutação de Monte Carlo, seguido do teste de Resíduos Ajustados.

Para avaliar a possível relação entre o estado vacinal dos pacientes acometidos pela Covid-19 internados em UTIs e os seus desfechos clínicos nos dois períodos distintos, as frequências absolutas de óbitos foram alinhadas em uma tabela de contingência, sendo também aplicado o teste de Qui-quadrado para Independência, seguido do teste de Resíduos Ajustados.

Em seguida, para definir os fatores associados aos grupos de pacientes classificados em função do desfecho (alta e óbito), relacionados às classes etárias (<36 anos, 36 a 60 anos e >60 anos), sexo feminino (F) e masculino (M) e vacinação (sim ou não), foi ajustado um modelo matemático pelo método de Regressão Logística Binária. Para a realização da regressão, algumas etapas foram cumpridas:

- 1) Seleção das variáveis preditoras do modelo usando o critério de $p < 0,10$ da razão de chance (*odds ratio*) ser estatisticamente equivalente a 1;
- 2) Obtenção de um modelo com número reduzido de variáveis, selecionadas a partir da aplicação do critério de $p < 0,05$ da razão de chance ajustada ser estatisticamente equivalente a 1;
- 3) Obtenção de um modelo final após teste para todas as iterações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald;
- 4) Para verificar o ajuste dos modelos foi utilizada a estatística de Hosmer & Lemeshow.

Uma vez decidido o modelo final de regressão logística para cada um dos objetivos citados, as probabilidades foram calculadas a partir da fórmula $Pr = 1/[1 + e^{- (\alpha + \sum (\beta_i x_i))}]$, sendo α a constante do modelo.

Foi construída uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) para o modelo, com a finalidade de avaliar a habilidade do modelo criado em representar a realidade. Nesta curva foram representados os valores de sensibilidade e especificidade do modelo ajustado. Todos os testes estatísticos foram realizados no programa XLStat versão 2014, utilizando-se um nível de significância de 0,05.

ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob Parecer de número 5.642.343, aprovado no ano de 2022.

RESULTADOS

Caracterização da amostra e comparação entre os períodos

Foram coletados dados de 52 pacientes de cada período estudado. Em relação à caracterização da amostra para as variáveis qualitativas, observou-se uma maioria de pacientes masculinos em ambos os períodos (2020: 63,5% e 2022: 57,7%), porém sem significância estatística ($p=0,55$). Sobre a vacinação contra SARS-CoV-2, houve significância estatística, sendo que, no período de 2020, quando ainda não havia vacina disponível, 100% das pessoas não haviam tomado o imunizante, e, no de 2022, já com a existência da vacina, 84,6% haviam tomado o imunizante, sendo esta frequência significativamente maior quando comparada aos que não foram vacinados ($p < 0,01$). Em relação ao desfecho, não

houve diferença significativa, mas a maioria dos pacientes de ambos os períodos apresentaram alta, mesmo com o advento da vacina (Tabela 1).

Em relação à caracterização da amostra para as variáveis quantitativas, a idade frequente no período de 2020 foi 62 anos e, no de 2022, foi 69 anos, sem diferença estatisticamente significativa. O valor médio de PC-R no período de 2020 foi 16,65mg/dL, sendo significativamente maior do que o observado no de 2022, que foi 8,565mg/dL. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios mais frequentes de PCT nos dois períodos analisados (2020: 0,315ng/mL e 2022: 0,200ng/mL). Para ferritina, verificou-se que o valor médio foi significativamente maior no período de 2020 (1.317,05ng/mL) do que no de 2022 (619,01ng/mL) (Tabela 2).

Empregando-se apenas as variáveis supracitadas que apresentaram significância estatística, e sendo a amostra

utilizada sem a diferenciação temporal, mas somente em relação ao fato de os pacientes terem, ou não, tomado a vacina, observou-se um maior valor de PC-R e de ferritina para os não vacinados (Figuras 1 e 2).

Relação entre o estado vacinal dos pacientes acometidos pela Covid-19, internados em UTIs, e o desfecho de óbito

Em relação ao estado vacinal dos pacientes, observou-se, independente do fator tempo, que os dois grupos, não vacinados (61,7%) e vacinados (65,9%), apresentaram maior alta hospitalar, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,657$) (Tabela 3).

Nesse aspecto, destacamos que a porcentagem de “alta” (65,9%) foi maior em indivíduos vacinados, bem como os casos de óbitos (34,1%) foi menor, porém sem significância estatística.

Tabela 1

Características dos pacientes com Covid-19, no período de 01/04 a 31/10/2020 e de 01/01 a 30/04/2022

Variáveis	Período analisado		p-valor*
	2020 n (%)	2022 n (%)	
Sexo:			0,55
Feminino	19 (36,5%)	22 (42,3%)	
Masculino	33 (63,5%)	30 (57,7%)	
Vacinação:			<0,01
Sim	0 (0%)	44 (84,6%)	
Não	52 (100%)	8 (15,4%)	
Desfecho:			0,68
Alta	32 (61,5%)	34 (63,4%)	
Óbito	20 (38,5%)	18 (34,6%)	

*p-valor: teste de Qui-quadrado para Independência. Valores em negrito indicam significância estatística ($p=0,05$).

Tabela 2

Caracterização da amostra de pacientes com Covid-19 em 2020 e 2021

Variáveis (média e IQ)	Período analisado		p-valor*
	2020	2022	
Idade (anos)	62 [51,5 – 75,5]	69 [52,5 – 77,25]	0,5987
PCR (mg/dL)	16,65 [8,10 – 25,67]	8,5 [3,3 – 19,07]	0,014
PCT (ng/mL)	0,315 [0,051 – 0,730]	0,200 [0,025 – 1,145]	0,7875
Ferritina (ng/mL)	1317,05 [775,20 – 2425,92]	619,01 [261,17 – 1587,72]	0,002

*p-valor: Teste de Mann Whitney-U. IQ: intervalo interquartil. Valores em negrito indicam significância estatística ($p=0,05$).

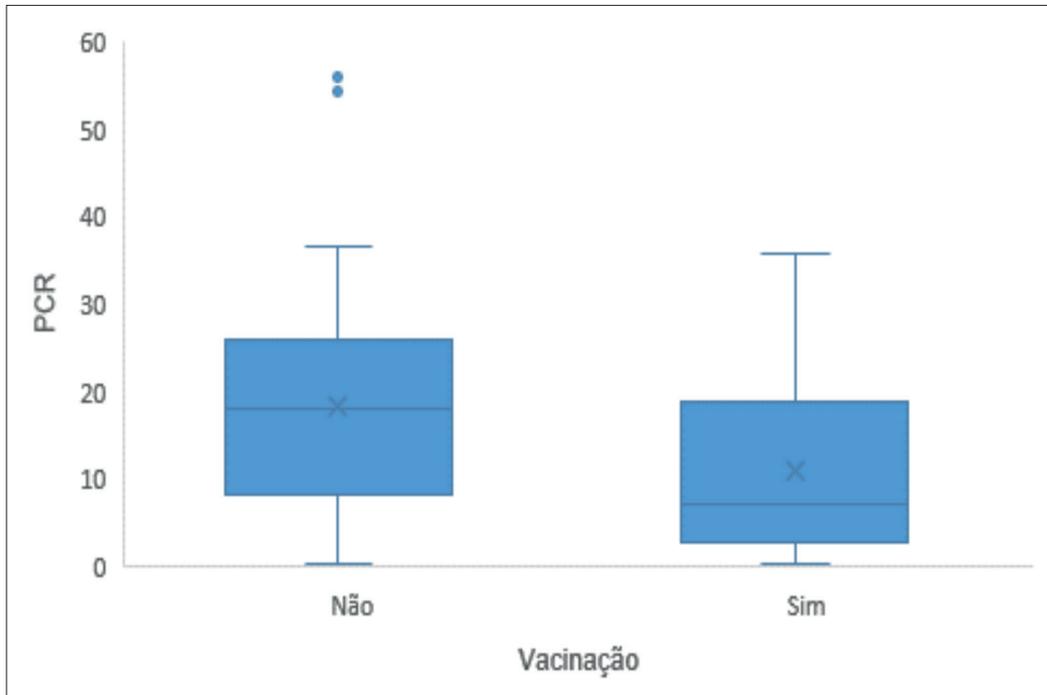


Figura 1

Valores de PCR das amostras de pacientes com Covid-19 com e sem vacinação. Retângulo azul: intervalo interquartilico. Linha horizontal dentro do retângulo: mediana. X: média. Linha vertical: intervalo interpercentilico (10 e 90).

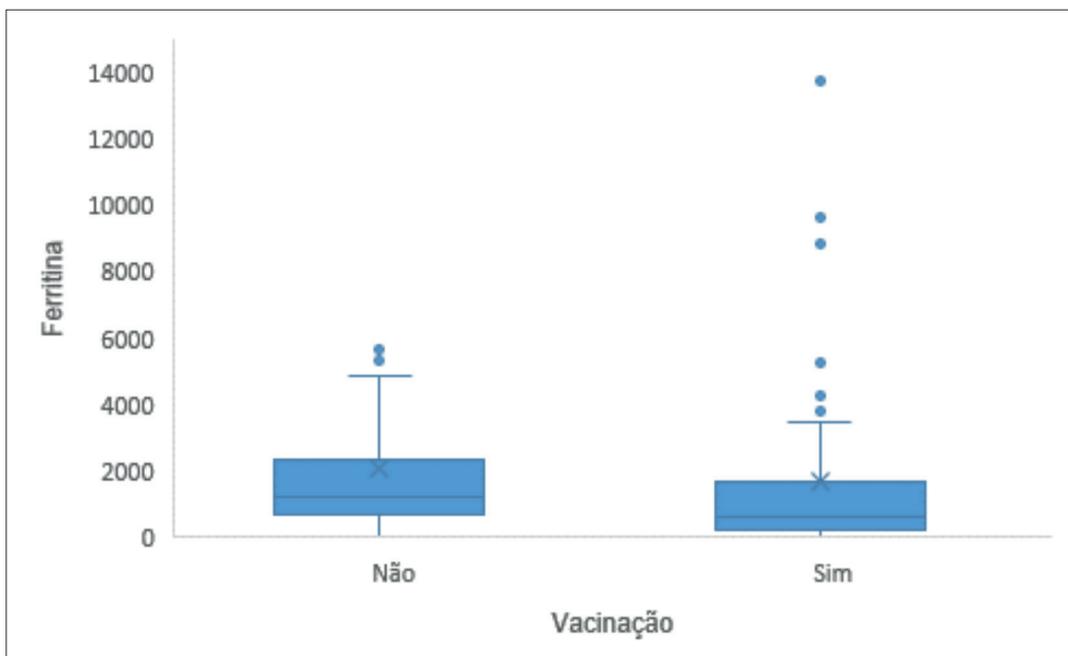


Figura 2

Valores de ferritina da amostra de pacientes com Covid-19 com e sem vacinação. Retângulo azul: intervalo interquartilico. Linha horizontal dentro do retângulo: mediana. X: média. Linha vertical: intervalo interpercentilico (10 e 90).

Tabela 3

Características dos pacientes com Covid-19 que não tomaram ou tomaram a vacina e evoluíram para alta hospitalar e óbito.

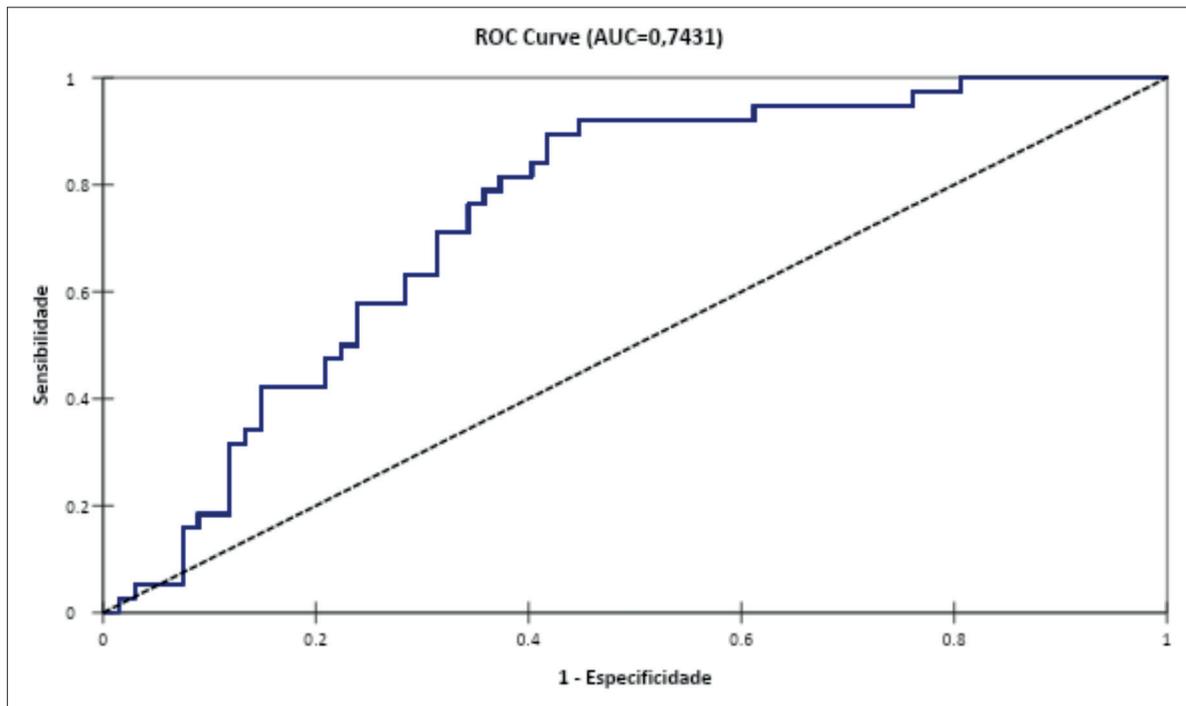
Vacinação	Alta n (%)	Óbitos n (%)	p-valor
Não	37 (61,7%)	23 (38,3%)	0,657
Sim	29 (65,9%)	15 (34,1%)	

p-valor: Teste de Mann Whitney-U.

Relação de idade, gênero e estado vacinal com os desfechos de pacientes acometidos pela Covid-19

A variável considerada significativa pelo método de regressão logística foi apenas a classe etária. Assim, o modelo para esta variável apresenta um ajuste adequado segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow (Qui-quadrado = 9,462; GL = 8; p=0,305). As demais variáveis (sexo e vacinação) não apresentaram associação significativa.

A partir do presente modelo, as probabilidades foram estimadas, ordenadas e plotadas em um gráfico, fornecendo a curva ROC exibida na Figura 3. A área sob a curva ROC mostra que o modelo de probabilidade estimado consegue prever aproximadamente 74,31% dos fatores associados ao desfecho. A sensibilidade do modelo ajustado foi de 84,21% e a especificidade, de 59,70%.

**Figura 3**

Curva ROC para o modelo de regressão logística binária com fatores preditivos ao desfecho dos pacientes (alta/óbito).

DISCUSSÃO

Considerando a variável sexo e idade em nosso estudo, independente do período analisado, pacientes do sexo feminino foram menos propensas ao internamento em UTI. Isso pode estar relacionado ao sistema imunológico da mulher, que apresenta maior intensidade para combater infecções virais, pois o cromossomo X apresenta maior número de genes que regulam o sistema imunológico.⁽¹⁶⁾ Contudo, acredita-se que o sexo feminino possua melhores hábitos relacionados ao estilo de vida, como prática de atividade física, alimentação saudável e maior procura ao tratamento preventivo, fatores que poderiam explicar a menor taxa de internamento.^(2,17,18)

Em análise retrospectiva em pacientes com Covid-19, confirmou-se que, independentemente das mutações desencadeadas no coronavírus, pacientes masculinos são mais propensos a um desfavorável desfecho clínico: 63% dos casos de óbitos foram correlacionados com algumas comorbidades,⁽¹⁹⁾ por exemplo, doenças preexistentes como diabetes, hipertensão, doenças pulmonares crônicas ou que possuem comportamentos de maior risco como o alcoolismo e o tabagismo.⁽²⁰⁾ Por intermédio de dados epidemiológicos e clínicos, constatou-se que o sexo masculino apresentou até duas vezes mais predisposição de desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), quadro clínico grave da Covid-19.⁽¹⁸⁾

Em relação ao estado vacinal, observou-se que 84,6% dos pacientes internados na UTI Covid, referente ao segundo período, foram imunizados com pelo menos uma dose da vacina contra o coronavírus, apresentando uma tendência de alta, quando comparados com pacientes que não foram imunizados no primeiro período, fato que pode estar relacionado com a diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios, melhora do tratamento e conseqüentemente melhor prognóstico clínico do paciente. Baseando-se nesse dado, em estudo conduzido por Pizzichini et al. (2020),⁽¹⁸⁾ concluiu que idosos não vacinados apresentam risco de óbito três vezes maior que os pacientes imunizados.

De igual maneira, foi observado que pacientes vacinados apresentaram sinais leves da doença ou foram classificados como assintomáticos, corroborando com a importância e a eficácia da vacinação contra o coronavírus, com a redução da gravidade e número de casos de internação.⁽¹³⁾ Estudo realizado com 2.485 profissionais da saúde no hospital da Santa Casa da Misericórdia em Juiz de Fora – MG, dentre eles 2.162 (87%) optaram pela vacinação, que ocorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2021, constatando-se uma

redução na taxa de afastamento por diagnóstico de Covid-19 de 9,4%, antes da vacinação, para 0,4%, após a vacinação.⁽¹⁹⁾

Com relação aos níveis de biomarcadores inflamatórios, a PC-R apresentou valor significativamente maior no primeiro período, o que pode estar relacionado com a falta de vacinação e manejo clínico. Resultado semelhante foi encontrado em estudo que realizou um levantamento no banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas do grupo Fleury (empresa de saúde brasileira), avaliando diversos biomarcadores de 7.942 pacientes com diagnóstico de Covid-19 no ano de 2020, entre eles a PC-R, visto que 51% apresentaram valores considerados como mau prognóstico, acometendo principalmente indivíduos que apresentam idade avançada, doenças cardiovasculares e diabetes.^(8,20)

Em nosso estudo encontramos um aumento significativo dos níveis de ferritina em pacientes internados no primeiro período (1.317,05 ng/mL), o que pode estar relacionado à gravidade da doença. Nesse sentido, um estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital San Ángel Inn Universidad, no México, que avaliou valores de ferritina na admissão e a evolução dos pacientes durante o internamento em um estudo transversal e retrospectivo realizado com 48 pacientes internados, em que ficou evidenciado que a presença de ferritina acima de 1.100ng/mL é um marcador de intubação e mortalidade em pacientes em UTI, e valores acima de 2.500ng/mL têm grande capacidade de prever o óbito.⁽²¹⁾ Isso é explicado em decorrência da hiperinsuficiência desencadeada pela tempestade de citocinas que, em excesso, pode causar falência de múltiplos órgãos e desencadear o mau prognóstico para os pacientes.^(12,21)

Uma metanálise realizada em 2020, avaliando valores de PCT na admissão de pacientes na UTI com diagnóstico de Covid-19, mostrou que níveis aumentados estão associados a um risco cinco vezes maior de desenvolver quadro clínico grave, decorrente da SARS-CoV-2,⁽²²⁾ contrapondo o resultado obtido no presente trabalho, que pode ter sido impactado pelo baixo número amostral.

A curva ROC obtida neste estudo mostrou que o modelo de probabilidades estimadas consegue prever aproximadamente 74,31% dos fatores associados ao desfecho. De forma geral, valores de AUC (Assets Under Custody) acima de 70% fornecem uma estimativa da probabilidade de classificação correta de um sujeito ao acaso.⁽²³⁾ A sensibilidade do modelo ajustado reflete o quanto ele é eficaz em identificar pacientes que foram a óbito, sendo, na presente proposta, equivalente a 84,21%. Já a especificidade do modelo ajustado reflete o quanto este é eficaz em identificar corretamente os pacientes

que tiveram alta, sendo que, no presente estudo, o valor foi igual a 59,70%. Em outras palavras, o modelo consegue identificar muito bem os pacientes que possam ir a óbito, mas razoavelmente os pacientes que possam ter alta. Ressaltamos que tal resultado pode decorrer em razão do baixo número amostral do estudo.

CONCLUSÕES

O presente estudo fornece evidência de que os biomarcadores inflamatórios como PC-R e ferritina auxiliam no monitoramento clínico do paciente acometido por Covid-19, quando realizados na admissão hospitalar. No tocante à vacinação, pacientes imunizados apresentaram tendência de diminuição nos valores dos exames admissionais, quando comparados com pacientes não imunizados. Entretanto, salienta-se que estudos com maior número amostral e em diferentes estágios temporais, os quais podem apresentar uma variação no número de infectados devido às diferentes estações do ano, podem impactar o número de hospitalizações, daí ser necessário fortalecer a importância dos testes laboratoriais na admissão do paciente e validar a eficácia da vacinação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná por ceder sua vasta fonte de dados para a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Who Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 24 de abril de 2022.
2. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of Covid-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*. 2020;96(6):548-51.
3. Cláudio AMOA. Avaliação de fatores de risco de óbitos por Covid-19 de pacientes brasileiros internados no Sistema Único de Saúde. Uberlândia. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde; 2021.
4. Tjendra Y, Mana AFA, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. Predicting disease severity and outcome in Covid-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(12):1465-74.
5. Junior ECSS, Medeiros APF, Silva IV, Silva RF. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev Med*. 2022;101(1):1-12.
6. Zanão PL. Avaliação das alterações bioquímicas e do prognóstico dos pacientes com Covid-19. São Paulo. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Enfermagem; 2022.
7. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. 2020;14(1):1.
8. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos, CM et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with Covid-19. *PLoS one*. 2020;15(11):e0242400.
9. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M et al. Ferritin—from iron, through inflammation and autoimmunity, to Covid-19. *Journal of Autoimmunity*. 2022;126(1):102778.
10. Michelon C. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *RBAC*. 2021;53(2):109-16.
11. Júnior ECS, Medeiros APF, Silva IV, Silva RDF. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev. Med*. 2022;101(1):1.
12. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguidin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM et al. Anemia and iron metabolism in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763-73.
13. Flora DC, Valle AD, Pereira HABS, Garbieri TF, Grizzo LT, Dionisio TJ et al. Proteômica plasmática quantitativa de pacientes sobreviventes e não sobreviventes de Covid-19 internados no hospital revela potenciais biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022;44(1):675.
14. Klokner SGM, Luz RA, Araujo PHM, Knapik J, Sales SS, Torrico G et al. Perfil epidemiológico e preditores de fatores de risco para a Covid-19 na região sul do Brasil. *Research, Society and Development*. 2021;10(3):e17710313197-e17710313197.
15. Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with Covid-19. *Int J Med Sci*. 2020;17(16):2468-2476.
16. Galisa SLG, Almeida RMS, Soares ARAP, Ribeiro RRA, Pereira FRA, Gomes KAL et al. Influência da suscetibilidade genética na incidência e mortalidade de Covid-19 (SARS-CoV-2). *Research, Society and Development*. 2021; 10(1):e31810111812-e31810111812.
17. Patil A, Tripathy JP, Deshmukh V, Sontakke B, Tripathi SC. Sex hormones and Covid-19: tussle between the two. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1):1461.
18. Pizzichini MMM, Patino CM, Ferreira JC. Medidas de frequência: calculando prevalência e incidência na era do Covid-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46(1):1.
19. Pifano SL, Ferreira CMSD, Miranda AMVM, Xavier BB, Almeida BS, Barcelos CDSM, et al. Impacto da vacinação em massa de trabalhadores da saúde no afastamento de suas atividades laborais pela Covid-19 em um hospital terciário. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26(1):101798.
20. Passos DF, Souza KPS, Lins RHFB, Araújo JMA, Lima FA, Santos MA, et al. Prevalência de comorbidades nos pacientes da I Região de Saúde em Pernambuco positivos para Covid-19 com desfecho de óbito. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022;15(8):e10754-e10754.
21. García CG, Hernández GPS, Sánchez ÁEV. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a Covid-19 en terapia intensiva. *Medicina crítica*. 2021;35(3):121-129.
22. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:190-191.
23. Polo TCF, Miot HA. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vasculoso Brasileiro*. 2020;19(1):23-26.