

Alterações metabólicas associadas à COVID-19 em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário

Metabolic changes associated with COVID-19 in patients admitted to the intensive care unit of a university hospital

Cambios metabólicos asociados a COVID-19 en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario

Recebido: 23/10/2023 | Revisado: 02/11/2023 | Aceitado: 03/11/2023 | Publicado: 07/11/2023

Erasm Militão Nobre Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4300-141X>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: erasmomilitao6@gmail.com

Andressa Rodrigues Militão

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1715-808X>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: andressarmilt@gmail.com

Eduardo Emanuel Alencar Torres

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3684-7213>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: eduardoalencadfarma@gmail.com

Cláudia Vanessa Borges da Silva Passos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4998-7516>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: claudiavanessabs@gmail.com

Efraim Ricardo Souza Santos Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1949-0703>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: contatoefraimricardo@gmail.com

Tiago Ferreira da Silva Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0399-5125>
Universidade Federal do Vale do São Francisco, Brasil
E-mail: tiago.fsaraujo@univasf.edu.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a relação de parâmetros laboratoriais com o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Metodologia:** Estudo longitudinal, observacional, retrospectivo, descritivo, comparativo e quantitativo, eticamente aprovado, executado na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário que atuou prestando assistência à indivíduos com COVID-19, realizado através de uma análise dos parâmetros laboratoriais presentes nos prontuários eletrônicos dos pacientes infectados por coronavírus associando-os aos desfechos clínicos e empregando uma avaliação estatística por meio do teste T de *Student* não pareado para avaliação da média e erro padrão da média dos parâmetros e aplicação do teste *Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)* para identificação dos pontos de corte mais sensíveis e específicos dos parâmetros que pudessem estar associados ao desfecho para óbito, considerando a significância $p < 0,05$. **Resultados e discussão:** Dos 278 participantes, 63% eram homens; a partir da avaliação laboratorial dos parâmetros na admissão, a glicose e ureia obtiveram significância estatística; o tempo de internação médio foi maior entre indivíduos do sexo masculino ($16 \pm 0,9$), além disso, para os parâmetros do desfecho clínico, observou-se que a glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia estavam significativamente superiores às referências, para a análise da curva *ROC*, os níveis de ureia associaram-se mais sensível e especificamente com o desfecho para óbito. **Conclusão:** Houve uma prevalência de homens na amostra; os parâmetros laboratoriais de glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia estiveram mais associados ao agravamento da COVID-19, possuindo uma relação direta com desfecho clínico para óbito.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Saúde pública; Pandemias; Sistema único de saúde; Síndrome respiratória aguda grave.

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between laboratory parameters and the clinical outcome of patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit of a university hospital. **Methodology:** Observational, retrospective, descriptive, comparative and quantitative study, ethically approved, carried out in the intensive care unit of a university hospital

operating during the COVID-19 pandemic, carried out through an analysis of laboratory parameters present in the electronic medical records of infected patients by coronavirus, associating them with clinical outcomes and employing a statistical evaluation using the unpaired Student's T test to evaluate the mean and standard error of the mean of the parameters and application of the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) test to identify cutoff points more sensitive and specific parameters that could associate them with the outcome of death, considering significance $p < 0.05$. Results and discussion: With 278 participants, 63% were men, based on the laboratory evaluation of parameters upon admission, glucose and urea obtained statistical significance; the average length of stay was longer among male individuals (16 ± 0.9), in addition, for the parameters for clinical outcome, it was observed that glucose, hemoglobin, leukocytes, creatinine and urea were significantly higher than the references, for the analysis of the ROC, urea levels were more sensitively and specifically associated with the outcome of death. Conclusion: There was a prevalence of men in the sample; laboratory parameters of glucose, hemoglobin, leukocytes, creatinine and urea were more associated with the worsening of COVID-19, having a direct relationship with the clinical outcome of death.

Keywords: SARS-CoV-2; Public health; Pandemics; Unified health system; Severe acute respiratory syndrome.

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación entre los parámetros de laboratorio y el resultado clínico de pacientes con COVID-19 ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario. Metodología: Observacional, retrospectiva, descriptiva, comparativa y cuantitativa, éticamente aprobada, realizada en la unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario, realizada mediante el análisis de parámetros de laboratorio presentes en los registros electrónicos de pacientes con coronavirus, asociándolos a resultados clínicos, empleando una evaluación estadística con la prueba T de Student no apareada para evaluar la media y el error estándar de la media de los parámetros y la prueba Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) para identificar los puntos de corte más sensibles y específicos de los parámetros que podrían asociarlos con el desenlace de muerte, con significancia $p < 0,05$. Resultados y discusión: Con 278 participantes, el 63% fueron hombres; la glucosa y la urea al ingreso alcanzaron significación estadística entre los parámetros; el tiempo de estancia promedio fue mayor entre los hombres ($16 \pm 0,9$), además, para los parámetros del resultado clínico, se observó que la glucosa, hemoglobina, leucocitos, creatinina y urea fueron significativamente superiores a las referencias, para el análisis de en la curva ROC, los niveles de urea se asociaron de manera más sensible y específica con el resultado de muerte. Conclusión: Hubo predominio de hombres en la muestra; los parámetros de laboratorio de glucosa, hemoglobina, leucocitos, creatinina y urea se asociaron más con el empeoramiento de la COVID-19, teniendo relación directa con el desenlace clínico de muerte.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Salud pública; Pandemias; Sistema único de salud; Síndrome respiratorio agudo grave.

1. Introdução

Desde o início do surto do SARS-CoV-2, agente etiológico causador da COVID-19, houve uma importante preocupação diante de eminente descontrole sanitário. A partir do primeiro caso que foi reportado na China, em Wuhan, esse vírus se espalhou rapidamente por diversas regiões e vem causando diferentes impactos em escala mundial. Com isso, em março de 2020, foi declarada a pandemia tendo em vista os mais de 200 mil casos confirmados de infecção por coronavírus em todo o mundo (Cao *et al.*, 2020; Freitas *et al.*, 2020; Werneck, & Carvalho, 2020).

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus pertencente à família *coronaviridae*, vírus encontrado principalmente no trato respiratório superior e transmitido por aerossóis orais e nasais. Contudo, devido a fisiopatologia viral, é necessário questionar outras formas de transmissão e sua capacidade de mutação. Nesse sentido, o SARS-CoV-2 infecta células humanas através de ligações proteicas das espículas virais α – receptores celulares, como a enzima Protease Serina Transmembranar – 2 (TMPRSS2) e as moléculas da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), as quais ambas possuem atividade de protease e são expressas em diversos tecidos humanos (Cevik *et al.*, 2020; Gordon *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Além disso, como elucidado por Gomes *et al.* (2020) e Santos *et al.* (2021), a elevada prevalência da infecção por COVID-19 se deve pela sua alta capacidade de transmissibilidade, podendo causar uma variação no quadro clínico do paciente. Com isso, tem-se o quadro leve com sintomas gripais simples; o moderado com dispneia na realização de esforços moderados e intensos; e o quadro grave com evolução para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), havendo um início súbito do comprometimento da função respiratória seguida por um processo inflamatório alveolar, podendo levar o paciente a necessidade

do uso de suporte ventilatório ou a ventilação mecânica invasiva, culminando em, até mesmo, um internamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Nesse contexto, as variações nas manifestações clínicas apresentadas nos pacientes irão depender de alguns fatores como as condições sociais, comorbidades, faixa etária, estrutura social, diferença cultural e medidas sanitárias adotadas pela localidade na qual esses indivíduos estão inseridos. Como é válido, também, conhecer o perfil do paciente, entendendo e identificando as características clínicas, caracterizando o perfil mais vulnerável à infecção por COVID-19, para, então, aumentar-se a incidência de prognósticos clínicos positivos tal como ampliar-se a detecção e a prevenção de novos casos (Gomes *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2021).

Nesse ínterim, a literatura científica aponta que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) estão associadas ao agravamento da COVID-19. É demonstrado que a alteração metabólica, resultado de uma doença ou condição crônica, aumenta as chances de replicação viral e desenvolvimento da infecção. Diante desse fato, indivíduos que possuem doenças como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, fatores mais comuns associados aos pacientes infectados, são mais susceptíveis a sofrer com a exacerbação da infecção (Ayres, 2020; Clerkin *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Schiffrin *et al.*, 2020).

Diante disso, em relação a fisiologia, o SARS-CoV-2 quando instalado no indivíduo com comorbidade, promove o aumento da taxa metabólica, elevação da concentração de glicose sérica, diminuição da função pulmonar e o aumento do risco de trombose; podendo ocorrer alteração da modulação imunológica, agravando a inflamação em detrimento da produção aumentada de citocinas. Nesse âmbito, o estudo de Guo *et al.* (2020) demonstrou que pacientes com diabetes *mellitus* que tiveram COVID-19 apresentaram mais morbidades cardiovasculares, além de níveis séricos mais elevados para marcadores de inflamação, sendo eles a interleucina – 6 (IL – 6) e a proteína C reativa (Brandão *et al.*, 2020; Lim *et al.*, 2020).

Dessa forma, desde o surgimento da COVID-19, tem-se percebido a importância da investigação sobre essa doença, bem como as diferentes formas de sua manifestação no organismo humano. Assim, torna-se essencial a realização de estudos que permitam avaliar as alterações laboratoriais associadas a infecção por coronavírus em pacientes submetidos a internação, avaliando o perfil de mortalidade, estabelecendo informações para futuras pesquisas e auxiliando no manejo clínico do paciente, prevenindo-o do desenvolvimento da doença.

Mediante o exposto, este estudo teve como objetivo principal avaliar a relação de parâmetros laboratoriais com o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Tendo como outros objetivos adjacentes: avaliar o tempo de internação entre homens e mulheres com COVID-19; analisar a diferença entre os parâmetros avaliados na admissão na unidade de terapia intensiva e na obtenção de um desfecho clínico e; identificar os pontos de corte mais sensíveis e mais específicos dos parâmetros avaliados que possam estar associados ao desfecho clínico para o óbito entre homens e mulheres.

2. Metodologia

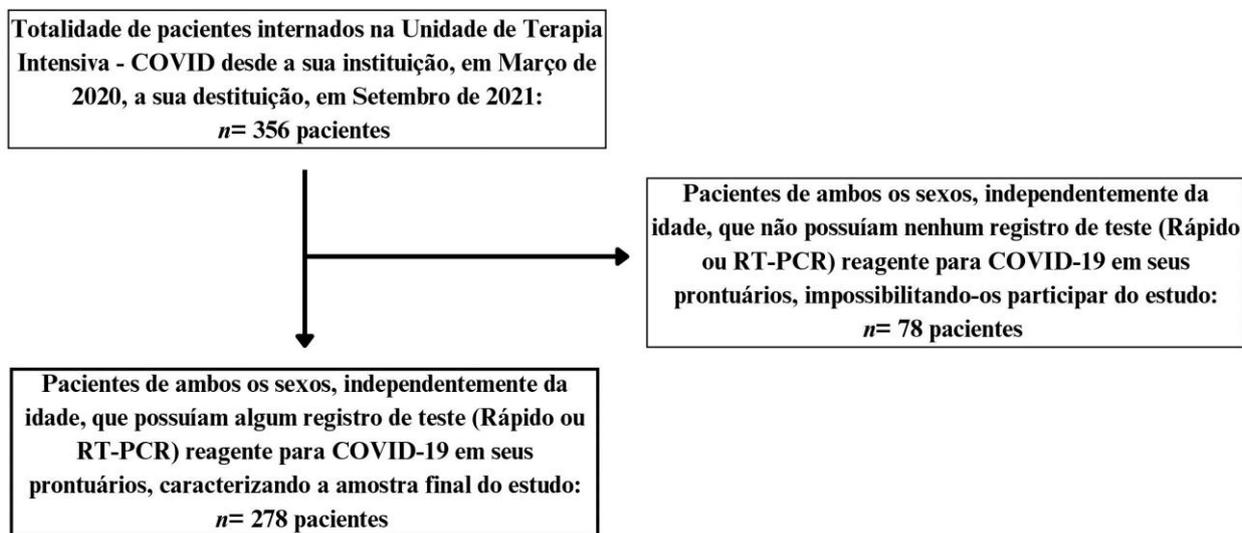
Trata-se de um estudo longitudinal, observacional do tipo retrospectivo, com abordagem descritiva e comparativa, de natureza quantitativa (Estrela, 2018; Creswell, & Creswell, 2021), o qual recebeu aprovação ética para realização através da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Integração do Sertão (FIS), cujo parecer obteve o nº 4.917.101 a partir do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de numeração 48889521.0.0000.8267, respeitando as resoluções de números 466 de 2012 e 510 de 2016, ambas do Conselho Nacional de Saúde (CNS), as quais versam sobre pesquisas com seres humanos. Além disso, o estudo também respeitou as exigências do CEP vinculado a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde (CONEP – MS), do Conselho Federal de Medicina (CFM) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), seguindo as normas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Diante disso, o local da pesquisa foi o Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU – UNIVASF), o qual foi responsável pelo atendimento de pacientes durante a pandemia da COVID-19, considerado uma das instituições de assistência à saúde mais importantes da região do Vale do São Francisco, estando localizado na cidade de Petrolina, interior de Pernambuco, no nordeste brasileiro. O HU – UNIVASF é administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), atuando como referência para 53 municípios inseridos na Rede Interestadual de Atenção à Saúde do Vale do Médio São Francisco (Rede PEBA), assistindo uma população superior a dois milhões de habitantes dos estados de Pernambuco e da Bahia. Nesse sentido, atua como referência para urgências e emergências traumato-ortopédicas, neurológicas e neurocirúrgicas, contando com equipes multidisciplinares de saúde, com uma estrutura física composta por 139 leitos ativos.

Partindo-se disso, as fontes de informações e dados da pesquisa foram oriundas da análise dos prontuários de pacientes infectados por COVID-19 desde a primeira internação na instituição campo do estudo, em março de 2020, até a última internação nos leitos da UTI – COVID que foram destituídos em setembro de 2021. Para realização do estudo, foram avaliados 356 prontuários eletrônicos através do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários – AGHU (que oferece informações precisas dos pacientes como anamneses, evoluções diárias, resultados de exames laboratoriais e clínicos, entre outras), todos os prontuários de pacientes que foram submetidos a internação durante este período na UTI – COVID.

Dos 356 prontuários de pacientes avaliados que foram internados na UTI – COVID do hospital do estudo, 278 pacientes foram incluídos na pesquisa, os quais eram dos sexos masculino ou feminino, independentemente da idade, que possuíam teste para COVID-19 reagente. Contrário a isso, foi-se excluído 78 pacientes que não apresentaram nenhum registro em seus prontuários eletrônicos que comprovasse o resultado reagente para infecção por SARS-CoV-2, como explicitado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma para delimitação da amostra final do estudo.



Fonte: Autoria própria (2023).

Complementar a isso, os dados foram coletados e tabulados em uma planilha do *Microsoft Office Excel*® (2019) com base no perfil dos pacientes e divididos em duas partes: a primeira parte foi referente à identificação do paciente (sigla nominal do nome completo; número do prontuário; sexo; data de nascimento; idade; período de internamento e; data do teste reagente para COVID-19), assim como a segunda parte foi composta pelos resultados dos parâmetros clínicos (pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica) e laboratoriais (glicose; hemoglobina; leucócitos; creatinina; ureia; proteína C reativa; alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e; D-dímero) durante o período de internação, desde a admissão ao desfecho clínico.

Os critérios para avaliação estatística dos dados obtidos foram expostos como média \pm erro padrão da média e em frequência (absoluta e relativa). O teste T de *Student* não pareado foi realizado para comparar médias de variáveis numéricas dos pacientes internados na UTI – COVID, além de níveis dos parâmetros avaliados na admissão e no desfecho clínico no grupo de homens e mulheres, bem como foram realizadas, também, análises de curva no *Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)*, sendo utilizada para identificar os pontos de corte mais sensíveis e específicos nos parâmetros avaliados que pudessem estar associados com o desfecho clínico para o óbito. Todas as análises estatísticas foram realizadas através dos softwares *StatView for Windows*® (versão 5.0, 1998) e *MedCalc*® (versão 11.3.0, 2010). O nível de significância (*p*) utilizado foi de $p < 0,05$.

3. Resultados e Discussão

3.1 Análise estatística realizada por meio do teste T de *Student* não pareado

Inicialmente, a partir da seleção dos 278 pacientes aptos a participarem da pesquisa, obteve-se os resultados dos parâmetros laboratoriais e da idade para os indivíduos infectados por COVID-19 distintamente discriminados pelos sexos, ao serem admitidos na UTI – COVID, como o exposto na Tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação dos parâmetros laboratoriais entre homens e mulheres infectados por COVID-19 ao serem admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI – COVID).

Parâmetros	Homens (n=175; %= 63)	Mulheres (n=103; %= 37)
	Média \pm EPM	Média \pm EPM
Idade (anos)	55,9 \pm 1,3	57,1 \pm 1,6
Glicose (mg/dL)	142,2 \pm 4,6	167,5 \pm 9,6*
PAS (mmHg)	119,3 \pm 1,9	117,7 \pm 2,5
PAD (mmHg)	71,4 \pm 1,2	68,2 \pm 1,6
Hemoglobina (g/dL)	12,7 \pm 0,2	11,8 \pm 0,2
Leucócitos (/mm ³)	11915,2 \pm 446,9	12306,2 \pm 572,0
Creatinina (mg/dL)	1,62 \pm 0,12	1,27 \pm 0,15
Ureia (mg/dL)	70,3 \pm 4,3	56,8 \pm 3,15*
PCR (mg/L)	172,3 \pm 9,6	154,2 \pm 12,4
ALT (U/L)	90,7 \pm 22,7	49,4 \pm 10,4
ASL (U/L)	115,3 \pm 29,7	86,2 \pm 34,1
D- Dímero (μ g/L)	2,72 \pm 0,23	3,43 \pm 0,37

Legenda: n= Quantitativo amostral; %= Porcentagem; EPM= Erro padrão da média; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; PCR= Proteína C Reativa; ALT= Alanina aminotransferase; ASL= Aspartato aminotransferase; *Nível de significância (*p*) $< 0,05$ para diferenças entre os grupos de homens e mulheres infectados por COVID-19 do estudo; mg/dL= Miligramas a cada decilitro; mmHg= Milímetros de Mercúrio; g/dL= Gramas a cada decilitro; /mm³= Milímetros cúbicos; mg/L= Miligramas a cada litro; U/L= Unidades a cada litro; μ g/L= Microgramas a cada litro. **Fonte:** Autoria própria, a partir das análises realizadas pelo teste T de *Student* não pareado (2023).

Como evidenciado na Tabela 1, 175 pacientes eram do sexo masculino (63%) e 103 do sexo feminino (37%), demonstrando que a amostra é composta, predominantemente, por homens. A média de idade (em anos) dos homens foi de 55,9 anos, considerando um erro padrão da média equivalente à 1,3 anos (55,9 \pm 1,3), enquanto, entre as mulheres, o EPM foi de 1,6 anos, (57,1 \pm 1,6), respectivamente referentes à média e ao erro padrão da média para a idade em anos. Para a primeira análise, foi-se utilizado o teste T de *Student* não pareado, expressando que não houve diferença estatisticamente significativa para a idade entre homens e mulheres.

A partir dessa evidência, os estudos de Dowd *et al.* (2020) e de Moreira *et al.*, (2022) discorrem que os fatores epidemiológicos como sexo, idade e comorbidade possuem relação com a gravidade do quadro no paciente infectado por coronavírus. Resultados semelhantes aos encontrados nesta pesquisa foram evidenciados no estudo epidemiológico da mortalidade de pacientes com COVID-19 de Santos *et al.* (2021), no qual, da amostra de 50 pacientes avaliados, 62% eram do sexo masculino e 38% do sexo feminino. Além disso, ratificando os achados discutidos a partir deste estudo, no hospital

universitário cenário da pesquisa, um outro estudo realizado avaliou o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes portadores de SRAG e COVID-19, constatando que, dos 72 indivíduos componentes da amostra, 66,7% eram homens e 33,3% eram mulheres (Oliveira *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a literatura científica ainda não esclarece os reais motivos de homens serem mais propensos a um maior risco de infecção e agravamento da COVID-19. Entretanto, o papel dos hormônios andrógenos como pontos de entrada para o SARS-CoV-2 no organismo, auxiliam a uma possível explicação, considerando que esses hormônios atuam como facilitadores da entrada do vírus por meio de uma via mediada pela TMPRSS2. Assim, os andrógenos como a testosterona e di-hidrotestosterona, os quais são mais elevados no sexo masculino, permitem a ligação do agente etiológico da COVID-19 ao receptor do andrógeno, ativando-o e promovendo a transcrição da TMPRSS2, contribuindo para a progressão da doença (Mohamed *et al.*, 2021; Sharifi *et al.*, 2020; Wambier *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020).

Complementando a discussão, o perfil de traumatologia do hospital universitário também pode estar associado ao maior número de homens, tendo em vista que, epidemiologicamente, o maior número de acidentes desse perfil clínico acontece nesse público. Outra questão que pode estar associada a essa situação é o estilo de vida dos indivíduos, considerando que homens consomem mais bebidas alcoólicas e possuem mais comportamentos para o hábito do tabagismo do que em comparação às mulheres, reduzindo, então, a capacidade de reação imunológica do organismo ao vírus. Sendo assim, os estudos demonstram que as mulheres adotaram melhores hábitos de higiene durante a pandemia, como a lavagem das mãos, o uso de máscaras e o distanciamento social; caracterizando um padrão de vulnerabilidade relacionado à infecção por SARS-CoV-2 mais presente em homens (Bwire, 2020; Danielsen *et al.*, 2022).

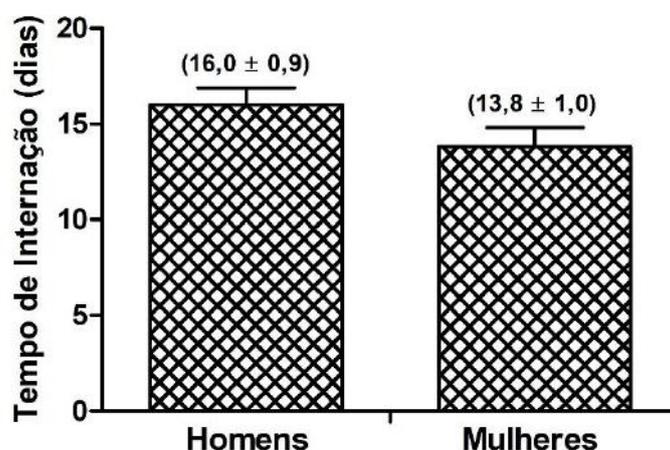
Em relação aos exames laboratoriais, é indiscutível a importância do seu monitoramento para promoção e recuperação da saúde, bem como no auxílio de condutas profissionais para a melhora do quadro do paciente (Silva, & Benchaya, 2021). Nesse contexto, os resultados da Tabela 1 demonstram, também, que ao comparar o grupo de homens com o de mulheres, encontrou-se significância ($p < 0,05$) para os parâmetros de glicose e ureia.

Para tanto, à verificação dos resultados para a glicose, nota-se que para ambos os grupos o valor está elevado no momento em que os pacientes são admitidos na Unidade de Terapia Intensiva. Nessa lógica, em um estudo experimental de Wu *et al.* (2021), analisou-se tecidos pancreáticos de pacientes com COVID-19, sendo observado a existência de tropismo do SARS-CoV-2 pelas células β -pancreáticas, bem como a expressão da proteína neuropilina – 1, que age como uma porta de entrada alternativa para o vírus nas células. Demonstrando, desse modo, que o coronavírus pode infectar células β -pancreáticas e produzir um estado de hiperglicemia no indivíduo infectado (Remuzzi, & Remuzzi, 2020).

Ademais, a ureia avaliada em ambos os grupos também se encontrou em níveis elevados. Acerca disso, os mais estudos difundidos na literatura científica descrevem que o coronavírus tem um papel importante no desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA), acumulando-se nos túbulos renais e podendo causar proteinúria, hematúria e aumento da creatinina e da ureia no sangue (Alebrahim-Dehkordi *et al.*, 2020). Diante disso, Ghobadi *et al.* (2020) identificou o desenvolvimento de IRA em um paciente internado na UTI com COVID-19, relatando que mesmo em pequenas variações agudas, a função renal pode gerar consequências a curto e a longo prazo no estado de saúde do paciente, como a Doença Renal Crônica (DRC) e até mesmo a morte.

Em relação ao tempo de internação em dias avaliado através do teste T de *Student* não pareado, os indivíduos do sexo masculino apresentaram média de 16 dias e os do sexo feminino 13,8 dias, com erros padrão para as médias de, respectivamente, 0,9 e 1,0. Nessa análise, não houve significância para o tempo de internação ao comparar os dois grupos, como pode ser observado através da Figura 2.

Figura 2 - Comparação entre o tempo de internação (em dias) entre o grupo de homens e mulheres infectadas por COVID-19, com valores expressos em média e em erro padrão da média (Média ± EPM).



Fonte: Autoria própria, a partir das análises realizadas pelo teste T de *Student* não pareado (2023).

Contudo, estudos relatam que o tempo de internação é uma variável importante para saúde e qualidade de vida dos pacientes, visto que pode deixar os pacientes mais propícios a infecções hospitalares (Paula *et al.*, 2021). Corroborando com a pesquisa, um estudo realizado com 510 pacientes diagnosticados com COVID-19, constatou que o período médio de internação foi de 9 dias, mas, para os pacientes que precisaram de cuidados intensivos, a média de tempo de internação na UTI foi de 15,25 dias (Teich *et al.*, 2020).

Outrossim, neste estudo, avaliou-se, também, que após a permanência na unidade de terapia intensiva em decorrência da COVID-19, foi-se constatado que 61% ($n=107$) dos pacientes do sexo masculino obtiveram um desfecho clínico para alta hospitalar, enquanto 39% ($n= 68$) evoluíram para o óbito. Nesse aspecto, entre as mulheres com COVID-19 após permanência em unidade de terapia intensiva, 61% ($n= 63$) obtiveram alta hospitalar e 39% ($n=40$) foram ao óbito.

À vista disso, a Tabela 2 demonstra os valores da avaliação de parâmetros laboratoriais nos grupos avaliados no estudo de acordo com o desfecho clínico (para alta hospitalar ou para óbito). Ainda assim, ao utilizar o teste T de *Student* não pareado para comparar os grupos estudados, obteve-se significância ($p<0,05$) para os parâmetros laboratoriais de glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia.

Tabela 2 - Avaliação dos parâmetros laboratoriais para homens e mulheres infectados por COVID-19 de acordo com os desfechos clínicos para alta hospitalar ou óbito.

Parâmetros	Homens (n=175; %= 63)		Mulheres (n=103; %= 37)	
	Alta Hospitalar (n= 107; %= 61)	Óbito (n= 68; %= 39)	Alta Hospitalar (n= 63; %= 61)	Óbito (n= 40; %= 39)
	(Média ± EPM)	(Média ± EPM)	(Média ± EPM)	(Média ± EPM)
Idade (anos)	54,0 ± 1,6	59,1 ± 1,8	56,7 ± 1,8	59,2 ± 2,8
Glicose (mg/dL)	152,1 ± 9,3	193,8 ± 18,5*	168,4 ± 13,1	259,6 ± 27,5**
PAS (mmHg)	118,3 ± 1,9	114,2 ± 3,3	123,2 ± 2,6	118,7 ± 3,6
PAD (mmHg)	70,4 ± 1,4	67,1 ± 2,0	73,5 ± 1,8	64,9 ± 2,7
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 0,2	9,6 ± 0,2*	11,1 ± 0,2	8,9 ± 0,3**
Leucócitos (/mm ³)	11332,8 ± 448,2	16531,0 ± 953,9*	11287,6 ± 510,1	17191,19 ± 1889,4**
Creatinina (mg/dL)	1,42 ± 0,14	2,33 ± 0,25*	0,91 ± 0,14	2,23 ± 0,28**
Ureia (mg/dL)	56,1 ± 4,4	157,1 ± 10,1*	49,4 ± 4,5	136,7 ± 12,4**
PCR (mg/L)	129,8 ± 37,5	146,9 ± 14,5	86,0 ± 22,3	106,7 ± 40,9
ALT (U/L)	47,8 ± 9,4	138,4 ± 85,3	28,4 ± 6,8	72,7 ± 69,9
ASL (U/L)	32,9 ± 3,8	145,0 ± 94,5	30,4 ± 6,7	86,1 ± 79,2
D- Dímero (µg/L)	4,19 ± 0,5	4,18 ± 0,4	5,17 ± 0,73	5,34 ± 0,79

Legenda: n= Quantitativo amostral; %= Porcentagem; EPM= Erro padrão da média; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica; PCR= Proteína C Reativa; ALT= Alanina aminotransferase; ASL= Aspartato aminotransferase; *Nível de significância (p) <0,05 para diferenças entre os grupos alta hospitalar e óbito entre homens infectados por COVID-19 do estudo; **Nível de significância (p) <0,05 para diferenças entre os grupos alta hospitalar e óbito entre mulheres infectadas por COVID-19 do estudo; mg/dL= Miligramas a cada decilitro; mmHg= Milímetros de Mercúrio; g/dL= Gramas a cada decilitro; /mm³= Milímetros cúbicos; mg/L= Miligramas a cada litro; U/L= Unidades a cada litro; µg/L= Microgramas a cada litro. **Fonte:** Autoria própria, a partir das análises realizadas pelo teste T de *Student* não pareado (2023).

Ao analisar a Tabela 2, é possível perceber que os níveis de glicose nos grupos que receberam alta hospitalar, homens 152,1 mg/dL ± 9,3 mg/dL e mulheres 168,4 mg/dL ± 13,1 mg/dL, tiveram suas médias com alterações superiores ao valor de referência de 70 mg/dL a 99 mg/dL estabelecido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD], 2023). Além do mais, os grupos de pacientes que foram ao óbito, tiveram valores (expressos em média ± erro padrão da média) ainda mais elevados, os homens com 193,8 mg/dL ± 18,5 mg/dL e as mulheres com 259,6 mg/dL ± 27,5 mg/dL.

Ratificando os dados apresentados, Silva *et al.* (2022) comparou os perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 e encontrou valores de glicose elevados nos pacientes que tiveram alta hospitalar, mas mais ainda superiores no grupo que foi ao óbito. Analogamente, Chen *et al.* (2021) destacou a necessidade do monitoramento glicêmico em pacientes acometidos por SARS-CoV-2, tendo em vista que a associação do vírus com a hiperglicemia aumenta as chances de piora clínica. Haja vista, os estudos epidemiológicos têm constatado que pacientes com diabetes *mellitus* possuem chances aumentadas de evolução para óbito por COVID-19 em cerca de 50% (Remuzzi, & Remuzzi, 2020; Silva, 2023).

A respeito dos dados sobre a hemoglobina, é possível notar que em ambos os grupos – homens e mulheres, sobretudo os de pacientes que foram ao óbito, houve um rebaixamento nos valores a partir da obtenção dos desfechos quando comparados aos valores da admissão na UTI. Em pacientes do sexo masculino que tiveram alta hospitalar, a redução foi de 1,3 g/dL, por outro lado, nas mulheres de 0,7 g/dL. Comparando com o grupo masculino com desfecho clínico para óbito, essa queda foi de 3,1 g/dL, enquanto no grupo feminino foi de 2,9 g/dL, resultados que possuíram relevância estatística significativa (p<0,05).

Associado a isso, para os leucócitos totais, também houve diferença significativa ao comparar os grupos em relação ao desfecho clínico (p<0,05). No contexto do aumento das taxas leucocitárias, ambos os grupos que tiveram o desfecho clínico para o óbito (masculino e feminino) apresentaram valores mais elevados em relação aos grupos que tiveram desfecho clínico para alta hospitalar. Além disso, ao comparar os parâmetros laboratoriais do momento da admissão ao desfecho clínico, os grupos que foram ao óbito demonstraram, com o decurso do tempo, o aumento dos valores dos parâmetros, condição não evidenciada nos grupos que evoluíram para alta hospitalar.

Foi possível corroborar os dados de hemoglobina e leucócitos com o estudo de Silva *et al.* (2022), no qual, ao realizar-se a comparação dos perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos (alta

hospitalar e óbito), notou-se a hemoglobina reduzida e os leucócitos aumentados na amostra que evoluiu para o óbito. Vale ressaltar, ainda, a conclusão desse estudo, a qual discorreu que as variações encontradas nos parâmetros bioquímicos e hematológicos são constantes em pacientes com coronavírus, sobretudo nos que evoluíram para o óbito. Associado a isso, uma vez que o paciente apresenta alterações frequentes no processo de internação, aumentam-se as chances de um prognóstico ruim.

Para além disso, entre os valores de ureia em homens e mulheres com relação ao desfecho clínico, nota-se que esses níveis se encontram ligeiramente elevados nos pacientes que receberam alta hospitalar, sendo a média de 56,1 mg/dL \pm 4,4 mg/dL para homens e 49,4 mg/dL \pm 4,5 mg/dL para mulheres. Em contraposição, para os grupos que foram ao óbito, os níveis são bastante elevados, sendo a média 157,1 mg/dL \pm 10,1 mg/dL para homens e 136,7 mg/dL \pm 12,4 mg/dL para mulheres. Destaca-se, ainda, que ao utilizar o teste T de *Student* não pareado para comparar os grupos, obteve-se significância ($p < 0,05$) para esse parâmetro laboratorial.

Isto posto, o coronavírus pode causar IRA, havendo assim, em vários achados clínicos e laboratoriais nos pacientes com COVID-19, o aumento das taxas de ureia sanguínea (Alebrahim-Dehkordi *et al.*, 2020). Bem como também refere Nogueira *et al.* (2020), que achados frequentes de aumento de taxas de ureia em pacientes com o vírus, podem aumentar a taxa de mortalidade desses indivíduos.

3.2 Análise estatística realizada por meio do teste *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC)

A fim de aprofundar as discussões deste estudo, outra análise utilizada na pesquisa foi o teste *Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC), visando encontrar os pontos de corte mais sensíveis e específicos dos parâmetros avaliados que pudessem estar associados com o desfecho clínico para o óbito, entre homens e mulheres com COVID-19, participantes da pesquisa, como pode ser reparado na Tabela 3.

Tabela 3 - Identificação de pontos de corte para os parâmetros laboratoriais mais sensíveis e específicos que pudessem estar relacionados com o desfecho clínico para óbito em homens e mulheres infectados por COVID-19.

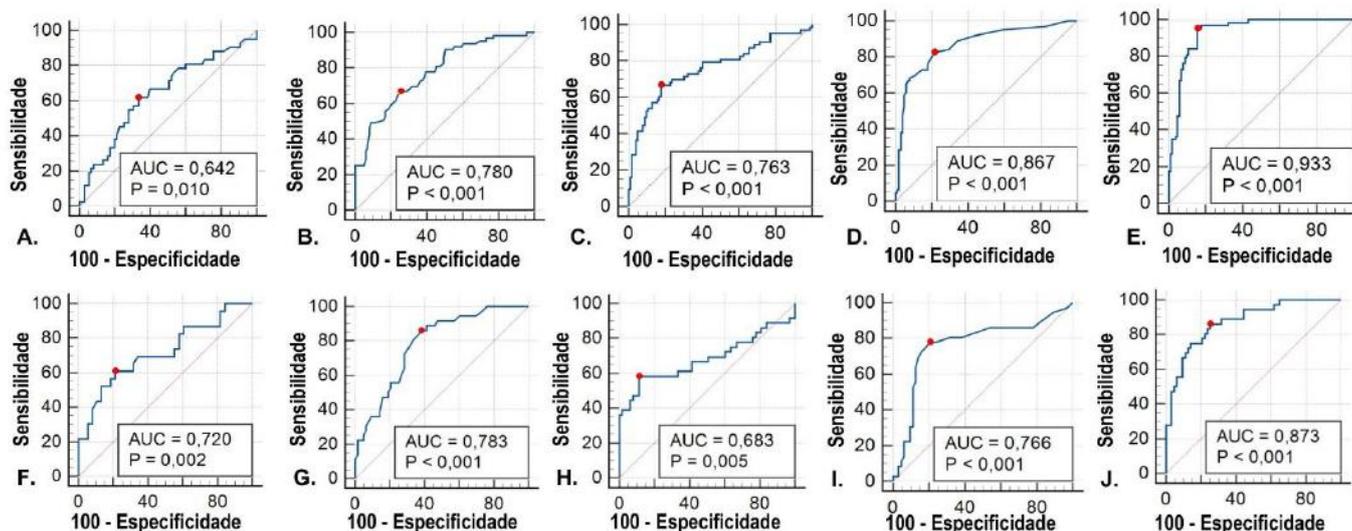
Parâmetros	Homens			Mulheres		
	PC	S	E	PC	S	E
Glicose (mg/dL)	141,0	61,9	66,7	224,0	60,9	78,9
Hemoglobina (g/dL)	9,8	66,7	75,3	10,5	86,1	61,9
Leucócitos (/mm ³)	14270	66,7	82,3	15300	58,3	88,9
Creatinina (mg/dL)	2,1	82,5	78,4	1,9	77,8	79,4
Ureia (mg/dL)	65,5	95,2	84,3	48,8	86,1	74,6

Legenda: PC= Ponto de corte; S= Sensibilidade; E= Especificidade; mg/dL= Miligramas a cada decilitro; g/dL= Gramas a cada decilitro; /mm³= Milímetros cúbicos. Fonte: Autoria própria, a partir das análises realizadas através do teste *Receiver Operating Characteristic Curve* (Curva ROC) (2023).

Para tanto, a partir do exposto na Tabela 3, pode-se notar os valores do ponto de corte, sensibilidade e especificidade no grupo de homens e mulheres. Reitera-se, desse modo, que o ideal seria que as taxas demonstradas de sensibilidade e especificidade fossem de 100% para evidenciar uma distinção perfeita entre os pacientes doentes e saudáveis.

À vista disso, para expandir o entendimento sobre os resultados obtidos, foram expressos gráficos através de uma curva com diversos pontos de corte (como explicitado na Figura 3) sendo o eixo Y referente a sensibilidade e o eixo X referente a especificidade, de acordo com os resultados verificados na Tabela 3.

Figura 3 - Quadro de valores de área sob a curva e níveis de significância para parâmetros mais sensíveis e específicos que pudessem estar relacionados com o desfecho clínico para óbito em homens e mulheres infectados por COVID-19.



Legenda: AUC = Área sob a curva; P = Nível de significância; A. Análise de valores de glicose em homens; B. Análise de valores de hemoglobina em homens; C. Análise de valores de leucócitos em homens; D. Análise de valores de creatinina em homens; E. Análise de valores de ureia em homens; F. Análise de valores de glicose em mulheres; G. Análise de valores de hemoglobina em mulheres; H. Análise de valores de leucócitos em mulheres; I. Análise de valores de creatinina em mulheres; J. Análise de valores de ureia em mulheres. Fonte: Autoria própria, a partir das análises realizadas através do teste *Receiver Operating Characteristic Curve* (Curva ROC) (2023).

Pode-se observar na Figura 3 os valores de área sob a curva (AUC) bem como seus respectivos pontos de significância de cada parâmetro avaliado. Diante disso, sobre a curva ROC , a AUC de cada medida demonstrada contribui para a precisão e comparação dos testes diagnósticos. A AUC ideal seria igual a 1,0 (um), identificando de modo eficiente quando cada parâmetro laboratorial avaliado (glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia) nos pacientes com COVID-19 atingisse um determinado valor hipotético. Com isso, demonstraria as chances para o paciente evoluir ao óbito pelo comportamento da curva, alinhando-se ao lado esquerdo do gráfico (1 – Especificidade *versus* Sensibilidade). Todavia, quando os valores da AUC se afastam de 1,0, o gráfico se comporta direcionando-se à linha de erro aleatório (Garcia et al., 2021).

As análises da AUC demonstraram que nenhum dos parâmetros avaliados se comportou como ideal para associação com o desfecho clínico para o óbito, contudo diferentes pontos de corte foram identificados para que se pudesse associar mais intrinsecamente, de forma mais sensível e específica e maneira mais significativa estatisticamente ($p < 0,05$), cada parâmetro avaliado para o desfecho de óbito.

Somando-se a isso, todos os parâmetros laboratoriais avaliados apresentam uma AUC significativa estatisticamente ($p < 0,05$) para associação com o desfecho clínico para o óbito, nessa razão, a avaliação do parâmetro laboratorial de ureia apresentou a melhor AUC tanto para o grupo de homens como para o de mulheres ($p < 0,05$). Desta forma, dentre os marcadores avaliados, os níveis de ureia puderam estar associados de maneira mais sensível e específica com o desfecho de óbito nos indivíduos infectados com COVID-19 que participaram desta pesquisa.

4. Conclusão

Conclui-se, portanto, que o estudo demonstrou uma prevalência de prontuários de pessoas do sexo masculino, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (homens e mulheres) quanto a avaliação de idade. Contudo, ao se avaliar os parâmetros laboratoriais nos grupos ao serem admitidos na Unidade de Terapia Intensiva – COVID, obteve-se significância para os parâmetros de glicose e ureia ($p < 0,05$).

Além disso, em relação ao tempo de internação dos pacientes, não houve diferença significativa ao comparar os dois grupos, entretanto os homens tiveram um tempo de internação, em média, maior do que o das mulheres.

Em síntese, acerca da avaliação de parâmetros laboratoriais de acordo com o desfecho clínico para alta hospitalar e óbito, obteve-se significância estatística para as medidas de glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia. Ainda assim, esses parâmetros foram avaliados a partir da curva *ROC* e foram identificados pontos de corte mais sensíveis e específicos que estivessem correlacionados com o desfecho clínico para o óbito dos indivíduos. Desta forma, os parâmetros laboratoriais de glicose, hemoglobina, leucócitos, creatinina e ureia estiveram mais associados com o agravamento da COVID-19 e apresentaram uma relação direta com desfecho clínico para o óbito.

Sugere-se às pesquisas futuras que vislumbram desenvolver estudos semelhantes a este, às instituições hospitalares: um rigor com o preenchimento das informações dos pacientes, tendo em vista que muitas informações importantes não constavam nos prontuários, como resultados de exames laboratoriais específicos durante período em que o paciente permaneceu internado; assim como, aos pesquisadores, então: avaliar, também, as comorbidades dos pacientes e sua associação ao desfecho clínico e às alterações metabólicas, objetivando construir um perfil multicausal com fatores distintos que possam prevenir o desfecho para o óbito.

Referências

- Aleebrahim-Dehkordi, E., Reyhanian, A., Saberianpour, S., & Hasanpour-Dehkordi, A. (2020). Acute kidney injury in COVID-19: a review on current knowledge. *J Nephropathol*, 9(4): e31.
- Ayres, J. S. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. (2020). *Nat Metab*, 2, 572–585.
- Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A., Cordeiro, L. H. de O., Bezerra, C. S., Ramos, J. de O. X., Arruda, G. F. A. de., & Lins, E. M. (2020). Obesidade e risco de COVID-19: grave (1a ed.). Recife: Câmara Brasileira do Livro.
- Bwire, G. M. (2020). Coronavirus: why men are more vulnerable to COVID-19 than women? *SN Compr Clin Med*, 2(7): 874–876.
- Cao, Y., Li, Q., Chen, J., Guo, X., Miao, C., Yang, H., Chen, Z., Li, C., & Li, L. (2020). Hospital emergency management plan during the COVID-19 epidemic. *Academic Emergency Medicine*, 27(4), 309–311.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, 371: m3862.
- Chen, F., Hao, L., Zhu, S., Yang, X., Shi, W., Zheng, K., Wang, T., & Chen, H. (2021). Potential adverse effects of dexamethasone therapy on COVID-19 patients: review and recommendations. *Infectious diseases and therapy*, 10(4), 1907–1931.
- Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*, 141(20), 1648–1655.
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2021). *Projeto de pesquisa: métodos quantitativo, qualitativo e misto*. (5a ed.). Penso.
- Danielsen, A. C., Lee, K. M. N., Boulicault, M., Rushovich, T., Gompers, A., Tarrant, A., Reiches, M., Shattuck-Heidorn, H., Miratrix, L. W., & Richardson, S. S. (2022). Sex disparities in COVID-19 outcomes in the united states: quantifying and contextualizing variation. *Social science & medicine*, 294, 1–12.
- Dowd, J. B., Andriano, L., Brazel, D. M., Rotondi, V., Block, P., Ding, X., Liu, Y., & Mills, M. C. (2020). Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(18), 9696–9698.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. (3a. ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Freitas, A. R. R., Napimoga, M., & Donalísio, M. R. (2020). Análise da gravidade da pandemia de COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 29(2), e2020119.
- García, P. J., Ferreira, C. J., & Patino, M. C. (2021). Análise ROC: uma aliada na pandemia. *J Bras Pneumol*, 47(2): e20210139.
- Ghobadi, H., Kalan, M. E., Mohammad-Shahi, J., Taleb, Z. B., Kalan, A. E., Fazlzadeh, M. (2020). COVID-19 and acute kidney injury: a case report. *J Renal Inj Prev*, 9: e26.
- Gomes, G. G. C., Bisco, N. C. B., Paulo, M. F., Fabrin, S. C. V., Fioco, E. M., Verri, E. D., & Regalo, S. C. H. (2020). Perfil epidemiológico da nova doença infecciosa do coronavírus - COVID-19 (SARS-CoV-2) no mundo: estudo descritivo, janeiro-junho de 2020. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 7993–8007.
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., O'Meara, M. J., Rezelj, V. V., Guo, J. Z., Swaney, D. L., Tummino, T. A., Hüttenhain, R., Kaake, R. M., Richards, A. L., Tutuncuoglu, B., Foussard, H., Batra, J., Haas, K., Modak, M., Kim, M., Haas, P., Polacco, B. J., Braberg, H., Fabius, J. M., Eckhardt, M., Soucheray, M., Bennett, M. J., Cakir, M., McGregor, M. J., Li, Q., Meyer, B., Roesch, F., Vallet, T., Kain, A. M., Miorin, L., Moreno, E., Naing, Z. Z. C., Zhou, Y., Peng, S., Shi, Y., Zhang, Z., Shen, W., Kirby, I. T., Melnyk, J. E., Chorbha, J. S., Lou, K., Dai, S. A., Barrio-Hernandez,

- I., Memon, D., Hernandez-Armenta, C., Lyu, J., Mathy, C. J. P., Perica, T., Pilla, K. B., Ganesan, S. J., Saltzberg, D. J., Rakesh, R., Liu, X., Rosenthal, S. B., Calviello, L., Venkataramanan, S., Liboy-Lugo, J., Lin, Y., Huang, X., Liu, Y., Wankowicz, S. A., Bohn, M., Safari, M., Ugur, F. S., Koh, C., Savar, N. S., Tran, Q. D., Shengjuler, D., Fletcher, S. J., O'Neal, M. C., Cai, Y., Chang, J. C. J., Broadhurst, D. J., Klippsten, S., Sharp, P. P., Wenzell, N. A., Kuzuoglu-Ozturk, D., Wang, H., Trenker, R., Young, J. M., Cavero, D. A., Hiatt, J., Roth, T. L., Rathore, U., Subramanian, A., Noack, J., Hubert, M., Stroud, R. M., Frankel, A. D., Rosenberg, O. S., Verba, K. A., Agard, D. A., Ott, M., Emerman, M., Jura, N., Zastrow, M. V., Verdin, E., Ashworth, A., Schwartz, O., D'Enfert, C., Mukherjee, S., Jacobson, M., Malik, H. S., Fujimori, D. G., Ideker, T., Craik, C. S., Floor, S. N., Fraser, J. S., Gross, J. D., Sali, A., Roth, B. L., Ruggero, D., Taunton, J., Kortemme, T., Beltrao, P., Vignuzzi, M., García-Sastre, A., Shokat, K. M., Shoichet, B. K., & Krogan, N. J. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583, 459–468.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*, 36(7), e3319.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280. e8.
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology*, 109(5), 531–538.
- Lim, S., Shin, S. M., Nam, G. E., Jung, C. H., & Koo, B. K. (2020). Proper management of people with obesity during the COVID-19 pandemic. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 29 (2), 84–98.
- Mohamed, M. S., Moulin, T. C., & Schiöth, H. B. (2021). Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*, 71(1), 3–8.
- Moreira, A. G., Mota, N. R. da, Pereira, D. M., Santa Rosa, V. A. C., & Pires, C. A. A. (2022). Aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes com COVID-19 atendidos em um centro de referência na Amazônia. *Conjecturas*, 22(1), 585–597.
- Nogueira, S. Á. R., Oliveira, S. C. S., Carvalho, A. F. M., Neves, J. M. C., Silva, L. S. V. D., Silva Junior, G. B. D., & Nobre, M. E. P. (2020). Renal changes and acute kidney injury in COVID-19: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66Suppl 2(Suppl 2), 112–117.
- Oliveira, J. M. de, Valle, I. M. R., Naue, C. R., Santos, I., Lima, R. S. de, & Guimarães, M. D. (2021). Clinical, epidemiological and laboratory profile of patients with severe acute respiratory syndromes (SARS) and COVID-19, admitted to a university hospital in the São Francisco sub-middle region. *Research, Society and Development*, 10(16), e412101623691.
- Paula, M. F. de., Vannuchi, M. T. O., Rossaneis, M. A., Haddad, M. do C. F. L., Fernandes, K. B. P., & Pissinat, P. de S. C. (2021). Sobrevida e fatores associados à mortalidade de pacientes com instalações de longa permanência. *Enferm Foco*, 12(4): 682-7.
- Remuzzi, A., & Remuzzi, G. (2020). COVID-19 and Italy: what next?. *The Lancet*, 395, 1225-1228.
- Santos, P. S. A., Mateus, S. R. M., Silva, M. F. de O., Figueiredo, P. T. de S., & Campolino, R. G. (2021). Perfil epidemiológico da mortalidade de pacientes internados por COVID-19 na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Brazilian Journal of Development*, 7(5), 45981–45992.
- Schiffrin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., & Webb, R. C. (2020). Hypertension and COVID-19. *American journal of hypertension*, 33 (5), 373–374.
- Sharifi, M., Hasan, A., Nanakali, N. M. Q., Salihi, A., Qadir, F. A., Muhammad, H. A., Shekha, M. S., Aziz, F. M., Amen, K. M., Najafi, F., Yousefi-Manesh, H., & Falahati, M. (2020). Combined chemo-magnetic field-photothermal breast cancer therapy based on porous magnetite nanospheres. *Sci Rep*, 10, 5925.
- Silva, E. B. (2023). Efeitos da variabilidade glicêmica em pacientes criticamente doentes com COVID-19: estudo observacional retrospectivo. (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil.
- Silva, G. F. R. da, Callante, A. A., Nascimento, D. P. do, Araújo, I. P. de, Ribeiro, C. H. M. A. ., & Lo Prete, A. C. (2022). Comparison of the biochemical and hematological profiles of patients with COVID-19 in their different outcomes: hospital discharge and death. *Research, Society and Development*, 11(2), e25611225772.
- Silva, L. C. F. da, & Benchaya, A. de A. (2021). Atuação do farmacêutico bioquímico no setor laboratorial em tempo de pandemia da COVID-19. *Brazilian Journal of Development*, 7(11), 106543–106560.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. (2023). *Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Update 2/2023*. Porto Alegre.
- Teich, V. D., Klajner, S., Almeida, F. A. S., Dantas, A. C. B., Laselva, C. R., Torritesi, M. G., Canero, T. R., Berwanger, O., Rizzo, L. V., Reis, E. P., & Cendoroglo Neto, M. (2020). Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. *Einstein*, 18, eAO6022.
- Wambier, C. G., Goren, A., Vaño-Galván, S., Ramos, P. M., Ossimetha, A., Nau, G., Herrera, S., & McCoy, J. (2020). Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug development research*, 81(7), 771-776.
- Werneck, G. L., & Carvalho, M. S. (2020). A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, e00068820.
- Wu, C. T., Lidsky, P. V., Xiao, Y., Lee, I. T., Cheng, R., Nakayama, T., Jiang, S., Demeter, J., Bevacqua, R. J., Chang, C. A., Whitener, R. L., Stalder, A. K., Zhu, B., Chen, H., Goltsev, Y., Tzankov, A., Nayak, J. V., Nolan, G. P., Matter, M. S., Andino, R., & Jackson, P. K. (2021). SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell metabolism*, 33(8), 1565–1576. e5.