



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE TESTES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE BAIXO CUSTO  
NA PREDIÇÃO DE HOSPITALIZAÇÃO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES  
COM COVID-19**

EDSON ALIEL TEIXEIRA DE ALMEIDA

**Brasília - DF**

**2025**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICA  
EDSON ALIEL TEIXEIRA DE ALMEIDA

Dissertação apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como pré-requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Professora Dra. Mariana Machado Hecht

Coorientador: Professor Dr. Bruno Stéfano Lima Dallago

Brasília - DF

2025

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Eva Aparecida, que sempre trabalhou para que eu pudesse estudar. Além de mãe, é minha melhor amiga que me aguentou, cuidou de mim e me apoiou em todas as etapas que passei, você que me permitiu chegar aonde cheguei. Essa conquista também é sua.

Ao meu pai, Eider Marcos, que sempre me apoiou e nunca deixou com que nada atrapalhasse com os estudos, sempre confiou em mim e me permitiu estudar acreditando no meu potencial. Ao meu irmão, Marcos Paulo, que sempre esteve disposto a me ouvir e dar ótimos conselhos. À Viviane Pereira por ser uma grande amiga, me incentivar e se orgulhar das minhas conquistas. Vocês são meu ponto de apoio para todos os momentos.

À minha orientadora, Mariana Hecht que sempre foi muito compreensiva, paciente e me apoiou desde o primeiro dia. Mesmo sem me conhecer, confiou em mim, me permitiu fazer essa pesquisa e sempre esteve disposta a tirar minhas dúvidas e me ajudar. Eu agradeço por cada momento e conhecimento que você me passou.

Ao meu coorientador, Bruno Dallago, obrigado por toda a paciência, companhia e todo trabalho que você teve com nesse projeto. Você me acalmava quando eu desesperava e tornou tudo mais leve com as inúmeras análises estatísticas.

Às professoras Nadjar Nitz, Luciana Hägstrom, Juliana Lott e toda equipe do LabIBC que contribuiu de alguma forma para que esse trabalho fosse realizado e aprimorado. Muito obrigado por todo o conhecimento e oportunidade que me passaram, a pesquisa não se faz sozinho, um laboratório unido torna tudo muito mais leve e satisfatório.

Ao Luiz Cláudio, Rose Mere e toda a equipe da UBS04 do Arapoanga por facilitar a coleta de dados para essa pesquisa e me ajudar com o que fosse preciso nessa etapa.

Aos meus amigos, Ludmilla Melanie, Maria Victória Souto, Ilana Mazzoleni, Vitória Pessoa, Stephani Barcelos, Antonio Vitor e Giovana Kim, por me acompanhar nessa trajetória e tornar tudo muito melhor e mais divertido, uma amizade que foi para além da UnB, mas que hoje faz parte do meu cotidiano. Um destaque para a nossa bombeira Marina Dias que não só foi quem me incentivou a fazer o mestrado, mas também uma das minhas melhores amigas que eu amo e me enche de orgulho.

Ao Bruno Leandro, Jamine Gomes, Marcos Hamilton e todos os meus amigos que foram meu suporte para todos os momentos, com quem posso contar nos melhores e nos piores dias da minha vida. Obrigado por acreditarem em mim, por me acompanharem e por serem parte essencial da minha história.

A Capes pela bolsa de estudo.

À banca examinadora, composta por Rodrigo Haddad e Marcelle Araújo Ribeiro, expresso minha sincera gratidão pela disponibilidade em avaliar este trabalho e pelas valiosas contribuições que possibilitaram seu aprimoramento. Agradeço pela atenção dedicada e pela participação essencial na conclusão deste projeto

EDSON ALIEL TEIXEIRA DE ALMEIDA

**AVALIAÇÃO DE TESTES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE BAIXO CUSTO  
NA PREDIÇÃO DE HOSPITALIZAÇÃO E PROGNÓSTICO DE PACIENTES  
COM COVID-19**

**Banca examinadora**

Dra. Mariana Machado Hecht (Orientadora)  
Universidade de Brasília (UnB)

Rodrigo Haddad (Membro interno)  
Universidade de Brasília (UnB)

Marcelle Araújo Ribeiro (Membro externo)  
Faculdade Anhanguera de Brasília

Juliana Lott de Carvalho (Suplente)  
Universidade de Brasília (UnB)

**O presente trabalho foi realizado no Laboratório Interdisciplinar de Biociências  
(LabIBC), Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina,  
Universidade de Brasília**

“Coisas grandes e pequenas não seguem as mesmas leis. Talvez nada possa mudar em larga escala... Mas em pequena. Nós mudamos um grão de areia. E, com ele, o mundo inteiro.”

(DARK)

À todas as vidas perdidas pela Covid-19, às famílias que enfrentaram a dor da perda e aos profissionais de saúde que permaneceram firmes na linha de frente.

Cada exame realizado e cada resultado interpretado reforçam que o conhecimento é uma das ferramentas mais importantes para a humanidade. Que este estudo possa contribuir, mesmo que de forma modesta, para que a ciência siga sendo respeitada e aprimorada para proteger as vidas que ainda podem ser salvas.

## RESUMO

A gravidade e os desfechos da COVID-19 são influenciados por fatores do hospedeiro e refletidos por anormalidades laboratoriais. No entanto, a maioria dos estudos de biomarcadores foi conduzida durante o início da pandemia, limitando sua aplicabilidade ao longo das fases epidemiológicas em evolução. Este estudo investigou mudanças temporais nos perfis hematológicos e bioquímicos de pacientes com suspeita de COVID-19 ao longo de três anos de pandemia e avaliou sua relevância diagnóstica e prognóstica. Métodos: Foi analisada uma coorte retrospectiva de 534 adultos avaliados no Sistema Único de Saúde (SUS) entre março de 2020 e março de 2023. Os pacientes foram estratificados de acordo com os resultados do teste para SARS-CoV-2, período epidemiológico, hospitalização e desfecho clínico. Foram avaliados parâmetros hematológicos e bioquímicos de rotina. Abordagens multivariadas, incluindo análise de correlação, análise de componentes principais e análise discriminante, foram aplicadas. Resultados: Os perfis laboratoriais mostraram alterações dinâmicas nos leucócitos entre pacientes COVID-19 positivos, caracterizadas por neutrofilia, linfopenia e comportamento evolutivo de outras subpopulações de células brancas. A hospitalização esteve associada a índices relacionados à eritropoiese, aumento do RDW, neutrofilia, linfopenia e níveis mais elevados de glicose e ureia. As análises multivariadas revelaram elipse de confiança estável dos índices eritroides, integração progressiva do RDW com marcadores de disfunção orgânica e fortes interações imuno-metabólicas em casos graves e fatais. Modelos discriminantes previram com precisão a hospitalização (83,1%) utilizando parâmetros bioquímicos, hematológicos e idade, enquanto a previsão de mortalidade apresentou desempenho moderado (69,3%), com RDW, MCH e glicose como contribuintes. Conclusão: Parâmetros laboratoriais rotineiramente disponíveis capturam padrões biológicos distintos e em evolução associados à gravidade da COVID-19 ao longo das fases da pandemia. Abordagens multivariadas integradas aprimoram a estratificação de risco e destacam RDW e marcadores imunológicos como indicadores centrais de desfechos adversos.

**Palavras-chave:** COVID-19; biomarcadores; exames hematológicos; marcadores bioquímicos; prognóstico.

## ABSTRACT

COVID-19 severity and outcomes are influenced by host factors and reflected by laboratory abnormalities. However, most biomarker studies were conducted during the early pandemic, limiting their applicability across evolving epidemiological phases. This study investigated temporal changes in hematological and biochemical profiles of patients with suspected COVID-19 across three pandemic years and evaluated their diagnostic and prognostic relevance. **Methods:** A retrospective cohort of 534 adults evaluated within the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS) between March 2020 and March 2023 was analyzed. Patients were stratified by SARS-CoV-2 test results, epidemiological period, hospitalization, and clinical outcome. Routine hematological and biochemical parameters were assessed. Multivariate approaches, including correlation analysis, principal component analysis, and discriminant analysis, were applied. **Results:** Laboratory profiles showed dynamic leukocyte changes among COVID-19–positive patients, characterized by neutrophilia, lymphopenia, and evolving behavior of other white blood cell subpopulations. Hospitalization was associated with erythropoietic-related indices, elevated RDW, neutrophilia, lymphopenia, and higher glucose and urea levels. Multivariate analyses revealed stable ellipse of confidence of erythroid indices, progressive integration of RDW with markers of organ dysfunction, and strong immune–metabolic interactions in severe and fatal cases. Discriminant models accurately predicted hospitalization (83.1%) using biochemical, hematological, and age parameters, whereas mortality prediction showed moderate performance (69.3%), with RDW, MCH, and glucose as contributors. **Conclusion:** Routinely available laboratory parameters capture distinct and evolving biological patterns associated with COVID-19 severity across pandemic phases. Integrated multivariate approaches enhance risk stratification and highlight RDW and immune markers as central indicators of adverse outcomes.

**Keywords:** COVID-19; biomarkers; hematological tests; Biochemical Markers; prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Linha do tempo das epidemias respiratórias

**Figura 2:** Relação entre ondas pandêmicas, número de casos e faixa etária entre fevereiro de 2020 e agosto 2022.

**Figura 3:** Prevalência das variantes e subvariantes do SARS-CoV-2 de acordo com a região do Brasil, no período entre novembro de 2020 e setembro de 2022.

**Figura 4:** Evolução das variantes de SARS-CoV-2 no Brasil de 2020 à março de 2023.

**Figura 5:** Estrutura do SARS-CoV-2

**Figura 6:** Sintomas associados à COVID-19.

**Figura 7:** Porcentagem de pacientes que realizaram exames hematológicos em cada período da pandemia e no total da amostra.

**Figura 8:** Porcentagem de pacientes que realizaram exames bioquímicos em cada período da pandemia e no total da amostra.

**Figura 9:** Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios que testaram para COVID-19 de acordo com o resultado, negativo (A) e positivo (B).

**Figura 10:** Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios que testaram para COVID-19 de acordo com o resultado, negativo (A) e positivo (B).

**Figura 11:** Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com o ano pandêmico: ano 1 (a), ano 2 (b) e ano 3 (c).

**Figura 12:** Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com o ano pandêmico: ano 1(a), ano 2 (b) e ano 3 (c).

**Figura 13:** Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19, de acordo com a necessidade de internação durante o período pandêmico. a) Pacientes que não precisaram ser hospitalizados. b) Pacientes que foram hospitalizados.

**Figura 14:** Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com a necessidade de internação durante o período pandêmico.

**Figura 15:** Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 e foram hospitalizados, de acordo com o desfecho clínico durante o período pandêmico. a) Pacientes que receberam alta hospitalar. b) Pacientes que vieram a óbito.

**Figura 16:** Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 e foram hospitalizados, de acordo com o desfecho clínico durante o período pandêmico. a) Pacientes que receberam alta hospitalar. b) Pacientes que vieram a óbito.

**Figura 17:** Função discriminante para predição de hospitalização em pacientes com COVID-19 baseada nas variáveis mais informativas.

**Figura 18:** Função discriminante com as principais variáveis para indicar o desfecho de pacientes com resultado positivo para COVID-19 após sua hospitalização.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Análise de frequência em pacientes que buscaram assistência médica com sintomas respiratórios durante a pandemia de COVID-19. Distribuição por sexo (masculino e feminino).

**Tabela 2:** Análise de frequência em pacientes que buscaram assistência médica com sintomas respiratórios durante a pandemia de COVID-19. Distribuição por faixa etária (jovem, adulto e idoso).

**Tabela 3:** Média e desvio padrão (DP) da idade para o resultado do teste de COVID-19 (COVID- e COVID+; n=534), hospitalização (não e sim; n=278) e desfecho (alta e óbito; n=142).

**Tabela 4:** Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19, divididos por faixa etária em jovens, adultos e idosos.

**Tabela 5:** Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19, divididos por sexo (masculino ou feminino) para a necessidade de hospitalização (sim ou não) por período (1, 2 e 3).

**Tabela 6:** Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19 e que foram hospitalizados, relacionando alta e óbito.

**Tabela 7:** Comparação dos parâmetros hematológicos entre pacientes com sintomas respiratórios testados para COVID-19, classificados como positivos (COVID+) e negativos (COVID-) ao longo do período pandêmico.

**Tabela 8:** Comparação dos parâmetros bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios testados para COVID-19, classificados como positivos (COVID+) e negativos (COVID-), ao longo do período pandêmico.

**Tabela 9:** Comparação de resultados hematológicos de pacientes positivos para COVID-19, hospitalizados ou não, ao longo do período pandêmico.

**Tabela 10:** Comparação de resultados de teste bioquímicos de pacientes positivos para COVID-19, hospitalizados ou não, ao longo do período pandêmico.

**Tabela 11:** Comparação de resultados hematológicos entre pacientes positivos para COVID-19 e que foram internados, de acordo com seu desfecho clínico (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

**Tabela 12:** Comparação de resultados bioquímicos entre pacientes positivos para COVID-19 e que foram internados, de acordo com seu desfecho (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

**Tabela 13:** Comparação da razão neutrófilo-linfócito entre os pacientes do estudo, de acordo o diagnóstico para COVID-19 (COVID+ vs COVID-), necessidade de internação (hospitalizado e não hospitalizado) e com seu desfecho (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

**Tabela 14:** Análise de frequência e contagem de erros na validação da função discriminante linear para a hospitalização de pacientes com COVID-19.

**Tabela 15:** Análise de frequência e contagem de erros na validação da função discriminante linear para o desfecho de pacientes com COVID-19 e internados.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALB: Albumin (albumina)  
ALP: Alkaline Phosphatase (fosfatase alcalina)  
ALT: Alanine Aminotransferase (alanina aminotransferase)  
AML: Amylase (amilase)  
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
APB: Prothrombin Activity (atividade de protrombina)  
AST: Aspartate Aminotransferase (aspartato aminotransferase)  
AVP: Valproic Acid (ácido valpróico)  
BAS: Band Cells (bastonetes)  
BASO: Basophils (basófilos)  
BDR: Direct Bilirubin (bilirrubina direta)  
BIN: Indirect Bilirubin (bilirrubina indireta)  
BTL: Total Bilirubin (bilirrubina total)  
BUN: Blood Urea Nitrogen (nitrogênio ureico)  
CA: Calcium (cálcio)  
CK-MB: Creatine Kinase-MB (creatina quinase MB)  
CKS: Creatine Kinase Mass (creatina quinase massa)  
CL: Chloride (cloreto)  
CLIA: Chemiluminescent Immunoassay (imunoensaio quimioluminescente)  
COL: Total Cholesterol (colesterol total)  
CPK: Creatine Phosphokinase (creatina fosfoquinase)  
CR: Creatinine (creatinina)  
CRP: C-Reactive Protein (proteína C reativa)  
DNA: Deoxiribonucleic acid (Ácido Desoxirribonucleico)  
EBL: Erythroblasts (eritroblastos)  
ECA2: enzima conversora de angiotensina 2  
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio imunoenzimático)  
EOS: Eosinophils (eosinófilos)  
ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate (velocidade de hemossedimentação)  
ESPPI: Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

FDA: Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos)  
FER: Ferritin (ferritina)  
FIB: Fibrinogen (fibrinogênio)  
FL: fentolitro  
FRS: Serum Iron (ferro sérico)  
GBL: Globulin (globulina)  
g/dL: gramas/decilitros  
GGT: Gamma-Glutamyl Transferase (gama GT)  
GLC: Glucose (glicose)  
H1N1: vírus Influenza A  
HEMO: Hemograma  
HB: Hemoglobin (hemoglobina)  
HBG: Glycated Hemoglobin (hemoglobina glicada)  
HCT: Hematocrit (hematócrito)  
IL-6: interleucina-6  
INR: International Normalized Ratio (razão normalizada internacional)  
IRA: insuficiência renal aguda  
K: Potassium (potássio)  
LDH: Lactate Dehydrogenase (desidrogenase láctica)  
LFA: Atypical Lymphocytes (linfócitos atípicos)  
LPS: Lipase (lipase)  
LYM: Lymphocytes (linfócitos)  
MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (hemoglobina corpuscular média)  
MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (concentração de hemoglobina corpuscular média)  
MCV: Mean Corpuscular Volume (volume corpuscular médio das hemácias)  
MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)  
MG: Magnesium (magnésio)  
MG/DL: miligrama/decilitro  
ML: Mililitro  
MO: Monocytes (monócitos)

MPV: Mean Platelet Volume (volume plaquetário médio)

MYL: Myelocytes (mielócitos)

NA: Sodium (sódio)

NEU: Neutrophils (neutrófilos)

NLR: razão Neutrófilo-Linfócito

OMS: Organização Mundial da Saúde

P: Phosphorus (fósforo)

P/N: Normalized Ratio (proporção normalizada)

PCA: análise de componentes principais

PCR: Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)

PG: picograma

PLT: Platelets (plaquetas)

PRL: Prolactin (prolactina)

PT: Prothrombin Time (tempo de protrombina)

PTT: Partial Thromboplastin Time (tempo de tromboplastina parcial)

RAG: Albumin/Globulin Ratio (relação albumina/globulina)

RBC: Red Blood Cell Count (contagem de hemácias)

RDW: Red Cell Distribution Width (amplitude de distribuição das hemácias)

RNA: ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

RNP: complexo ribonucleoproteico

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome — Related Coronavirus 2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave — Coronavírus 2)

SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo

SUS: Sistema Único de Saúde

T4L: Free T4 (T4 livre)

TCLE: consentimento livre e esclarecido

TG: Triglycerides (triglicerídeos)

TRP: Troponin I (troponina I)

TSH: Thyroid Stimulating Hormone (hormônio tireoestimulante)

TTP: Total Proteins (proteínas totais)

UA: Uric Acid (ácido úrico)

U/L: Unidades por Litro

UR: Urea (ureia)

WBC: White Blood Cell Count (contagem de leucócitos)

μL: Microlitro

## Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	19
1.2.	Panorama histórico das epidemias respiratórias.....	19
1.3.	A pandemia de COVID-19: origem, evolução e situação atual .....	22
1.4.	Variantes do SARS-CoV-2 ao longo do tempo.....	26
1.5.	Estrutura e biologia do SARS-CoV-2 .....	28
1.6.	Manifestações Clínicas e Fisiopatologia .....	30
1.7.	Interpretação de Exames Laboratoriais e Marcadores de Prognóstico.....	33
1.8.	Diagnóstico.....	36
1.9.	Terapêutica e Vacinas.....	37
2.	JUSTIFICATIVA.....	39
3.	OBJETIVOS.....	41
3.2.	Objetivo Geral .....	41
3.3.	Objetivos Específicos .....	41
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.2.	População do Estudo .....	41
4.3.	Declaração de Ética .....	42
4.4.	Avaliação Clínica .....	43
4.5.	Exames Bioquímicos e Hematológicos .....	43
4.6.	Análise Estatística .....	44
5.	RESULTADOS .....	45
5.2.	Caracterização da população do estudo.....	45
5.3.	Levantamento dos exames laboratoriais solicitados.....	52
5.4.	Análise dos resultados laboratoriais .....	55
5.5.	Análise de correlação e componentes principais (PCA) .....	67
5.6.	Análise discriminante .....	81
6.	DISCUSSÃO.....	84
6.2.	Análise de frequência .....	84
6.3.	Resultados laboratoriais.....	87

6.4.	Análise de correlação e de componentes principais. ....	94
6.5.	Análise discriminante .....	99
7.	LIMITAÇÕES .....	101
8.	CONCLUSÃO.....	102
9.	REFERÊNCIAS .....	104

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.2. Panorama histórico das epidemias respiratórias

Uma epidemia corresponde ao aumento expressivo da ocorrência de uma doença ou agravo à saúde em uma população ou área geográfica delimitada, superando o padrão esperado para aquele contexto e período. Por sua vez, a pandemia diz respeito à expansão desse fenômeno para diferentes países ou continentes, com transmissão contínua e ampla distribuição geográfica, configurando um evento de impacto global na saúde pública (Dias, 2024).

A pandemia de COVID-19 (doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2) representou um desafio sem precedentes para autoridades de saúde e governos em todo o mundo. Entretanto, não foi a primeira pandemia a impactar a história da humanidade. Ao longo dos séculos, epidemias respiratórias deixaram um rastro de morte, sofrimento e mudanças sociais, políticas e econômicas. A figura 1 apresenta uma linha do tempo das epidemias respiratórias ao longo dos séculos.

Entre os registros mais antigos está a praga que acometeu os atenienses durante a Guerra do Peloponeso (431–404 a.C.), descrita como doença de sintomas graves: febres altas, tosse intensa, espirros, inflamação ocular e dores torácicas, contribuindo significativamente para a vitória de Esparta e marcando um dos primeiros relatos históricos de epidemia (Fins, 2020)

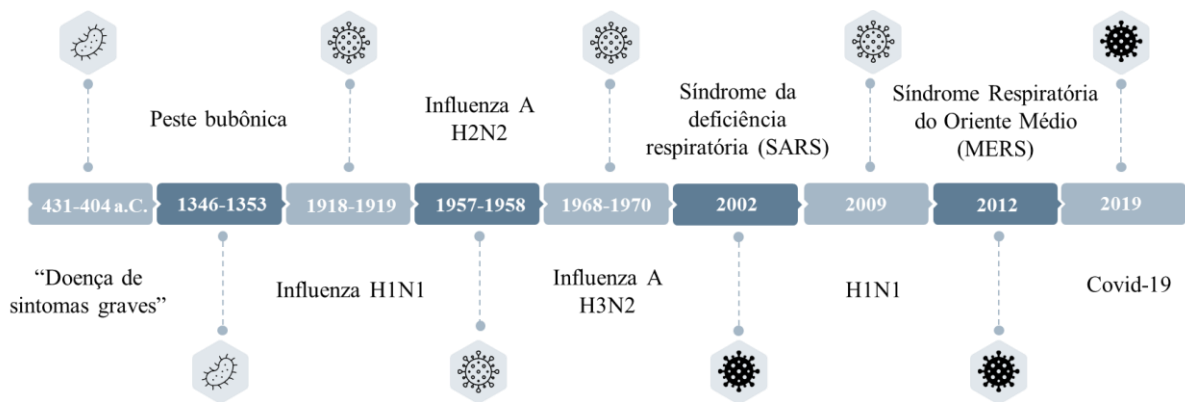


Figura 1: Linha do tempo das epidemias respiratórias

Entre as pandemias mais devastadoras da história, destaca-se a peste bubônica, conhecida como peste negra, causada pela bactéria *Yersinia pestis*. Transmitida por pulgas de roedores infectados, a doença provocou três grandes ondas epidêmicas. A segunda onda, entre 1347 e 1352, resultou na morte de mais de 75 milhões de pessoas na Europa, cerca de um terço da população da época, e, ao longo da história, estima-se que mais de 200 milhões tenham sucumbido à doença (Glatter & Finkelman, 2021). Esse contexto histórico evidencia como infecções bacterianas moldaram sociedades, ressaltando a importância de higiene, controle sanitário e, mais tarde, no desenvolvimento de antibióticos (Maillard et al., 2020).

Apesar da gravidade das pandemias bacterianas, a atenção contemporânea se volta para os vírus, cuja elevada capacidade de mutação e adaptação permite escapar de vacinas e tratamentos existentes. Epidemias e pandemias virais demonstram a rapidez com que uma doença pode se espalhar globalmente, causando crises de saúde pública de grande magnitude (Shultz et al., 2020).

No início do século XX, a gripe espanhola (Influenza H1N1) acometeu milhões de pessoas em meio ao término da Primeira Guerra Mundial. Em 1917, nos Estados Unidos, a mobilização civil e militar levou trabalhadores e jovens inexperientes a se aglomerarem em fábricas e campos de treinamento, em condições precárias, favorecendo a disseminação de doenças. Entre 1918 e 1919, a população, fragilizada pela guerra, sem vacinas, antibióticos ou oxigênio suficiente, foi severamente impactada pela gripe espanhola, que ocorreu em três ondas: no início de 1918, entre setembro a novembro de 1918 e em 1919. Estima-se que entre

50 e 100 milhões de pessoas tenham morrido em decorrência do vírus ou de complicações secundárias (Berche, 2022).

A segunda grande pandemia do século XX, conhecida como gripe asiática (Influenza A H2N2), teve início na China em 1957 e se espalhou rapidamente pela Índia e outros países. A mortalidade afetou principalmente crianças e idosos, com complicações secundárias, como pneumonia bacteriana, sendo a principal causa de óbitos. Aproximadamente 116 mil americanos morreram, embora a implementação de vacinação em larga escala, com cerca de 40 milhões de doses, tenha evitado um número muito maior de mortes (Akin & Gözel, 2020).

Pouco tempo depois, em 1968, ocorreu a pandemia de Hong Kong, causada pela cepa H3N2 do vírus influenza. Essa pandemia foi relativamente menos letal, devido à aplicação mais rápida de medidas de prevenção e à experiência adquirida em surtos anteriores. Ainda assim, estima-se que mais de 100 mil pessoas tenham falecido só nos Estados Unidos e cerca de 1 milhão em todo o mundo, sendo mais vulneráveis indivíduos acima de 65 anos (Jester et al., 2020).

Na virada do milênio, em menos de 20 anos, quatro pandemias respiratórias significativas afetaram os seres humanos: a gripe H1N1 de 2009 e três causadas por variantes de coronavírus — SARS (2002), MERS (2012) e COVID-19 (2019). Em novembro de 2002, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) surgiu na província de Guangdong, China, com sintomas semelhantes à gripe, mas podendo evoluir para pneumonia grave, especialmente em crianças, idosos e imunossuprimidos. O surto alertou a comunidade científica para a capacidade de mutação viral e sua transmissibilidade entre humanos. Em julho de 2003, a OMS declarou o fim da pandemia, com 8.069 casos confirmados e 774 mortes em 26 países (Peiris et al., 2004).

A gripe H1N1 de 2009 teve origem no México, após mutações de vírus previamente isolados nos EUA em 1930 e em suínos, sendo chamada de “gripe suína” devido à semelhança dos sintomas com a influenza suína (Sullivan et al., 2010). A rápida disseminação internacional, facilitada por viagens e comércio global, resultou em 150 mil a

575 mil mortes por complicações respiratórias no primeiro ano da pandemia (Dawood et al., 2012).

Outra pandemia viral significativa foi a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), identificada em 2012, majoritariamente na Península Arábica, causada por coronavírus zoonótico originário de camelos dromedários. Até 2019, foram confirmados 1.180 casos, com 483 óbitos, evidenciando a contínua ameaça de patógenos emergentes (Zumla et al., 2015).

Essas experiências históricas demonstram que, apesar dos avanços científicos, os fatores biológicos e sociais que determinam o surgimento e a propagação de pandemias permanecem notavelmente semelhantes, reforçando a importância de vigilância epidemiológica, medidas de saúde pública integradas e preparação global contínua.

### **1.3. A pandemia de COVID-19: origem, evolução e situação atual**

A pandemia de COVID-19 representou um desafio sanitário global sem precedentes, impondo complexos desafios às autoridades de saúde pública e aos governos em escala mundial. O surto teve início em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, quando foram registrados casos de pneumonia de etiologia desconhecida (Alzahrani et al., 2025). Pouco tempo depois, identificou-se o agente responsável: o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), ou coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2, um coronavírus de alta transmissibilidade que rapidamente ultrapassou fronteiras nacionais (Huang et al., 2020; Wu et al., 2020).

As primeiras investigações sugeriram que parte dos indivíduos acometidos havia frequentado um mercado de frutos do mar e animais vivos, hipótese que indicou a existência de um hospedeiro intermediário na transmissão do vírus aos seres humanos. Estudos de filogenia, genômica e proteômica, confirmaram a similaridade entre SARS-CoV-2 e coronavírus de morcegos, reforçando o papel destes como reservatórios naturais (Giovanetti et al., 2020; Paraskevis et al., 2020). Mutações em regiões específicas do genoma foram determinantes para a adaptação viral a receptores humanos, permitindo a transmissão zoonótica e subsequente disseminação entre pessoas (Pekar et al., 2022).

Em janeiro de 2020, os casos se multiplicaram na China, abrangendo 31 províncias, e, em 13 de janeiro, foi registrado o primeiro caso fora do país, na Tailândia. Em 25 de março de 2020, a China contabilizava 81.218 casos e 3.281 mortes (X. S. Zhang et al., 2021) a Itália, 69.176 casos e 6.820 óbitos (Montesó-Curto et al., 2020); e os Estados Unidos, 163.199 casos e 2850 mortes em 31 de março (Shultz et al., 2020). Na América Latina, o Brasil confirmou o primeiro caso em 25 de fevereiro de 2020 (informs.saúde 2025; Rodriguez-Morales et al., 2020).

Diante da rápida expansão, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, emergência de saúde pública de importância internacional (World Health Organization, 2025). Em maio do mesmo ano, reconheceu a América do Sul como novo epicentro da pandemia, em razão do aumento expressivo de infecções, especialmente no Brasil, país com altas taxas de casos e mortalidade (Berra et al., 2024).

No contexto brasileiro, o primeiro diagnóstico foi confirmado em um homem de 61 anos, residente em São Paulo, que havia retornado da Itália. O primeiro óbito ocorreu em 17 de março, e a transmissão comunitária rapidamente se espalhou pelo território nacional, com São Paulo e Rio de Janeiro atuando como centros iniciais. A partir de abril de 2020, a região Norte, sobretudo o Amazonas, tornou-se foco da epidemia (de Souza et al., 2020; Faria et al., 2021; Rodriguez-Morales et al., 2020).

O aumento exponencial de casos sobrecarregou o sistema de saúde, exigindo medidas não farmacológicas, como distanciamento físico, higienização das mãos e isolamento domiciliar de casos suspeitos. O objetivo era evitar colapso hospitalar diante da inexistência, à época, de terapias específicas ou vacinas (Garcia Vidal et al., 2025; Pepperrell et al., 2022). Entretanto, fatores estruturais, sociais, extensão territorial, desigualdades socioeconômicas, precariedade do saneamento e a presença de doenças endêmicas como dengue, aliados à escassez de testes, insumos laboratoriais e à resistência política em adotar restrições, dificultaram o controle da transmissão e intensificaram a sobrecarga hospitalar (Santos & Alencar, 2024; E. M. A. Silva & Silva, 2025).

A evolução da pandemia no Brasil seguiu em três ondas principais e uma quarta de menor magnitude (Figuras 2 e 3)(Berra et al., 2024): a primeira, em 2020, com cerca de 15

mil hospitalizações e 5 mil óbitos semanais; a segunda no início de 2021, marcada pela variante Gama, atingiu até 25 mil internações e 10 mil mortes por semana, com mais de 4 mil óbitos diários no pico de abril de 2021, a terceira e a quarta, em 2022, causadas pelas variantes da ômicron que apresentam menor potencial infeccioso (Faria et al., 2021). Variantes de preocupação, como Alfa, Beta e Delta, mostraram maior transmissibilidade e potencial de escape imunológico (Fam et al., 2024).

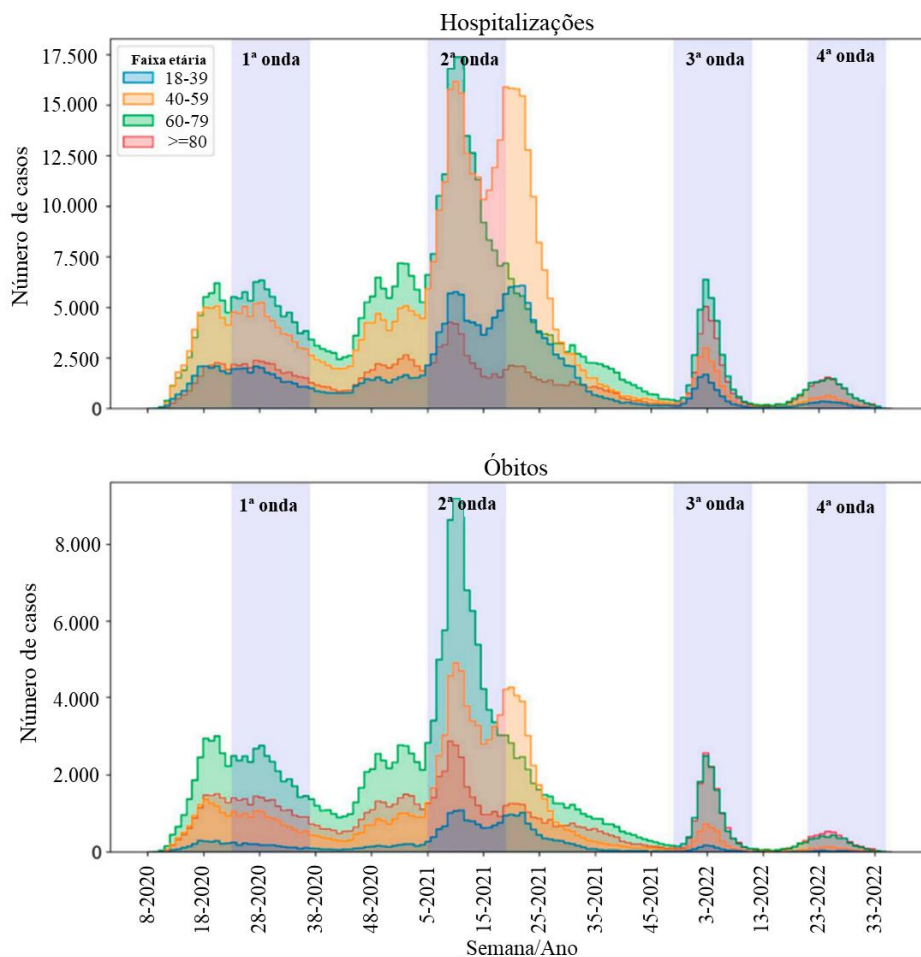


Figura 2: Relação entre ondas pandêmicas, número de casos e faixa etária entre fevereiro de 2020 e agosto 2022. Fonte: Adaptado de Hojo-Souza, 2023

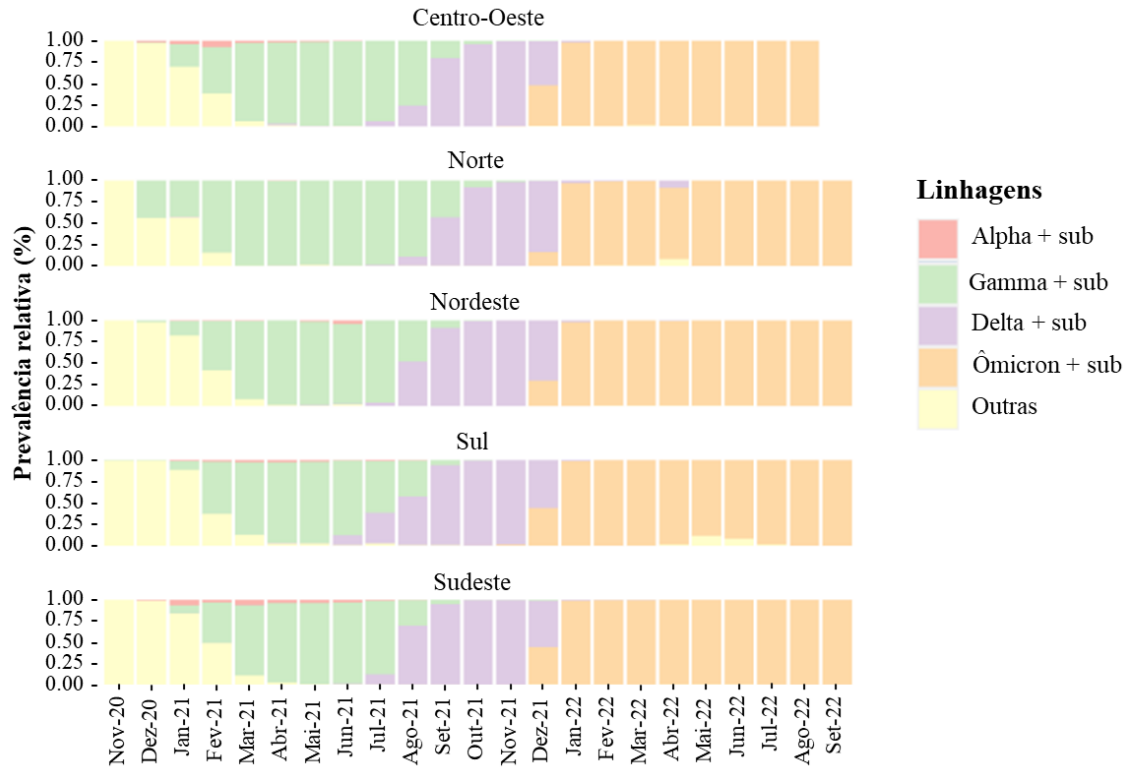


Figura 3: Prevalência das variantes e subvariantes do SARS-CoV-2 de acordo com a região do Brasil, no período entre novembro de 2020 e setembro de 2022. Fonte: Adaptado de “Pinho et al., 2023,

Globalmente, o conhecimento sobre transmissão por aerossóis e gotículas orientou medidas preventivas. Países com sistemas de saúde estruturados conseguiram implementar testagem, rastreamento e vacinação mais rapidamente, enquanto regiões com infraestrutura limitada e desigualdade social sofreram impactos mais intensos (Du et al., 2024; L. Yao et al., 2022).

A pandemia também catalisou avanços científicos notáveis. Em tempo recorde, vacinas seguras e eficazes foram desenvolvidas, utilizando diferentes plataformas: RNA mensageiro, DNA recombinante, proteínas recombinantes, vetores virais e vírus inativado ou atenuado (Chakraborty et al., 2025; Titball et al., 2024; Yadav et al., 2023). O compartilhamento internacional de dados e o uso de biologia molecular aceleraram a resposta global. Contudo, a distribuição desigual de vacinas, a hesitação vacinal e a desinformação dificultaram a imunização global plena (Bayati et al., 2022; Bergen et al., 2023).

Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da COVID-19 como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (PAHO, 2020). Até essa data, a doença havia sido responsável por mais de 760 milhões de casos e 6,9 milhões de óbitos reportados globalmente (World Health Organization, 2025). No Brasil, o impacto foi igualmente severo, com 38,2 milhões de casos e 708 mil mortes registradas até dezembro de 2023 (Informs.Saúde, 2025). Atualmente, em 2025, a COVID-19 é considerada em uma fase endêmica controlada devido à proteção conferida pela vacinação, que garante menor gravidade de infecção e reduz hospitalizações (Contreras et al., 2023; Kelly et al., 2025).

Entretanto, o monitoramento contínuo deve permanecer, visto que a circulação viral persiste, predominantemente com sublinhagens da variante Ômicron e recombinantes, a cobertura de esquemas de reforço vacinal ainda é insuficiente em grande parte da população, somada a uma hesitação vacinal que representa um desafio persistente para a consolidação da imunidade coletiva no país (Bergen et al., 2023; Nyberg et al., 2022).

#### **1.4. Variantes do SARS-CoV-2 ao longo do tempo**

Desde sua emergência em 2019, o SARS-CoV-2 passou por intensa evolução genética, resultando em múltiplas variantes de preocupação com diferentes graus de transmissibilidade e escape imune (Figura 4).

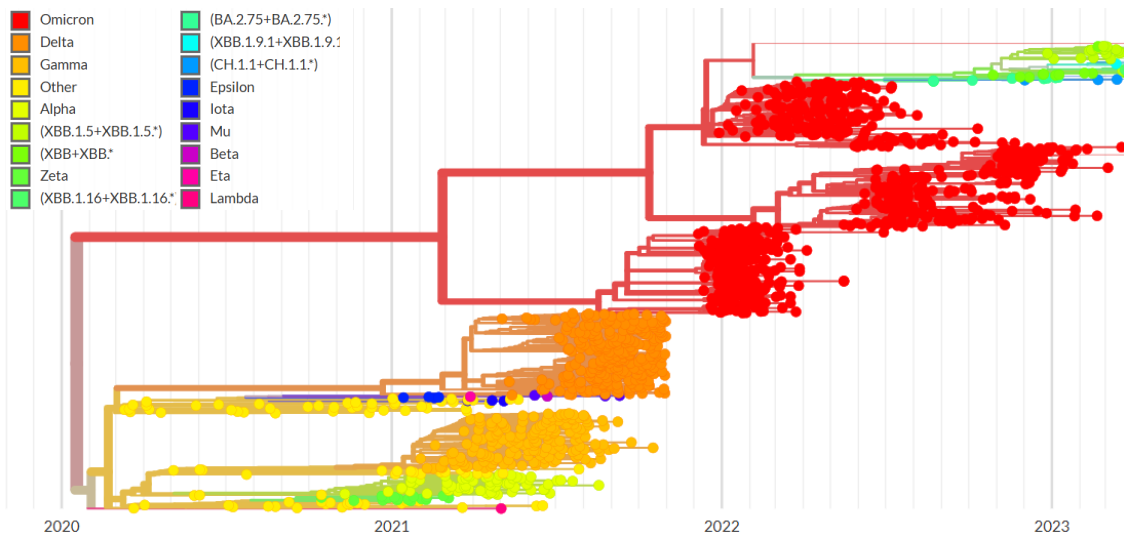


Figura 4: Evolução das variantes de SARS-CoV-2 no Brasil de 2020 à março de 2023. Gisaidd. Phylodynamics of pandemic coronavirus in Brazil 2025. Disponível em: <https://gisaid.org/phylodynamics/brazil/>

Entre as principais estão:

- Alpha (B.1.1.7) – identificada no Reino Unido em setembro de 2020, mais transmissível e associada a maior gravidade;
- Beta (B.1.351) – descrita na África do Sul em outubro de 2020, com capacidade de escape de anticorpos neutralizantes;
- Gamma (P.1) – originada no Amazonas (Brasil), responsável por grande aumento de casos e reinfecções no início de 2021;
- Delta (B.1.617.2) – detectada inicialmente na Índia, associada a maior carga viral e transmissibilidade;
- Omicron (B.1.1.529) – surgida em novembro de 2021 na África do Sul, apresenta múltiplas mutações na proteína Spike, com escape vacinal e reinfecções frequentes, embora geralmente com quadros clínicos mais leves

(Bhardwaj et al., 2023)

O monitoramento genômico contínuo permitiu identificar a rápida substituição das variantes dominantes, refletindo a adaptação evolutiva do vírus frente à pressão imunológica e às medidas de controle. No Brasil, como em todo o mundo, houve uma diversidade de variantes na primeira onda que ocorreu em 2020, sendo o final do ano dominado pelas

variantes Delta e Ômicron (Pinho et al., 2023). Em seguida, em 2021, predominaram as variantes Gama e Delta, sendo gradualmente substituídas pela Ômicron e suas sublinhagens (BA.1, BA.5, XBB, JN.1, entre outras), que permanecem sob vigilância global (Giovanetti et al., 2020) e ainda apresentam potencial de gerar novas ondas de infecção.

As mutações estruturais têm desempenhado papel crucial na alteração da afinidade de ligação a receptores celulares humanos e na modulação da resposta imune humoral (Teruel et al., 2025; Xue et al., 2024). Essas alterações influenciam diretamente a capacidade do vírus de evadir anticorpos neutralizantes produzidos após infecção natural ou vacinação (Bhardwaj et al., 2023). A consequência dessa dinâmica evolutiva é dupla: de um lado, a necessidade constante de atualização das vacinas e estratégias terapêuticas; de outro, uma limitação metodológica importante em grande parte das pesquisas clínicas e laboratoriais, como será mais bem abordado adiante.

### **1.5. Estrutura e biologia do SARS-CoV-2**

Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios (Sinisa, 2023), dependendo completamente da célula hospedeira para a replicação. Embora sejam agentes fundamentais na dinâmica evolutiva do planeta, sua periculosidade decorre de fatores como a elevada taxa de mutação e a capacidade de recombinação, características especialmente evidentes nos vírus de RNA (Domingo & Perales, 2019). Em sua essência, são estruturas microscópicas compostas por material genético (DNA ou RNA), envolto por um invólucro proteico chamado capsídeo e, no caso de vírus envelopados, como o SARS-CoV-2, por uma camada lipídica (Domingo & Perales, 2019; Sinisa, 2023).

Essa dependência e a alta mutabilidade tornam esses agentes altamente adaptáveis e capazes de infectar organismos de todos os domínios da vida. A especificidade viral é rigidamente determinada pela interação entre suas proteínas de superfície e os receptores específicos da célula hospedeira (Woolhouse et al., 2005). O ciclo replicativo culmina com a liberação de partículas maduras, que no SARS-CoV-2 ocorre por brotamento da membrana plasmática (Steiner et al., 2024).

Com alta relevância na saúde pública atual, o SARS-CoV-2 se destaca por sua complexidade e elevada capacidade de adaptação, sendo o agente etiológico da COVID-19. Ele é classificado como um vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo e genoma não segmentado, caracterizado por possuir um dos maiores genomas de RNA conhecidos, com aproximadamente 30 kilobases (X. Li & Song, 2023). Sua estrutura genômica é organizada para codificar pelo menos 27 proteínas funcionais essenciais à sua sobrevivência e replicação. Sua estrutura está representada na Figura 5.

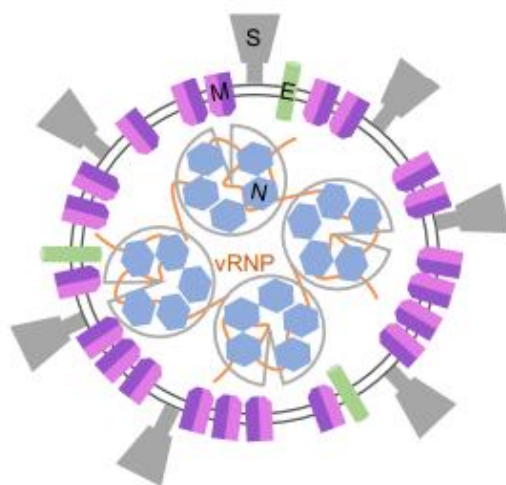


Figura 5: estrutura do Sars-CoV-2: As glicoproteínas de Envelope (E) e de Matriz (M) são responsáveis pela organização e estabilidade da partícula viral. A proteína do Nucleocapsídeo (N) se liga ao RNA genômico, formando um complexo ribonucleoproteico (RNP) e participa ativamente da replicação do RNA e da modulação da resposta imune do hospedeiro, inclusive agindo como supressora de mecanismos antivirais. A proteína spike (S) se liga aos receptores das células humanas para iniciar a entrada do vírus. Fonte: Zhang, 2021

A maior parte do genoma, cerca de dois terços, está localizada na extremidade 5', que codifica 16 Proteínas Não Estruturais, as quais atuam de maneira coordenada nos processos de replicação e transcrição do RNA viral (X. Li & Song, 2023). O terço restante do genoma, na extremidade 3', compreende as regiões que codificam as proteínas estruturais e acessórias, indispensáveis para a montagem e infectividade do vírus. Entre elas, a

glicoproteína Spike (S) é crucial, pois se liga ao receptor da célula hospedeira, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), permitindo a entrada do vírus e determinando sua transmissibilidade (Campos et al., 2024).

O conjunto de suas características genômicas e estruturais confere ao SARS-CoV-2 uma elevada eficiência replicativa e adaptabilidade, fatores que explicam sua ampla disseminação por via respiratória e a diversidade de manifestações clínicas observadas na COVID-19.

### **1.6. Manifestações Clínicas e Fisiopatologia**

A COVID-19 apresenta um amplo espectro clínico, variando desde formas assintomáticas até quadros graves com comprometimento respiratório e falência de múltiplos órgãos (Figura 6). Os sintomas mais frequentes relatados incluíram febre, tosse, fadiga, dor de cabeça, mialgia, dor de garganta e dispneia (Golchin Vafa et al., 2023; Mr. Kachare Vishal et al., 2024). A perda de olfato (anosmia) e de paladar (ageusia) destacou-se como um dos sinais mais característicos da infecção, com elevado valor preditivo para o diagnóstico (Djorwé et al., 2023). Além desses, sintomas como congestão nasal e dor no corpo também foram descritos. Embora a infecção afetasse predominantemente o sistema respiratório, observou-se envolvimento de múltiplos sistemas, como o gastrointestinal, neurológico e cardiovascular, o que explica a diversidade de manifestações clínicas (Kharizmatika et al., 2024).

Sintomas gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômito, anorexia e dor abdominal, foram relatados com frequência. O SARS-CoV-2 demonstrou capacidade de se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente nas células epiteliais do trato gastrointestinal, contribuindo para desequilíbrios da microbiota intestinal, infecções secundárias e disfunções em múltiplos órgãos (Kharizmatika et al., 2024). A detecção de RNA viral em amostras fecais e sanguíneas sugeriu ainda uma possível via de transmissão fecal-oral e disseminação hematológica. Dessa forma, o intestino, o fígado e o pâncreas foram considerados potenciais locais extrapulmonares de infecção, atuando inclusive como

reservatórios virais e favorecendo o surgimento de mutações e novas variantes (Khreefa et al., 2023).

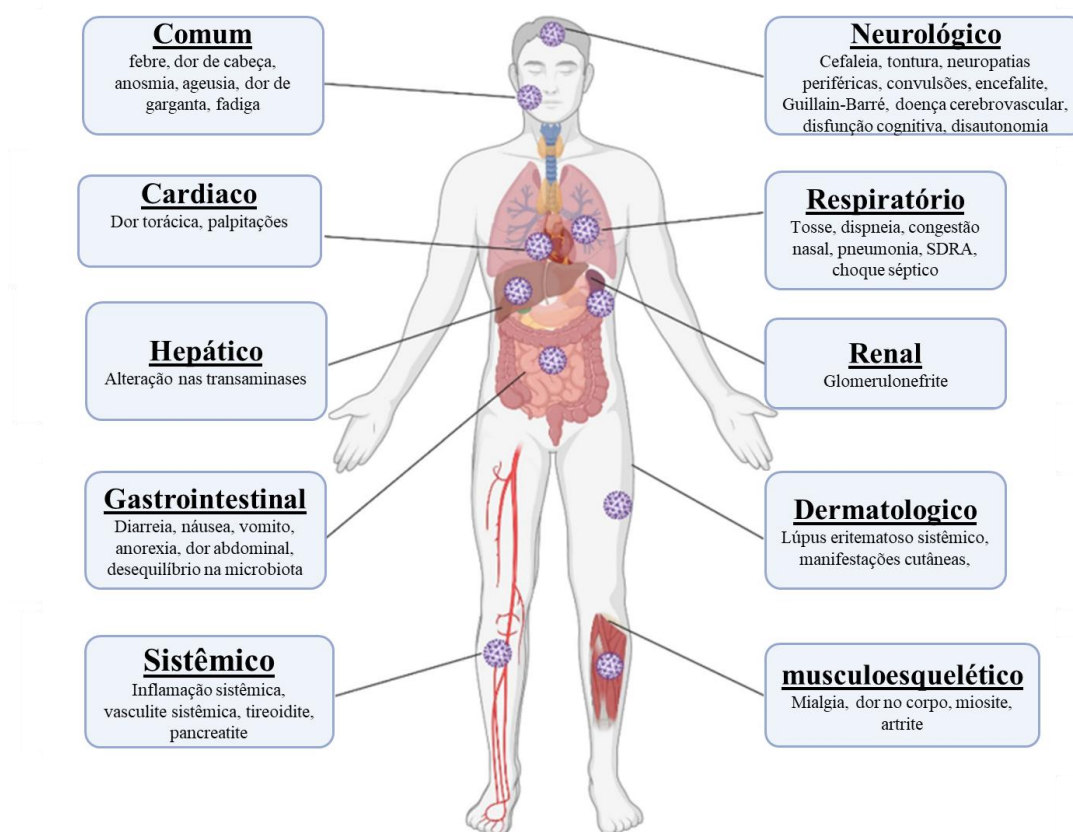


Figura 6: Sintomas associados à COVID-19. Fonte: Adaptado de Aboul-Fotouh et al., 2023,

A fisiopatologia da COVID-19 mostrou-se complexa e multifatorial, tendo como evento inicial a ligação do SARS-CoV-2 aos receptores ECA2 nas células hospedeiras (Yang, 2025). Esse processo desencadeou uma cascata inflamatória sistêmica desregulada, descrita como “tempestade de citocinas”. Essa resposta exacerbada da imunidade inata, mediada principalmente por neutrófilos, acompanhada da depleção ou redistribuição de linfócitos, resultou em um desequilíbrio imunológico marcante nas formas graves da doença (Wang, 2024). A produção descontrolada de mediadores pró-inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e ferritina, foi associada à lesão endotelial e alvéolo-capilar, contribuindo para o desenvolvimento de pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e falência de múltiplos órgãos (Wang, 2024).

A progressão clínica desfavorável esteve fortemente relacionada a fatores de risco, entre os quais a idade avançada (acima de 70 anos) se destacou como um dos preditores mais robustos de mortalidade. Além disso, a presença de comorbidades pré-existentes, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e doenças pulmonares crônicas, aumentou significativamente a probabilidade de óbito (Davis et al., 2023; Marušić et al., 2024).

No âmbito neurológico, a COVID-19 esteve associada a diversas manifestações tanto na fase aguda quanto na fase crônica. As manifestações agudas incluíram cefaleia, tontura, neuropatias periféricas, convulsões, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e doença cerebrovascular (Davis et al., 2023; Ocampo & Holroyd, 2025; Wesselingh, 2023) também descreveram alterações estruturais cerebrais em pacientes infectados. As sequelas neurológicas mais relatadas a longo prazo envolveram disfunção cognitiva, disautonomia e fadiga crônica, observadas inclusive em pacientes que apresentaram formas leves da doença. A avaliação dessas alterações mostrou-se complexa, pois sintomas como fadiga, ansiedade e transtornos de humor podem confundir o diagnóstico de comprometimento cognitivo. Apesar disso, marcadores de degradação neuroaxonal indicaram que danos neuronais significativos tendem a ocorrer apenas durante a fase aguda grave da infecção (Wesselingh, 2023).

Além das manifestações respiratórias, neurológicas e gastrointestinais, a COVID-19 foi associada a um conjunto diverso de complicações sistêmicas, como síndrome antifosfolipídica, vasculite sistêmica, miosite, artrite, lúpus eritematoso sistêmico, manifestações cutâneas, glomerulonefrite, tireoidite, pancreatite aguda, uveíte anterior e conjuntivite (Davis et al., 2023). Sintomas cardíacos, como dor torácica e palpitações, também foram relatados, principalmente em casos graves ou persistentes (Aboul-Fotouh et al., 2023).

A fase pós-aguda da doença, denominada “COVID longa” ou “síndrome pós-COVID”, caracterizou-se pela persistência de sintomas por semanas ou meses após a infecção inicial (Vivisenco et al., 2024). Fadiga, dispneia, dor torácica e comprometimento neuropsiquiátrico foram os sintomas mais recorrentes. Estudos mostraram que a prevalência de sintomas prolongados foi maior entre indivíduos infectados antes da circulação da variante Delta, reduzindo-se após o início da vacinação, o que sugere um efeito protetor das vacinas contra a persistência dos sintomas (Gottlieb et al., 2023). Pacientes hospitalizados e portadores de comorbidades apresentaram maior risco de desenvolver sequelas crônicas e

eventos cardíacos adversos no acompanhamento de 12 meses (Golchin Vafa et al., 2023). A persistência de proteínas e RNA virais nas células hospedeiras têm sido apontada como um dos mecanismos que explicam a cronicidade da infecção (Sigal et al., 2025). Assim, compreender a relação entre os marcadores inflamatórios agudos e a evolução para sequelas crônicas representa um campo de grande relevância clínica e epidemiológica.

### **1.7. Interpretação de Exames Laboratoriais e Marcadores de Prognóstico**

Os marcadores laboratoriais têm desempenhado papel essencial na compreensão da fisiopatologia e na avaliação prognóstica da COVID-19. Desde o início da pandemia, diversos estudos demonstraram que determinadas alterações bioquímicas e hematológicas estão fortemente associadas à gravidade da doença e ao risco de mortalidade (Henry et al., 2020; Huang et al., 2020; Kharizmatika et al., 2024).

O desequilíbrio imunológico, característico da COVID-19, é prontamente detectado por alterações hematológicas e na hemostasia, sendo a linfopenia (redução dos linfócitos) um achado laboratorial de extrema importância que reflete o comprometimento da resposta imune adaptativa (Kouhpayeh, 2022; Wang, 2024). Essa disfunção se manifesta em parâmetros preditivos poderosos, como a razão Neutrófilo-Linfócito (NLR), na qual valores superiores a 6,5 estão associados a um risco substancialmente aumentado de óbito hospitalar (Parthasarathi et al., 2022).

A razão monócito-linfócito (MLR) também foi descrita como preditora de gravidade (Sun et al., 2020). Pacientes que evoluem desfavoravelmente tendem a apresentar contagens mais elevadas de neutrófilos e maior volume corpuscular médio (VCM), além de níveis aumentados de marcadores inflamatórios, como PCR, ferritina, ureia, bilirrubina total, fosfatase alcalina (ALP), creatinina e dímero D. (Shokr et al., 2023). Em contrapartida, observam-se reduções na hemoglobina, nas plaquetas e na albumina sérica, indicando resposta inflamatória sistêmica acentuada e possível disfunção multiorgânica (Shokr et al., 2023; Sun et al., 2020).

De forma correlata, os reagentes de fase aguda apresentam elevações expressivas, sendo a Proteína C Reativa (PCR) um dos indicadores mais sensíveis e independentes na predição da gravidade, com níveis séricos elevados correlacionando-se diretamente com a ocorrência de SDRA (Sadeghi-Nodoushan et al., 2024). A inflamação sistêmica e a lesão endotelial subsequente afetam múltiplos sistemas orgânicos e o sistema de coagulação, resultando em um estado de hipercoagulabilidade e dano tissular generalizado. O aumento progressivo do D-Dímero é o principal reflexo desse distúrbio da hemostasia, sendo que níveis elevados (acima de 2,0 µg/mL) estão consistentemente vinculados à piora clínica, risco de coagulação intravascular disseminada (CID) e maior mortalidade (L. Zhang et al., 2020).

Pesquisas têm evidenciado que pacientes com formas graves ou fatais da infecção pelo SARS-CoV-2 apresentam aumento significativo na contagem de leucócitos e redução nos níveis de linfócitos e plaquetas, em comparação àqueles com quadros leves ou não graves. Além disso, foram observadas elevações expressivas em biomarcadores de inflamação, lesão cardíaca e muscular, bem como alterações nos parâmetros de função hepática, renal e coagulação. Dentre os mediadores inflamatórios, destacam-se as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10), além da ferritina sérica, que têm sido apontadas como fortes discriminadores de gravidade (Henry et al., 2020; Terpos et al., 2020).

Adicionalmente, marcadores de lesão orgânica demonstram a extensão do dano tecidual: a elevação da Lactato Desidrogenase (LDH) é um indicativo de necrose tecidual e hipóxia celular (Ostadi et al., 2023), o aumento da Creatinina e do nitrogênio ureico (BUN) prediz o risco de insuficiência renal aguda (IRA) (Y. Cheng et al., 2020); e a elevação da Troponina I e de enzimas hepáticas (TGO/TGP) sugere injúria miocárdica e comprometimento hepático decorrente da inflamação sistêmica (Y. H. Jin et al., 2020).

A presença de diabetes tem sido amplamente reconhecida como um fator que agrava o prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Entretanto, pesquisas recentes apontam que a hiperglicemia detectada na admissão hospitalar, mesmo em indivíduos sem diagnóstico prévio de diabetes, constitui um preditor confiável e de fácil mensuração para a evolução desfavorável da COVID-19. Essa condição associa-se ao aumento da gravidade clínica, maior demanda por intervenções hospitalares e elevação dos custos assistenciais.

Assim, a detecção precoce da hiperglicemia pode desempenhar papel crucial na estratificação do risco e na adoção de condutas terapêuticas mais direcionadas (Rodina et al., 2025).

Além disso, observa-se que pacientes hospitalizados por COVID-19 que apresentam anemia, o qual se relaciona a um estado inflamatório basal exacerbado, sugere elevação das taxas de mortalidade e à maior probabilidade de evolução para formas severas da doença. Níveis reduzidos de hemoglobina na admissão hospitalar mostraram-se fortemente vinculados à progressão da COVID-19 e ao aumento do risco de óbito (Veronese et al., 2023). Além disso, hemoglobina corpuscular média (MCHC) junto com outros resultados laboratoriais apresentaram alta precisão na previsão de casos graves no momento da hospitalização (Alizad et al., 2023) e o aumento no índice de distribuição dos glóbulos vermelhos (RDW) na admissão em unidades de terapia intensiva tem sido associado a maior mortalidade em 30 e 90 dias, bem como a menor tempo de ventilação mecânica invasiva. Esses achados sustentam o uso do RDW como marcador promissor para a predição de desfechos clínicos em pacientes críticos (Mompierre et al., 2024).

A contagem de eosinófilos também se apresenta como um parâmetro útil no acompanhamento clínico. A ausência de recuperação dos eosinófilos durante a internação foi identificada como um indicador precoce de risco para progressão a formas graves da COVID-19, refletindo desregulação da resposta inflamatória (Yan et al., 2023).

No que diz respeito aos basófilos, estudos recentes indicam que essas células possuem relevância prognóstica em pacientes internados em unidades intensivas (Gammeri et al., 2024; Genova et al., 2025). A ausência de basófilos durante a hospitalização apresentou associação com a mortalidade, considerada um preditor do desfecho clínico em pacientes críticos (Amoroso et al., 2025). Estudos complementares sugerem que essa relação pode estar ligada à imunossupressão e reforçam o potencial da imunidade mediada por basófilos na previsão de mortalidade em curto prazo (X. Chen et al., 2023).

Por fim, uma meta-análise recente demonstrou que o aumento do volume plaquetário médio (MPV) está relacionado tanto à gravidade quanto à mortalidade em pacientes acometidos pela COVID-19, embora sejam necessários novos estudos para

confirmar o papel prognóstico desse marcador e esclarecer seus mecanismos fisiopatológicos subjacentes (Zein et al., 2023).

Dessa forma, o conjunto de alterações em parâmetros hematológicos, inflamatórios e bioquímicos (como PCR, D-Dímero, LDH e linfopenia) configura-se como uma ferramenta fundamental para o monitoramento e a estratificação de risco do paciente com COVID-19.

Vale ressaltar, entretanto, que a maioria dos estudos que visaram identificar marcadores laboratoriais e biomarcadores de prognóstico em pacientes com COVID-19 foi conduzida durante o período inicial da pandemia (2020–2021), quando predominavam as linhagens originais de Wuhan e, posteriormente, a variante Gamma (Bhardwaj et al., 2023; Fam et al., 2024). Esses trabalhos forneceram informações valiosas sobre parâmetros inflamatórios, hematológicos e de lesão orgânica associados à gravidade da doença, porém, não consideraram as diferenças biológicas e imunológicas entre as variantes subsequentes. Tal limitação compromete, em parte, a generalização dos achados, uma vez que variantes distintas apresentam perfis patofisiológicos próprios, com variações na intensidade da resposta inflamatória, tropismo celular e risco de complicações sistêmicas.

Além disso, poucos estudos realizaram análises estratificadas por variantes ou períodos epidemiológicos, o que dificulta a identificação de biomarcadores universais de gravidade e prognóstico (S. Y. Chen et al., 2023). Essa lacuna evidencia a necessidade de novas investigações que integrem dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, permitindo compreender melhor a relação entre a diversidade viral e os desfechos clínicos observados, de modo a aprimorar os modelos prognósticos e as estratégias terapêuticas. O reconhecimento de que os marcadores prognósticos podem variar conforme as variantes evidencia a necessidade de abordagens dinâmicas e multidimensionais, capazes de antecipar desafios emergentes e orientar respostas eficazes em futuras crises sanitárias globais

## **1.8.Diagnóstico**

O diagnóstico da COVID-19 desempenha papel central tanto no manejo clínico individual quanto nas estratégias de controle epidemiológico. Dentre os métodos disponíveis,

o teste molecular RT-qPCR (reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real) é considerado o padrão-ouro por sua alta sensibilidade e especificidade (El-Daly, 2024). Baseado na detecção do RNA viral, o exame é realizado principalmente em amostras do trato respiratório superior (swabs naso e orofaríngeos) ou inferior (escarro e lavado broncoalveolar). A janela ideal para coleta ocorre entre o terceiro e o quinto dia após o início dos sintomas, quando a carga viral é mais elevada (Dutta et al., 2022; Puhach et al., 2023). No entanto, fatores como coleta inadequada, contaminação de reagentes e variações na carga viral entre amostras podem ocasionar resultados falsos negativos ou falsos positivos, afetando o controle da transmissão e o manejo clínico (Dutta et al., 2022).

Os testes sorológicos, por sua vez, avaliam a presença de anticorpos (IgM, IgA e IgG) produzidos contra o SARS-CoV-2 e são úteis para identificar infecções passadas ou subclínicas. Métodos como ELISA e imunoenaios quimioluminescentes (CLIA) quantificam anticorpos específicos, enquanto os testes imunocromatográficos de fluxo lateral, amplamente utilizados no início da pandemia, oferecem resultados rápidos e qualitativos, sendo úteis em triagens de massa. Apesar de sua importância epidemiológica, os testes sorológicos apresentam limitações na fase aguda da infecção, pois a resposta imune humoral requer alguns dias para se tornar detectável (Fogaça et al., 2024; X. Yao et al., 2025).

Em países em desenvolvimento, a limitação na disponibilidade de testes diagnósticos e a sobrecarga dos sistemas de saúde dificultaram o rastreamento precoce e a contenção da disseminação viral. Esse cenário reforçou a necessidade de estratégias integradas de diagnóstico, combinando métodos moleculares, clínicos e laboratoriais para otimizar o manejo e reduzir desfechos desfavoráveis (Chong et al., 2023; S. Zhou et al., 2023).

## **1.9.Terapêutica e Vacinas**

Desde o início da pandemia de COVID-19, avanços significativos foram feitos no desenvolvimento de vacinas e terapias para combater o SARS-CoV-2. As vacinas desempenharam papel central na redução de casos graves e mortes, enquanto terapias

antivirais e imunomoduladoras continuam sendo essenciais, especialmente diante do surgimento de variantes e da necessidade de tratar populações vulneráveis.

Durante o primeiro ano da pandemia, o tratamento da COVID-19 baseou-se majoritariamente em cuidados de suporte e manejo sintomático, com enfoque no suporte respiratório e controle da inflamação (W. Zheng et al., 2022). Ensaios clínicos subsequentes avaliaram o uso de antivirais, anti-inflamatórios e anticorpos monoclonais, com resultados variáveis quanto à eficácia e segurança (Alves et al., 2025).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou para uso emergencial ou definitivo fármacos como Remdesivir, Tocilizumabe, Baricitinibe, Molnupiravir e Paxlovid, cada um com indicações específicas (Ministério da Saúde, 2025). O Remdesivir, antiviral de ação direta aprovado pela FDA, atua inibindo a RNA-polimerase viral e mostrou eficácia em reduzir o tempo de hospitalização em pacientes nas fases iniciais da infecção (Grundeis et al., 2023). O Tocilizumabe, antagonista do receptor de IL-6, tem sido empregado em casos graves com “tempestade de citocinas”, reduzindo mortalidade em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Jafari Abarghan et al., 2024; Rezabakhsh et al., 2024). O Baricitinibe, inibidor de JAK, tem efeito imunomodulador, sendo utilizado em combinação com antivirais (Alves et al., 2025; Yuan et al., 2023).

Apesar dos avanços, não há consenso sobre um tratamento farmacológico universalmente eficaz, e muitos dos fármacos disponíveis possuem alto custo e acesso limitado em países de baixa e média renda (Garcia Vidal et al., 2025; Pepperrell et al., 2022). Além disso, o aparecimento de novas variantes virais impactou diretamente a eficácia terapêutica, uma vez que mutações na proteína Spike e em outros alvos virais modificam a afinidade dos medicamentos e anticorpos neutralizantes, demandando constante atualização dos protocolos clínicos (Aboul-Fotouh et al., 2023).

Enquanto os tratamentos visam mitigar a gravidade da doença, as vacinas representaram a principal ferramenta para conter a pandemia. As primeiras vacinas aprovadas no Brasil, em janeiro de 2021, foram a CoronaVac (vírus inativado, produzida pelo Instituto Butantan juntamente com a SINOVAC) e a AstraZeneca-Oxford (vetor viral não replicante). Posteriormente, foram incorporadas as vacinas Pfizer-BioNTech (Comirnaty), Janssen

(Johnson and Johnson), Moderna (Spikevax) e formulações bivalentes voltadas às variantes Ômicron (ANVISA, 2024) (Azeem et al., 2025; Saha et al., 2025; Yadav et al., 2023).

Em nível global, estima-se que 67% da população mundial tenha recebido ao menos uma dose de vacina, enquanto apenas 32% completaram o esquema de reforço, evidenciando uma profunda desigualdade no acesso (World Health Organization, 2025). Países das Américas e da Europa alcançaram cobertura próxima a 80%, enquanto em muitas regiões da África menos de 50% da população recebeu sequer a primeira dose, e apenas 10% obtiveram o reforço (REF.)

As vacinas atuam ao induzir imunidade humoral e celular protetora, reduzindo o risco de infecção grave e mortalidade. Contudo, a emergência de variantes com escape imunológico reduziu a eficácia neutralizante dos imunizantes de primeira geração, desenhados com base na cepa original de Wuhan (Kumari et al., 2023). Isso levou à necessidade de desenvolvimento de vacinas bivalentes e atualizadas direcionadas contra variantes específicas, como Delta e Ômicron, além de estratégias de reforço (“boosters”) voltadas a restaurar a proteção populacional (S. Y. Chen et al., 2023). Apesar da diminuição da eficácia frente à infecção, as vacinas mantiveram elevada proteção contra formas graves, hospitalização e óbito, ressaltando o papel crítico da imunização na mitigação do impacto clínico e epidemiológico da COVID-19 (Bhardwaj et al., 2023; M. Q. Cheng et al., 2023).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, permanece como um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI, tendo resultado em mais de 6,9 milhões de mortes em todo o mundo (WHO, 2024). Além do impacto humano, a pandemia sobrecarregou sistemas de saúde, provocou colapsos hospitalares e expôs desigualdades globais no acesso a testes diagnósticos, medicamentos e vacinas, especialmente em países de baixa e média renda.

Diante desse cenário, torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias clínicas e laboratoriais que permitam identificar precocemente indivíduos com risco aumentado de evoluir para formas graves da doença. A utilização de parâmetros laboratoriais rotineiros, amplamente disponíveis nos serviços de saúde, representa uma alternativa promissora e de baixo custo para o apoio diagnóstico e a estratificação prognóstica de pacientes infectados. Alterações hematológicas e inflamatórias têm demonstrado valor clínico na predição de gravidade e mortalidade, podendo contribuir para a priorização de cuidados e a otimização de recursos hospitalares, especialmente em unidades de emergência e terapia intensiva.

Contudo, um dos principais desafios para a consolidação desses marcadores reside na rápida evolução genética do SARS-CoV-2. A emergência sucessiva de variantes de preocupação com diferentes graus de transmissibilidade, virulência e escape imune alterou substancialmente o perfil clínico e laboratorial da infecção. Evidências recentes indicam que a resposta inflamatória e hematológica pode variar entre variantes, o que impacta a interpretação dos resultados laboratoriais e a aplicabilidade dos modelos preditivos desenvolvidos em fases iniciais ou períodos específicos da pandemia.

Apesar dessa relevância, há uma escassez de estudos longitudinais que investiguem de forma comparativa as alterações laboratoriais associadas às diferentes variantes e aos distintos períodos epidemiológicos da COVID-19, o que limita a compreensão da história natural da doença e a validação de biomarcadores de prognóstico para contextos posteriores.

Dessa forma, torna-se necessária a realização de novas investigações abrangentes e temporalmente estratificadas, capazes de caracterizar o perfil laboratorial de pacientes com COVID-19 ao longo das diversas fases da pandemia. Esses estudos poderão fornecer subsídios valiosos para a melhoria do manejo clínico, estratificação de risco e intervenção precoce, contribuindo não apenas para o aprimoramento do atendimento hospitalar, mas também para o fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica e das políticas públicas de saúde.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.2. Objetivo Geral**

Caracterizar os perfis hematológicos e bioquímicos de pacientes com COVID-19 em diferentes momentos epidemiológicos (anos 1, 2 e 3 da pandemia) e verificar se é possível realizar o diagnóstico e prognóstico da COVID-19 a partir de dados clínicos e laboratoriais de baixo custo

### **3.3. Objetivos Específicos**

- Comparar os perfis hematológicos e bioquímicos de pacientes com COVID-19 em diferentes momentos epidemiológicos;
- Associar parâmetros hematológicos e bioquímicos ao diagnóstico de pacientes com COVID-19;
- Identificar quais exames laboratoriais de baixo custo podem ser indicadores do agravamento da COVID-19;
- Validar as funções discriminantes a partir de dados de exames hematológicos e bioquímicos para prever o diagnóstico da COVID-19 e prognóstico de hospitalização e desfecho da doença.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.2. População do Estudo**

Foram incluídos nesse estudo todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos que deram entrada no Sistema Único de Saúde (SUS) pelo Hospital Regional de Planaltina, Hospital Universitário de Brasília e no Hospital Regional de Ceilândia, com suspeita de COVID-19 entre março de 2020 a março de 2023 e que realizaram o teste

diagnóstico para o SARS-CoV-2, seja por teste rápido ou por qRT-PCR, além de outros exames laboratoriais nos primeiros sete dias de sintomas. Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), esses pacientes foram incluídos no estudo.

O estudo foi segmentado em três períodos distintos: o primeiro de março de 2020 a março de 2021, o segundo de abril de 2021 a março de 2022 e o terceiro de abril de 2022 a março de 2023. Todos os dados foram coletados a partir do TrackCare para os pacientes que deram entrada no Hospital Regional de Planaltina e no Hospital Regional de Ceilândia e do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários no caso do Hospital Universitário de Brasília.

Foi determinado a necessidade de pelo menos 141 pacientes por período pandêmico para a realização do estudo, totalizando 423 indivíduos. Ao fim da coleta foram incluídos 212 no primeiro período, 145 no segundo e 177 no terceiro, resultando em uma amostra final com 534 pacientes ao longo da pandemia.

Para a caracterização dos pacientes e a realização da análise discriminante, visando avaliar a relação entre o resultado do teste de COVID-19, a chance de hospitalização e o risco de óbito, foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, sexo, hospital responsável pela realização do exame, intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a testagem, além do período em que o teste foi realizado. Os pacientes foram separados quanto ao período pandêmico (1, 2 ou 3), sexo (masculino ou feminino), faixa etária (jovens com menos de 40 anos, adultos de 40 a 60 anos e idosos de de 60 anos ou mais), hospitalização (sim ou não) e desfecho (alta ou óbito).

Para avaliar o prognóstico da COVID-19 em relação à hospitalização e ao desfecho clínico, foram considerados na análise apenas os pacientes que apresentaram resultados para os seguintes exames laboratoriais: COVID-19, hemograma, creatinina, glicose, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e ureia. Para essa etapa foram considerados 438 pacientes.

#### **4.3. Declaração de Ética**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGES-DF) sob o número do Certificado de Apresentação para

Apreciação Ética sob os números de protocolo CAAE:32186420.0.0000.8153 e 51373421.2.0000.5553 e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob parecer 4.427.277. Todos os objetivos do estudo e os dados a serem utilizados foram explicados aos participantes. Os dados coletados não continham informações que permitissem a identificação dos pacientes. Foi estabelecida uma coorte retrospectiva para analisar casos de COVID-19 nas regiões administrativas do Distrito Federal: Planaltina, Ceilândia e Asa Norte. Foram incluídos pacientes atendidos no pronto-socorro do Hospital Regional de Planaltina, do Hospital Regional de Ceilândia e do Hospital Universitário de Brasília com suspeita de infecção por COVID-19. Após o aceite para participar do estudo, os prontuários médicos e os resultados hematológicos e bioquímicos de todos os 534 pacientes foram obtidos. Os registros clínicos de pacientes com suspeita de COVID-19 foram analisados até março de 2023.

#### **4.4.Avaliação Clínica**

Os pacientes foram examinados minuciosamente pela equipe médica no momento da admissão hospitalar. Os prontuários médicos foram preenchidos com informações referentes aos dados de admissão, idade, sexo e histórico de sintomas. A evolução clínica dos pacientes foi acompanhada por meio da análise dos registros médicos.

#### **4.5.Exames Bioquímicos e Hematológicos**

Foram coletados os primeiros resultados de todos os exames que foram pedidos e efetivamente realizados em todos os 534 pacientes em um período de até 7 dias após o início dos sintomas. Amostras de sangue foram coletadas para a análise dos parâmetros hematológicos, incluindo a contagem de hemácias (RBC), hemoglobina (HB), hematócrito (HCT) Volume corpuscular médio das hemácias (MCV), Hemoglobina Corpuscular média (MCH), Concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), Amplitude de distribuição das hemácias (RDW), contagem de leucócitos (WBC), neutrófilos (NEU), mielócitos (MYL), bastonetes (BAS) eosinófilos (EOS), basófilos (BASO), monócitos

(MO), linfócitos (LYM), eritroblastos (EBL), linfócitos atípicos (LFA), plaquetas (PLT), volume plaquetário médio (MPV), tempo de protrombina (PT), atividade de protrombina (APB), razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial (PTT), proporção normalizada (P/N) e velocidade de hemossedimentação (ESR). As amostras de soro foram utilizadas para a quantificação das concentrações de ácido úrico (UA), amilase (AML), bilirrubina total (BTL), bilirrubina direta (BDR) e indireta (BIN), cálcio (CA), Creatina quinase (CK-MB) e creatina quinase massa (CKS), Creatinina (Cr) Cloreto (CL), creatina fosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (LDH), fosfatase alcalina (ALP), fósforo (P), gama GT (GGT), glicose (GLC), lipase (LPS), magnésio (MG), potássio (K), proteína C reativa (CRP), Proteínas totais (TTP), Albumina (ALB), Globulina (GBL), relação Albumina/globulina (RAG), sódio (NA), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Ureia (UR), ferritina (FER), troponina I (TRP), colesterol total (COL), triglicerídeos (TG), ferro sérico (FRS), Fibrinogênio (FIB), hemoglobina glicada (HBG), prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH), t4 livre (T4L), ácido valpróico (AVP).

Foram excluídos os resultados que não se encaixam nos limites aceitáveis para a sobrevivência humana, indicando possíveis erros de preenchimento do formulário.

#### **4.6. Análise Estatística**

Os dados de todos os 534 pacientes com suspeita de COVID-19 atendidos no sistema público de saúde do Distrito Federal foram analisados. Foram realizadas estatísticas descritivas, análise de frequência, análise de variância (ANOVA) e análises multivariadas — incluindo correlação de Pearson, análise discriminante e análise de componentes principais (PCA). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro–Wilk. As variáveis quantitativas foram analisadas por ANOVA considerando período, sexo, faixa etária, resultado do teste para COVID-19 e, quando aplicável, status de hospitalização e desfecho clínico como variáveis independentes, com comparações pós hoc conduzidas pelo teste de Tukey. As análises de frequência foram realizadas utilizando o teste do qui-quadrado com as devidas tabelas de contingência. A análise de correlação de Pearson (PROC CORR) e a PCA foram utilizadas para avaliar associações e reduzir a dimensionalidade dos dados.

A seleção de variáveis para a análise discriminante foi realizada utilizando PROC STEPDISC com método *stepwise*, e as variáveis selecionadas foram posteriormente incluídas nas análises discriminantes. Todos os modelos discriminantes foram validados utilizando a opção CROSSVALIDATE. Todas as análises estatísticas foram conduzidas no SAS® versão 9.4 (Cary, NC, EUA), com nível de significância estabelecido em 5%.

## 5. RESULTADOS

### 5.2. Caracterização da população do estudo

A amostra analisada foi composta por 534 pacientes, com seus dados coletados durante os três períodos pandêmicos estabelecidos. Nossa população de estudo foi constituída por 150 homens (28,1%) e 128 mulheres (24,0%) COVID + e 110 homens (20,6%) e 146 mulheres (27,3%) COVID- (Tabela 1). No 1º ano pandêmico, nota-se que os indivíduos acometidos por COVID-19 eram sua maioria (72,2%), porém com o passar do tempo, as frequências de indivíduos COVID+ e COVID- se tornaram similares ao passo que, no 3º ano pandêmico, a maioria os indivíduos que buscavam os hospitais com sintomas respiratórios eram COVID- (68,4%). No total, 52,0% dos pacientes apresentaram diagnóstico confirmado de COVID-19, enquanto 48,0% testaram negativo para a doença.

No conjunto geral, a distribuição por sexo mostrou certo equilíbrio, com leve predominância do sexo feminino (n=274; 51,3%). Enquanto o masculino representou 48,7% (n=260), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos COVID-19 positivo e negativo (p=0,0112). Ao analisar os períodos separadamente, não foram observadas diferenças significativas, embora se identifique uma variação entre os períodos.

No período 1, a proporção de casos positivos foi maior entre homens (42,5%) do que entre mulheres (29,7%). No período 2, ambos os sexos apresentaram queda nas proporções de positivos, mas a diferença entre homens (25,5%) e mulheres (22,1%) manteve-se semelhante. Já no período 3, observa-se que as mulheres passaram a concentrar maior proporção de positivos (18,6%) em comparação aos homens (13,0%).

Tabela 1: Análise de frequência em pacientes que buscaram assistência médica com sintomas respiratórios durante a pandemia de COVID-19. Distribuição por sexo (masculino e feminino) (n=534)

Variável	Período	classe	COVID +	COVID -	Total	Valor de p
Sexo	1	Masculino	90 (42,45%)	26 (12,26%)	116	ns
		Feminino	63 (29,72%)	33 (15,57%)	96	
	2	Masculino	37 (25,52%)	34 (23,45%)	71	ns
		Feminino	32 (22,07%)	42 (28,97%)	74	
	3	Masculino	23 (12,99%)	50 (28,25%)	73	ns
		Feminino	33 (18,64%)	71 (40,11%)	104	
	Total	Masculino	150 (28,09%)	110 (20,60%)	260	0,0112
		Feminino	128 (23,97%)	146 (27,34%)	274	

ns = não significativo. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$

Em relação à faixa etária, os adultos se mostraram o grupo mais numeroso (37,4%), seguidos pelos jovens (32,2%) e idosos (30,3%), apresentando diferenças significativas entre os períodos e no total (Tabela 2).

No período 1, predominou a infecção por SARS-CoV-2 entre adultos e idosos, com maior proporção de positivos nesses grupos ( $p=0,0153$ ); notou-se que todas as faixas etárias estavam sendo igualmente afetadas pelo vírus e numa frequência aumentada em relação a indivíduos COVID-. No ano seguinte, já se identifica que a maioria dos pacientes COVID+ que buscavam auxílio médico eram, em sua maioria, idosos (23,4%), enquanto os adultos corresponderam a 16,6% e os jovens a 7,6%, diferindo dos pacientes COVID- ( $p=0,0472$ ). No 3º ano pandêmico, as diferentes faixas etárias estavam sendo igualmente afetadas pelo vírus, as quais não alcançaram significância estatística. Entretanto, nota-se que neste último período, os indivíduos que buscaram auxílio médico por conta de sintomas respiratórios já são, em sua maioria, COVID- (68,36%).

Considerando o total da amostra, os adultos foram numericamente mais frequentes (n=200), mas, proporcionalmente, os idosos apresentaram maior prevalência de casos positivos (59,9% de positivo em 162 idosos) do que os adultos (54,0% de positivo em 200 adultos) e os jovens (42,4% de positivo em 172 jovens).

Tabela 2: Análise de frequência em pacientes que buscaram assistência médica com sintomas respiratórios durante a pandemia de COVID-19. Distribuição por faixa etária (jovem, adulto e idoso) (n=534)

Variável	Período	classe	COVID -	COVID +	Total	Valor de p
Faixa etária	1	JOV	28 (13,21%)	45 (21,23%)	73	0,0153
		ADT	23 (10,85%)	63 (29,72%)	86	
		IDO	8 (3,77%)	45 (21,23%)	53	
	2	JOV	23 (15,86%)	11 (7,59%)	34	0,0472
		ADT	29 (20,00%)	24 (16,55%)	53	
		IDO	24 (16,55%)	34 (23,45%)	58	
	3	JOV	48 (27,12%)	17 (9,60%)	65	ns
		ADT	40 (22,60%)	21 (11,86%)	61	
		IDO	33 (18,64%)	18 (10,17%)	51	
	Total	JOV	99 (18,54%)	73 (13,67%)	172	0,0049
		ADT	92 (17,23%)	108 (20,22%)	200	
		IDO	65 (12,17%)	97 (18,16%)	162	

Jov= idade  $\leq$  40 anos, ADT = idade entre 41 e 59 anos, IDO = idade  $\geq$  60 anos. ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$

Ao analisar as médias das idades (Tabela 3), é possível observar que os pacientes COVID+ apresentaram uma maior faixa etária que os pacientes COVID-, com diferenças estatísticas apenas no primeiro período ( $p=0,0008$ ).

Restringindo nossas análises apenas para os pacientes que são COVID+, algumas outras observações importantes surgiram em relação à necessidade de internação e ao desfecho clínico. Nota-se que a média de idade de indivíduos que necessitaram de internação é sempre maior do que a média dos indivíduos que não precisaram ser internados, independente do período pandêmico. Entretanto, no que se refere à média de idade comparativa entre os pacientes que receberam alta ou vieram a óbito, apenas no 1º ano pandêmico, se observou a idade mais avançada nos pacientes que acabaram falecendo em decorrência da COVID-19.

Tabela 3: Média e desvio padrão (DP) da idade para o resultado do teste de COVID-19 (COVID- e COVID+;  $n=534$ ), hospitalização (não e sim;  $n=278$ ) e desfecho (alta e óbito;  $n=142$ ).

Variável	Período	COVID-		COVID+		Valor de p
		Média	DP	Média	DP	
Idade	1	43,06	14,97	51,88	17,56	0,0008
	2	51,44	19,29	57,45	17,34	ns
	3	48,72	19,96	51,05	18,19	ns
	Total	48,22	18,90	53,10	17,75	0,0022

Variável	Período	Não hospitalizado		Hospitalizado		Valor de p
		Média	DP	Média	DP	
Idade	1	43,33	13,34	61,01	16,98	<0,0001
	2	45,94	13,89	60,13	17,06	0,0069
	3	45,75	14,78	70,52	16,59	<0,0001
	Total	44,36	13,82	61,46	17,09	<0,0001

Variável	Período	Alta		Óbito		Valor de p
		Média	DP	Média	DP	

Idade	1	56,58	16,99	66,82	15,34	0,0092
	2	59,55	18,32	61,86	13,01	ns
	3	71,73	12,70	68,10	27,67	ns
	Total	59,25	17,63	65,53	15,41	0,036

ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$

A análise de internação por faixa etária revelou diferenças significativas entre os períodos e no total da amostra. Entre os pacientes com sintomas respiratórios que testaram positivo para a COVID-19, 51,1% necessitaram de internação hospitalar em algum momento do acompanhamento. No período 1, pacientes COVID-19 positivos apresentaram 48,4% de hospitalização, enquanto no período 2, foi de 81,2% e 21,4% no período 3 ( $p=0,0001$ ) (Tabela 4).

Ao analisarmos a internação por faixa etária, o teste estatístico apresentou significância em todos os períodos analisados. No 1º período, observou-se que a maior proporção de internações ocorreu entre os idosos (24,2%) seguidos pelos adultos (20,3%), enquanto os jovens representaram apenas 3,9% dos internados ( $p < 0,001$ ). No 2º período, o padrão de internação manteve-se concentrado entre os idosos (46,4%), ainda que os adultos tenham representado proporção relevante (24,6%). Os jovens continuaram a apresentar a menor taxa de internação (10,1%) ( $p=0,0222$ ).

No 3º período, verificou-se redução expressiva nas taxas de internação em todas as faixas etárias. Ainda assim, os idosos permaneceram como o grupo mais suscetível à hospitalização (17,9%), embora a magnitude dessa diferença tenha diminuído substancialmente em comparação aos períodos anteriores. Chama a atenção o fato de que apenas no 3º ano pandêmico, o número de indivíduos não internados superou o de internados, com apenas um paciente jovem e um paciente idoso.

Ao considerar a amostra geral, foi observado que os idosos representaram mais da metade dos casos (55,63%), seguidos dos adultos (34,51%). Como nos períodos individuais, os jovens foram os menos prevalentes (9,86%) (tabela 4). A faixa etária foi estatisticamente significativa para a internação em todos os períodos e no total da amostra.

Tabela 4: Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19, divididos por faixa etária em jovens, adultos e idosos (n=278).

Variável	Período	Classe	JOV	ADT	IDO	Total	Valor de p
Hospitalização	1	Sim	6 (3,92%)	31 (20,26%)	37 (24,18%)	74	<0,0001
		Não	39 (25,49%)	32 (20,92%)	8 (5,23%)	79	
	2	Sim	7 (10,14%)	17 (24,64%)	32 (46,38%)	56	0,0222
		Não	4 (5,80%)	7 (10,14%)	2 (2,90%)	13	
	3	Sim	1 (1,79%)	1 (1,79%)	10 (17,86%)	12	0,0001
		Não	16 (28,57%)	20 (35,71%)	8 (14,29%)	44	
	total	Sim	14 (5,04%)	49 (17,63%)	79 (28,42%)	142	<0,0001
		Não	59 (21,22%)	59 (21,22%)	18 (6,47%)	136	

Jov= idade  $\leq$  40 anos, ADT = idade entre 41 e 59 anos, IDO = idade  $\geq$  60 anos. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$

Vale destacar que, apesar da similaridade na infecção entre os sexos, foi observada diferença estatística na internação entre homens e mulheres no período 1 (com 52 homens e 22 mulheres internados;  $p=0,0054$ ) e no total (com 90 homens e 63 mulheres internadas,  $p=0,0013$ ). Nos períodos 2 e 3, não foram observadas diferenças significativas (Tabela 5).

Tabela 5: Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19, divididos por sexo (masculino ou feminino) para a necessidade de hospitalização (sim ou não) por período (1, 2 e 3) (n=278).

Variável	Período	classe	Sim	Não	Total	Valor de P
Hospitalização	1	Masculino	52 33,99%	38 24,84%	90	0,0054
		Feminino	22 14,38%	41 26,80%	63	
	2	Masculino	33 47,83%	4 5,80%	37	ns
		Feminino	23 33,33%	9 13,04%	32	

3	Masculino	5 8,93%	18 32,14%	23	ns
	Feminino	7 12,50%	26 46,43%	33	
Total	Masculino	90 32,37%	60 21,58%	150	0,0013
	Feminino	52 18,71%	76 27,34%	128	

ns = não significativo. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$

No que diz respeito ao desfecho clínico, nota-se que o acompanhamento dos pacientes ainda em âmbito ambulatorial se mostrou eficiente, visto que apenas um paciente que não foi internado veio a óbito. No geral, a maioria dos pacientes evoluiu para alta hospitalar (64,8%), enquanto 35,2% foram a óbito (Tabela 6).

Na relação entre internação e desfecho, no 1º período, observou-se elevada taxa de internação e mortalidade expressiva entre os pacientes hospitalizados, dos quais 43,2% evoluíram para óbito. Todos os pacientes que não necessitaram de internação receberam alta médica, sem registro de óbitos extra-hospitalares.

No 2º período, se observou redução expressiva da mortalidade hospitalar (25%) em comparação ao período anterior. Paralelamente, a proporção de alta entre os internados aumentou consideravelmente (75,0%). Durante o 3º período, se verificou redução absoluta tanto na necessidade de internação quanto na mortalidade. Os óbitos tornaram-se eventos menos comuns, totalizando apenas quatro casos (33,3% dos internados). Considerando todos os períodos avaliados, a mortalidade global foi de aproximadamente 35% entre os pacientes internados, em contraste com 0,36% entre os não internados. Vale destacar que nem sexo nem faixa etária foram estatisticamente significativos para o desfecho dos pacientes que já haviam sido hospitalizados, independentemente do período analisado.

Tabela 6: Análise de frequência dos pacientes positivos para COVID-19 e que foram hospitalizados, relacionando alta e óbito (n= 278)

Variável	Período	Alta	Óbito	Total
Hospitalizados	1	42 (56,76%)	32 (43,24%)	74
	2	42	14	56

	(75,00%)	(25,00%)	
3	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12
Total	92 (64,79%)	50 (35,21%)	142

### 5.3. Levantamento dos exames laboratoriais solicitados

A etapa seguinte de nosso estudo se concentrou em avaliar os exames laboratoriais de nossos pacientes. Para a análise dos resultados bioquímicos e hematológicos, foram considerados os primeiros exames laboratoriais realizados em até sete dias após o início dos sintomas relatados pelos pacientes, contemplando todos os 534 pacientes incluídos no estudo.

Inicialmente, fizemos uma análise do perfil de exames hematológicos e bioquímicos que eram solicitados ao longo do tempo, a fim de avaliar se, à medida que o conhecimento sobre a doença avançava, os testes laboratoriais solicitados foram se alterando (Figuras 7 e 8). Como de rotina, todos os pacientes realizaram o hemograma, entretanto, nota-se que alguns exames de sangue (PT, APB e INR) foram mais solicitados no 2º ano pandêmico.

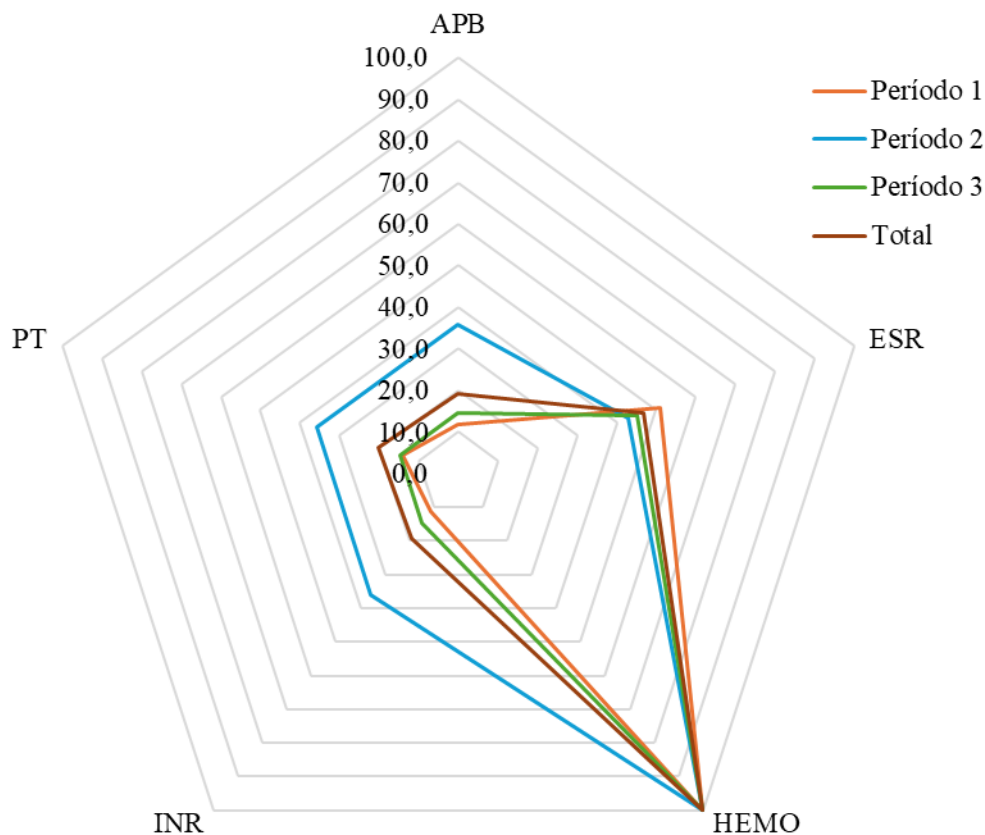


Figura 7: Porcentagem de pacientes que realizaram exames hematológicos em cada período da pandemia e no total da amostra. A proporção foi calculada em relação ao número de pacientes de cada período (período 1: n = 212; período 2: n = 145; período 3: n = 177; total: n = 534). Estão representados: atividade de protrombina (APB), velocidade de hemossedimentação (ESR), hemograma (HEMO), razão normalizada internacional (INR) e tempo de protrombina (TP).

Em relação aos testes bioquímicos, verifica-se que, no 1º ano pandêmico, houve uma maior solicitação de alguns testes, como: BDR, BIN, AST, ALT, LDH e CPK. Estes dois últimos, praticamente não sendo realizado a partir do 2º ano pandêmico. À medida que a pandemia foi perdurando, nota-se uma maior frequência de solicitação dos testes para sódio (Na) e potássio (K)

No total, foram solicitados 39 exames bioquímicos e sete hematológicos diferentes. Entre eles, foram coletados resultados de enzimas, minerais, metabólitos, proteínas, hormônios, marcadores cardíacos, marcadores de coagulação, de inflamação e o hemograma geral, o qual foi contabilizado como um único exame, ainda que seus parâmetros tenham sido analisados separadamente, permitindo avaliar tanto sua frequência quanto sua distribuição nos diferentes períodos pandêmicos.

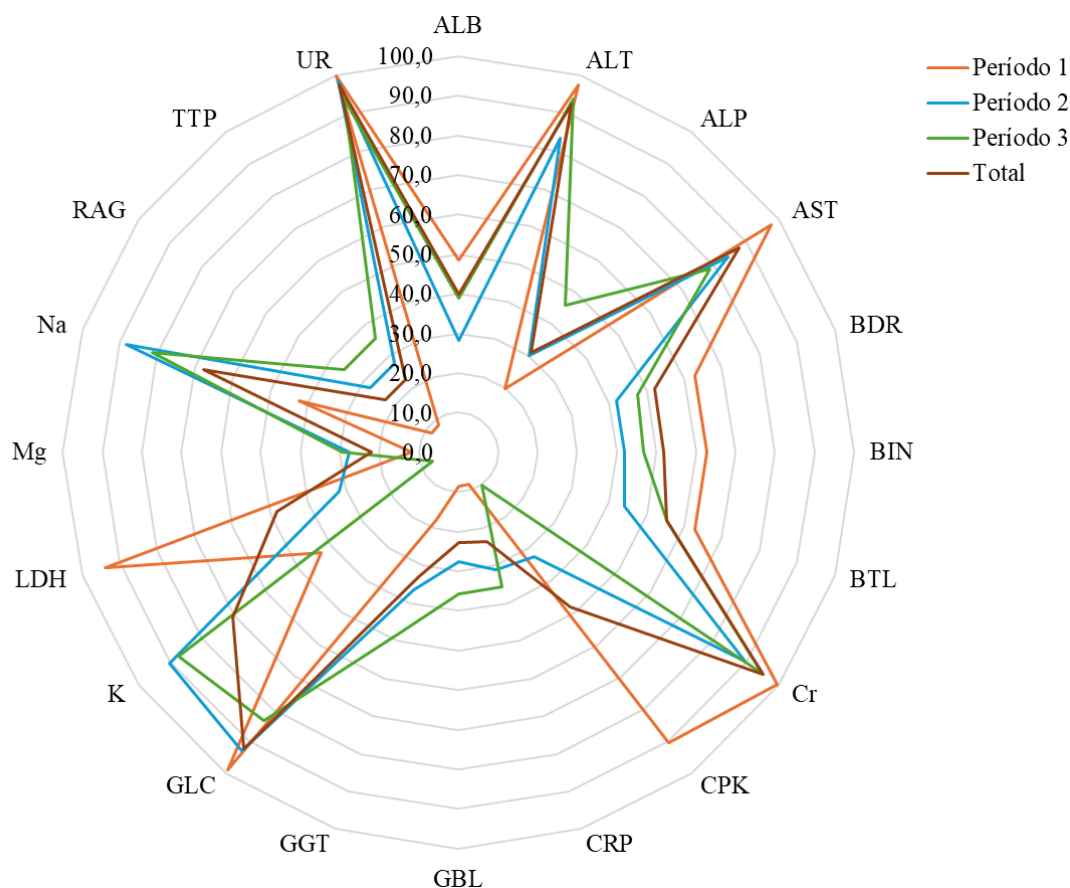


Figura 8: Porcentagem de pacientes que realizaram exames bioquímicos em cada período da pandemia e no total da amostra. A proporção foi calculada em relação ao número de pacientes de cada período (período 1: n = 212; período 2: n = 145; período 3: n = 177; total: n = 534). Estão representados: Albumina (ALB), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), bilirrubina direta (BDR) e indireta (BIN) bilirrubina total (BTL), creatinina (Cr), creatina fosfoquinase (CPK), proteína C-reativa (CRP), glicose (GLC), potássio (K), lactato desidrogenase (LDH), magnésio (MG), sódio (NA), razão albumina globulina (RAG), proteínas totais(TPP) e Ureia (Ur).

Para a análise dos resultados, foram considerados apenas aqueles exames solicitados e efetivamente realizados por pelo menos 80% dos pacientes, considerando os três períodos pandêmicos. Assim, os resultados utilizados para continuar o estudo são aqueles correspondentes a glicose (GLC), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Ureia (Ur) e creatinina (Cr) nos bioquímicos. Quanto aos hematológicos, foi considerado o hemograma completo composto pelos seguintes exames: contagem de hemácias (RBC), hemoglobina (HB), hematócrito (HCT), volume corpuscular

médio das hemácias (MCV), hemoglobina corpuscular média (MCH), concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), amplitude de distribuição das hemácias (RDW), plaquetas (PLT), volume plaquetário médio (MPV), contagem de leucócitos (WBC), neutrófilos (NEU), eosinófilos (EOS), basófilos (BASO), monócitos (MO) e linfócitos (LYM).

#### **5.4. Análise dos resultados laboratoriais**

A análise dos exames hematológicos (Tabela 7) demonstrou que os componentes da série vermelha não apresentaram alterações clinicamente relevantes, tanto na comparação entre pacientes COVID+ e COVID- quanto na avaliação longitudinal dos pacientes infectados ao longo dos anos pandêmicos. Em relação às plaquetas, observou-se que os indivíduos negativos apresentaram valores superiores aos dos pacientes positivos especialmente nos segundo ( $p < 0,0001$ ) e terceiro ( $p = 0,0499$ ) anos pandêmicos, embora essa diferença não tenha sido significativa na comparação entre os anos.

No âmbito da série branca, algumas divergências foram identificadas. De modo geral, pacientes COVID- exibiram contagens leucocitárias mais elevadas, com diferença estatisticamente significativa no período 2. Quanto aos neutrófilos, pacientes COVID+ apresentaram porcentagens aumentadas no 1º ano ( $p = 0,0289$ ). Entretanto, essa diferença desapareceu no segundo ano e se inverteu no terceiro, quando os pacientes COVID- passaram a apresentar proporções maiores ( $p = 0,0344$ ).

A porcentagem de eosinófilos foi menor nos pacientes COVID+ durante o primeiro e o segundo ano, com equiparação aos pacientes COVID- no terceiro. De forma semelhante, a porcentagem de basófilos entre os pacientes COVID+ apresentou aumento progressivo ao longo dos anos. Os monócitos, por sua vez, mostraram elevação no terceiro ano quando comparados aos dois primeiros ( $p = 0,0004$ ). Curiosamente, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de linfócitos entre pacientes negativos e positivos, embora, dentre os últimos, valores menores tenham sido observados no 2º ano pandêmico ( $p = 0,0062$ ).

Tabela 7: Comparação dos parâmetros hematológicos entre pacientes com sintomas respiratórios testados para COVID-19, classificados como positivos (COVID+) e negativos (COVID-) ao longo do período pandêmico.

Variável	Período	COVID -		COVID +		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
RBC (x10 <sup>6</sup> /uL)	1	5,11a	0,55	4,84	0,76	0,0155	3,9 - 5,3
	2	4,89ab	0,67	4,62	0,85	0,0356	
	3	4,69b	0,81	4,75	0,65	ns	
	Total	4,84	0,74	4,77	0,77	ns	
	Valor de p	0,0012		ns			
HB (g/dL)	1	14,37a	1,82	13,66	1,98	0,0172	11,7 - 15,7
	2	13,75ab	2,33	13,14	2,54	ns	
	3	13,39b	1,99	13,45	1,77	ns	
	Total	13,73	2,09	13,49	2,10	ns	
	Valor de p	0,0121		ns			
HCT (%)	1	44,26a	4,68	41,97	6,08	0,0097	37,0 - 44,0
	2	42,83a	6,09	40,20	7,63	0,0224	
	3	40,61b	6,09	40,89	5,25	ns	
	Total	42,11	5,97	41,31	6,37	ns	
	Valor de p	0,0002		ns			
MCV (fl)	1	86,81	5,97	87,03	5,53	ns	80,0 - 94,0
	2	87,73	6,12	87,48	8,76	ns	
	3	86,53	5,82	86,09	5,83	ns	
	Total	86,95	5,95	86,95	6,53	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCH (pg)	1	28,12	2,70	28,34	2,37	ns	27,0 - 32,0
	2	28,45	2,59	28,59	3,23	ns	
	3	28,60	2,65	28,29	2,74	ns	
	Total	28,45	2,64	28,39	2,67	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCHC (g/dL)	1	32,42b	1,44	32,55	1,28	ns	32,0 - 36,0
	2	32,4b	1,47	32,67	1,89	ns	
	3	33,03a	1,61	32,89	1,58	ns	
	Total	32,70	1,56	32,65	1,51	ns	
	Valor de p	0,0061		ns			
RDW (%)	1	12,06b	1,48	12,28	1,38	ns	12,0 - 17,0
	2	12,76ab	1,61	12,44	1,79	ns	
	3	13,03a	2,06	12,91	2,05	ns	
	Total	12,73	1,85	12,45	1,66	ns	
	Valor de p	0,0035		ns			
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	1	241,81	90,97	218,01	90,82	ns	150 - 450
	2	262,83	87,16	205,93	82,51	<0,0001	
	3	262,74	91,16	234,05	87,05	0,0499	
	Total	257,95	90,03	218,24	88,26	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
MPV	1	7,85	1,81	7,80a	1,42	ns	

(fl)	2	7,91	1,51	8,26b	1,47	ns	
	3	8,39	1,79	8,31b	1,65	ns	
	Total	8,12	1,73	8,02	1,50	ns	
	Valor de p	ns		0,0337			
WBC (x10 <sup>3</sup> /uL)	1	8,52	4,64	7,51	4,51	ns	
	2	9,58	4,26	8,01	4,64	0,0354	
	3	9,16	3,60	8,65	4,47	ns	4,0 - 11,0
	Total	9,14	4,06	7,86	4,54	0,0007	
Valor de p	ns		ns				
NEU (%)	1	62,54b	11,92	67,72ab	16,48	0,0289	
	2	68,86a	13,67	71,81a	13,75	ns	
	3	68,49a	12,53	63,81b	15,63	0,0344	40,0 - 74,0
	Total	67,23	12,95	67,95	15,85	ns	
Valor de p	0,0061		0,0182				
EOS (%)	1	1,55	1,81	0,85 b	1,33	0,0021	
	2	1,41	1,81	0,76 b	1,59	0,0243	
	3	1,94	2,34	2,23 a	2,84	ns	1,0 - 5,0
	Total	1,69	2,08	1,11	1,87	0,0007	
Valor de p	ns		<0,0001				
BASO (%)	1	0,59b	0,61	0,48 b	0,52	ns	
	2	1,01a	0,58	0,74 a	0,74	0,0173	
	3	0,72b	0,53	0,86 a	0,87	ns	0,0 - 3,0
	Total	0,77	0,59	0,62	0,68	0,0066	
Valor de p	<0,0001		0,0004				
MO (%)	1	7,46	3,28	6,97 b	4,09	ns	
	2	7,39	3,19	6,92 b	3,26	ns	
	3	6,72	2,90	9,23 a	3,40	0,0001	2,0 - 10,0
	Total	7,09	3,08	7,41	3,86	ns	
Valor de p	ns		0,0004				
LYM (%)	1	27,27a	10,92	23,32 a	14,15	ns	
	2	20,77b	12,48	17,39 b	11,57	ns	
	3	21,58b	10,37	23,38 a	12,99	ns	20,0 - 50,0
	Total	22,65	11,41	21,86	13,52	ns	
Valor de p	0,0015		0,0062				

RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BFO = basófilos, MO = monócitos, LFC = linfócitos, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$ . Letras diferentes indicam a diferença estatística.

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos (Tabela 8), os pacientes COVID+ apresentaram redução dos valores de AST ( $p = 0,0031$ ), ALT ( $p = 0,0038$ ), ureia ( $p < 0,0001$ ) e creatinina ( $p = 0,0006$ ) no terceiro ano da pandemia, quando comparados aos anos iniciais.

Ao comparar pacientes COVID+ e COVID-, verificou-se diferença significativa nos níveis de glicose no primeiro e segundo períodos ( $p = 0,0015$  e  $p = 0,006$ , respectivamente), bem como nos valores de ureia ( $p = 0,0030$  e  $p = 0,0101$ ). A creatinina demonstrou diferença estatística apenas no primeiro período ( $p = 0,0161$ ). Para todos esses parâmetros, os valores estavam aumentados nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.

Tabela 8: Comparação dos parâmetros bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios testados para COVID-19, classificados como positivos (COVID+) e negativos (COVID-), ao longo do período pandêmico.

Variável	Período	COVID -		COVID +		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
GLC (mg/dL)	1	105,02	37,34	149,39	101,13	0,0015	70 - 99
	2	121,93	41,41	168,35	101,13	0,0006	
	3	115,90	49,04	128,92	78,56	ns	
	Total	114,99	44,27	150,23	97,85	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
AST (U/L)	1	38,04	32,04	47,73 a	41,27	ns	0 - 32
	2	41,93	87,18	51,03 a	37,35	ns	
	3	43,39	112,31	27,80 b	17,39	ns	
	Total	41,54	89,56	45,11	38,00	ns	
	Valor de p	ns		0,0031			
ALT (U/L)	1	41,27	40,38	50,62 a	53,70	ns	0 - 31
	2	41,45	67,75	45,32 ab	35,79	ns	
	3	52,72	171,07	25,98 b	14,58	ns	
	Total	47,09	127,53	44,69	45,53	ns	
	Valor de p	ns		0,0038			
UR (mg/dL)	1	31,90	16,46	46,67 a	36,41	0,0030	10.0 - 50.0
	2	40,86	36,15	59,53 b	48,96	0,0101	
	3	36,09	29,15	29,06 c	14,85	ns	
	Total	36,52	29,20	46,57	38,43	0,0009	
	Valor de p	ns		<0,0001			
Cr (mg/dL)	1	0,94	0,38	1,36 b	1,30	0,0161	0,7 - 1,2
	2	1,40	1,62	2,02 a	2,36	ns	
	3	1,33	2,02	0,95 b	0,26	ns	
	Total	1,25	1,65	1,43	1,54	ns	
	Valor de p	ns		0,0006			

GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de P de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$ . Letras diferentes indicam diferença estatística

Em seguida, analisamos exclusivamente os pacientes COVID+, comparando-se aqueles que necessitaram hospitalização com os que não necessitaram (Tabela 9). Em todos

os períodos, os pacientes internados apresentaram valores significativamente menores de RBC, HB e HCT ( $p < 0,05$ ), mas particularmente no período 1 e na avaliação do total ( $p < 0,0001$ ). Embora dentro ou próximos dos limites de referência, os valores apresentaram tendência a diminuir até o 3º período. Entre os períodos, identificamos diferença significativa apenas para HCT ( $p = 0,032$ ), com queda progressiva do período 1 ao 3, sugerindo influência da evolução da pandemia ou das variantes virais.

Os índices hematimétricos (MCV e MCH) não diferiram entre os grupos. O MCHC apresentou diferença entre os períodos ( $p = 0,0043$ ), com aumento no período 3, porém sem relevância clínica expressiva. O RDW foi consistentemente maior nos hospitalizados, com significância nos períodos 1 e 3. Entre os períodos, o RDW aumentou no grupo internado ( $p = 0,0139$ ).

Quanto às plaquetas, não houve diferenças entre grupos nos períodos isolados; entretanto, na análise total, elas foram menores entre os internados ( $p = 0,0187$ ). O MPV permaneceu estável entre grupos e períodos.

No que se refere às células brancas, os leucócitos totais foram significativamente maiores nos pacientes internados nos períodos 1 e 3 ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0036$ , respectivamente). Os neutrófilos apresentaram elevação marcante nos hospitalizados, especialmente no período 1 ( $p < 0,0001$ ), seguida de tendência à normalização no período 3. As taxas de linfócitos foram menores nos hospitalizados nos períodos 1 e 2 ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0014$ , respectivamente), caracterizando linfopenia, reconhecida como indicativo de gravidade. Os monócitos também se mostraram reduzidos nos períodos iniciais. Os eosinófilos exibiram redução acentuada nos períodos 1 e 2 ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0025$ , respectivamente), com recuperação parcial no período 3. Basófilos apresentaram taxas menores em pacientes COVID+ no 1º ano da pandemia ( $p=0,0102$ ).

Tabela 9: Comparação de resultados hematológicos de pacientes positivos para COVID-19, hospitalizados ou não, ao longo do período pandêmico.

	Período	Não hospitalizado		Hospitalizado		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
RBC ( $\times 10^6/uL$ )	1	5,08	0,61	4,59	0,83	<0,0001	3,9 - 5,3
	2	5,04	0,51	4,52	0,89	0,0478	
	3	4,88	0,58	4,29	0,69	0,0038	
	Total	5,01	0,60	4,53	0,84	<0,0001	

	Valor de p	ns		ns			
HB (g/dL)	1	14,21	1,61	13,08	2,17	0,0003	11,7 - 15,7
	2	14,22	1,38	12,89	2,69	ns	
	3	13,76	1,53	12,31	2,14	0,0103	
	Total	14,07	1,57	12,94	2,38	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
HCT (%)	1	43,98a	4,90	39,82	6,50	<0,0001	37,0 - 44,0
	2	43,86ab	3,96	39,34	8,04	ns	
	3	41,65b	4,69	38,12	6,40	0,0378	
	Total	43,21	4,84	39,49	7,10	<0,0001	
	Valor de p	0,0320		ns			
MCV (fl)	1	86,76	5,06	87,31	6,00	ns	80,0 - 94,0
	2	87,08	4,26	87,58	9,54	ns	
	3	85,34	5,96	88,85	4,50	ns	
	Total	86,33	5,31	87,54	7,48	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCH (pg)	1	28,00	2,23	28,69	2,48	ns	27,0 - 32,0
	2	28,12	1,64	28,70	3,50	ns	
	3	28,35	2,85	28,07	2,40	ns	
	Total	28,13	2,39	28,64	2,90	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCHC (g/dL)	1	32,28b	1,09	32,84	1,41	0,0066	32,0 - 36,0
	2	32,35ab	0,75	32,74	2,07	ns	
	3	33,07a	1,63	32,25	1,25	ns	
	Total	32,54	1,31	32,75	1,69	ns	
	Valor de p	0,0043		ns			
RDW (%)	1	11,93a	0,98	12,7b	1,65	0,0007	12,0 - 17,0
	2	11,72b	1,16	12,63b	1,89	ns	
	3	12,49a	1,29	14,43a	3,37	0,0029	
	Total	12,09	1,13	12,83	2,00	0,0002	
	Valor de p	0,0137		0,0139			
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	1	223,68	90,30	211,95	91,61	ns	150 - 450
	2	238,54	83,64	198,36	81,12	ns	
	3	241,68	87,82	206,08	81,57	ns	
	Total	230,93	88,68	206,09	86,44	0,0187	
	Valor de p	ns		ns			
MPV (fl)	1	7,83	1,45	7,78	1,40	ns	7,2 - 11,0
	2	8,31	1,14	8,25	1,55	ns	
	3	8,24	1,62	8,58	1,79	ns	
	Total	8,01	1,49	8,03	1,51	ns	
	Valor de p	ns		ns			
WBC (x10 <sup>3</sup> /uL)	1	5,64b	2,06	9,51	5,48	<0,0001	4,0 - 11,0
	2	7ab	2,35	8,25	5,02	ns	
	3	7,76a	3,27	11,90	6,61	0,0036	
	Total	6,45	2,71	9,21	5,46	<0,0001	

	Valor de p	<0,0001		ns		
NEU (%)	1	57,47	14,38	78,66a	10,45	<0,0001
	2	61,69	8,23	74,16ab	13,75	0,0026
	3	62,48	15,49	68,70b	15,81	ns
	Total	59,49	14,41	76,05	12,63	<0,0001
	Valor de p	ns		0,0133		
EOS (%)	1	1,30b	1,59	0,37b	0,71	<0,0001
	2	1,94ab	1,99	0,49b	1,36	0,0025
	3	2,40a	2,91	1,60a	2,59	ns
	Total	1,72	2,18	0,52	1,27	<0,0001
	Valor de p	0,0242		0,0068		
BASO (%)	1	0,61b	0,59	0,35a	0,40	0,0022
	2	1,14a	0,68	0,65b	0,73	0,0286
	3	0,91ab	0,92	0,65b	0,63	ns
	Total	0,76	0,74	0,49	0,58	0,0011
	Valor de p	0,0114		0,0102		
MO (%)	1	8,33	4,55	5,51a	2,93	<0,0001
	2	8,78	3,14	6,48ab	3,15	0,021
	3	9,49	3,09	8,28b	4,40	ns
	Total	8,75	4,02	6,13	3,24	<0,0001
	Valor de P	ns		0,0120		
LYM (%)	1	32,03a	12,66	14,02	8,70	<0,0001
	2	26,39ab	8,85	15,30	11,17	0,0014
	3	24,62b	13,20	18,85	11,56	ns
	Total	29,09	12,94	14,93	10,00	<0,0001
	Valor de P	0,0064		ns		

RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LFC = linfócitos, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de P de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$ . Letras diferentes indicam diferença estatística.

Na análise dos parâmetros bioquímicos entre indivíduos hospitalizados (Tabela 10), a glicose destacou-se por apresentar valores significativamente mais elevados nos internados nos anos 1 e 3 ( $p < 0,0001$  e  $p = 0,0003$ , respectivamente). Esses pacientes também apresentaram níveis mais altos de creatinina no primeiro ano e de ureia em todos os anos analisados, embora sem alteração significativa ao longo do período.

Quanto aos marcadores de função hepática (AST e ALT), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao longo dos anos entre os pacientes internados.

Contudo, diferenças importantes foram identificadas entre internados e não internados no primeiro ano.

Tabela 10: Comparação de resultados de teste bioquímicos de pacientes positivos para COVID-19, hospitalizados ou não, ao longo do período pandêmico.

Variável	Período	Não Hospitalizado		Hospitalizado		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
GLC (mg/dL)	1	117,67	74,26	183,24	114,68	<0,0001	70 - 99
	2	122,67	62,93	178,50	105,56	ns	
	3	107,45	31,07	196,92	132,69	0,0003	
	Total	115,12	63,30	182,59	112,13	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
AST(U/L)	1	37,25	22,37	59,39	52,97	0,0009	0 - 32
	2	37,22	34,71	53,38	37,59	ns	
	3	27,27	18,46	29,36	14,39	ns	
	Total	34,53	22,72	54,59	45,76	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
ALT(U/L)	1	41,54a	32,76	60,57	68,72	0,0292	0 - 31
	2	31,78ab	16,29	47,57	37,71	ns	
	3	26,08b	15,61	25,64	10,72	ns	
	Total	36,10	28,38	52,64	55,95	0,003	
	Valor de p	0,0173		ns			
UR (mg/dL)	1	29,77	10,21	64,72	44,82	<0,0001	10.0 - 50.0
	2	26,67	8,65	67,16	51,32	0,0063	
	3	25,28	9,63	41,67	21,63	0,0004	
	Total	28,10	10,04	63,74	46,37	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			
Cr (mg/dL)	1	0,90	0,21	1,84	1,72	<0,0001	0,7 - 1,2
	2	0,86	0,21	2,17	2,47	ns	
	3	0,94	0,22	0,98	0,38	ns	
	Total	0,91	0,21	1,89	2,00	<0,0001	
	Valor de p	ns		ns			

GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$ .

Considerando os pacientes internados com COVID-19 que evoluíram para óbito (Tabela 11), observa-se que os marcadores da série vermelha, mais uma vez, não apresentaram relevância na definição do desfecho clínico. De forma semelhante, os leucócitos, quando analisados individualmente, também não se mostraram determinantes, com exceção dos linfócitos e monócitos, cujas contagens estavam reduzidas nos pacientes

que foram a óbito no segundo ano da pandemia em comparação aos que receberam alta (p=0,0408 e p=0,0415, respectivamente). Já a quantidade de plaquetas foi menor no terceiro ano (p=0,0336).

Tabela 11: Comparação de resultados hematológicos entre pacientes positivos para COVID-19 e que foram internados, de acordo com seu desfecho clínico (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

Variável	Período	Alta		Óbito		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
RBC (x10 <sup>6</sup> /uL)	1	4,70	0,81	4,44	0,85	ns	3,9 - 5,3
	2	4,65	0,79	4,12	1,06	ns	
	3	4,32	0,66	4,22	0,86	ns	
	Total	4,65	0,79	4,33	0,91	0,033	
	Valor de p	ns		ns			
HB (g/dL)	1	13,24	2,22	12,86	2,12	ns	11,7 - 15,7
	2	13,12	2,57	12,19	3,01	ns	
	3	12,33	1,89	12,28	2,92	ns	
	Total	13,11	2,35	12,63	2,42	ns	
	Valor de p	ns		ns			
HCT (%)	1	40,31	6,54	39,18	6,48	ns	37,0 - 44,0
	2	39,96	7,40	37,49	9,79	ns	
	3	38,71	5,86	36,93	8,18	ns	
	Total	40,01	6,84	38,52	7,54	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCV (fl)	1	86,19	6,39	88,78	5,18	ns	80,0 - 94,0
	2	86,20	9,02	91,71	10,19	ns	
	3	89,61	2,80	87,33	7,16	ns	
	Total	86,49	7,52	89,48	7,06	0,02	
	Valor de p	ns		ns			
MCH (pg)	1	28,32	2,54	29,18	2,35	ns	27,0 - 32,0
	2	28,29	3,45	29,92	3,46	ns	
	3	28,24	1,33	27,73	4,09	ns	
	Total	28,30	2,90	29,27	2,83	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MCHC (g/dL)	1	32,82	1,10	32,86	1,75	ns	32,0 - 36,0
	2	32,77	2,20	32,64	1,66	ns	
	3	31,80	1,15	33,15	1,00	ns	
	Total	32,71	1,71	32,82	1,66	ns	
	Valor de p	ns		ns			
RDW (%)	1	12,42	1,58	13,09	1,70	ns	12,0 - 17,0
	2	12,38	1,46	13,43	2,80	ns	
	3	13,65	1,76	15,98	5,44	ns	
	Total	12,52	1,57	13,44	2,56	0,0122	
	Valor de p	ns		ns			
	1	218,57	83,56	203,25	101,92	ns	150 - 450

PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	2	187,69	76,61	230,36	88,63	ns	
	3	240,00	43,05	138,25	104,26	0,0336	
	Total	206,34	79,14	205,64	99,35	ns	
	Valor de p	ns		ns			
MPV (fl)	1	7,72	1,57	7,86	1,14	ns	
	2	8,21	1,52	8,39	1,73	ns	
	3	8,21	1,85	9,30	1,64	ns	7,2 - 11,0
	Total	7,98	1,57	8,13	1,39	ns	
Valor de p	ns		ns				
WBC (x10 <sup>3</sup> /uL)	1	9,55b	5,95	9,46	4,89	ns	
	2	7,14a	3,62	11,58	7,01	0,0032	
	3	11,86b	7,36	11,98	5,81	ns	4,0 - 11,0
	Total	8,65	5,32	10,26	5,60	ns	
Valor de p	0,0218		ns				
NEU (%)	1	77,75	9,88	79,86	11,20	ns	
	2	73,18	13,84	77,09	13,56	ns	
	3	67,67	16,92	70,75	15,49	ns	40,0 - 74,0
	Total	74,79	12,73	78,36	12,23	ns	
Valor de p	ns		ns				
EOS (%)	1	0,35b	0,76	0,39	0,66	ns	
	2	0,48ab	1,50	0,52	0,84	ns	
	3	1,67a	2,60	1,48	2,95	ns	1,0 - 5,0
	Total	0,53	1,39	0,52	1,04	ns	
Valor de p	0,0452		ns				
BASO (%)	1	0,32b	0,32	0,39	0,48	ns	
	2	0,68a	0,67	0,56	0,90	ns	
	3	0,82a	0,65	0,30	0,47	ns	0,0 - 3,0
	Total	0,53	0,56	0,43	0,62	ns	
Valor de p	0,0039		ns				
MO (%)	1	5,66	2,36	5,31	3,57	ns	
	2	6,98	3,07	5,00	3,04	0,0415	
	3	7,54	4,60	9,75	4,13	ns	2,0 - 10,0
	Total	6,42	2,99	5,58	3,62	ns	
Valor de p	ns		ns				
LYM (%)	1	15,11	8,71	12,59	8,61	ns	
	2	17,05	11,77	10,04	7,14	0,0408	
	3	20,79	12,68	14,95	9,22	ns	20,0 - 50,0
	Total	16,49	10,57	12,07	8,23	0,0113	
Valor de p	ns		ns				

RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LFC = linfócitos, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para p<0,05. Letras diferentes indicam diferença estatística.

Por fim, os parâmetros bioquímicos (Tabela 12), analisados isoladamente, também não demonstraram valor preditivo consistente para os desfechos de alta ou óbito, com exceção da ureia, que apresentou diferença significativa apenas no primeiro período pandêmico ( $p = 0,0439$ ). De maneira geral, os resultados de glicose foram maiores nos pacientes que foram a óbito, enquanto nos outros exames, é possível identificar pequenas diferenças entre os períodos considerados, mas sem significância estatística.

Tabela 12: Comparação de resultados bioquímicos entre pacientes positivos para COVID-19 e que foram internados, de acordo com seu desfecho (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

Variável	Período	Alta		Óbito		Valor de p	Valor de referência
		Média	DP	Média	DP		
GLC (mg/dL)	1	173,12	121,92	196,53	104,82	ns	70 - 99
	2	167,75	96,28	209,21	127,46	ns	
	3	193,00	160,69	204,75	64,69	ns	
	Total	172,50	113,97	200,74	107,48	ns	
	Valor de p	ns		ns			
AST (U/L)	1	61,03	62,46	57,29	38,29	ns	0 - 32
	2	48,41	23,65	67,21	61,13	ns	
	3	28,29	8,24	31,25	23,39	ns	
	Total	52,64	46,20	58,00	45,25	ns	
	Valor de p	ns		ns			
ALT (U/L)	1	70,46	74,23	47,48	59,32	ns	0 - 31
	2	46,33	37,25	51,14	40,21	ns	
	3	29,14	9,55	19,50	11,03	ns	
	Total	56,20	57,98	46,24	52,08	ns	
	Valor de p	ns		ns			
UR (mg/dL)	1	55,59	41,47	76,70	46,85	0,0439	10.0 - 50.0
	2	62,52	47,21	81,08	61,92	ns	
	3	46,75	22,61	31,50	17,75	ns	
	Total	57,99	42,91	74,31	50,91	0,0447	
	Valor de p	ns		ns			
Cr (mg/dL)	1	1,52	1,54	2,26	1,87	ns	0,7 - 1,2
	2	1,95	2,03	2,94	3,63	ns	
	3	1,02	0,40	0,89	0,36	ns	
	Total	1,67	1,74	2,31	2,38	ns	
	Valor de p	ns		ns			

GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p de acordo com o teste qui-quadrado, significativo para  $p < 0,05$ .

A relação neutrófilo/linfócito (NLR) tem sido amplamente reconhecida como um marcador de inflamação relevante para o diagnóstico e o prognóstico da COVID-19. Assim,

incluímos esse índice para complementar as análises realizadas nos três períodos pandêmicos e segundo a evolução clínica dos pacientes. O NLR apresentou diferenças significativas entre os grupos avaliados, variando conforme o período epidemiológico e a condição clínica (tabela 13).

Na comparação entre pacientes COVID- e COVID+, observou-se que, no Período 1, o NLR foi significativamente mais elevado nos indivíduos COVID+ (6,26 vs. 3,45;  $p = 0,012$ ). Nos Períodos 2 e 3, embora a média tenha permanecido maior no grupo COVID+, as diferenças não alcançaram significância estatística. Considerando o conjunto dos três períodos, o NLR permaneceu significativamente superior entre os COVID+ (6,37) em relação aos COVID- (4,88;  $p = 0,0083$ ). Houve variação entre os períodos apenas no grupo COVID- ( $p = 0,0040$ ), não sendo observadas diferenças temporais entre os COVID+.

A necessidade de hospitalização também se refletiu de forma consistente no NLR: em todos os períodos, pacientes internados exibiram valores significativamente maiores que os tratados ambulatorialmente, com  $p < 0,001$ ,  $0,0071$  e  $0,0235$  nos Períodos 1, 2 e 3, respectivamente. Na análise global, o NLR dos hospitalizados (9,58) foi mais que o triplo do observado entre os não hospitalizados (3,03;  $p < 0,0001$ ). Diferenças entre períodos foram identificadas apenas no grupo não hospitalizado ( $p = 0,0132$ ).

Entre os pacientes internados, aqueles que evoluíram para óbito apresentaram NLR mais elevado em todos os períodos, embora apenas o Período 2 tenha alcançado significância estatística (12,49 vs. 7,53;  $p = 0,0305$ ). No total, o grupo óbito exibiu valores significativamente superiores (12,41 vs. 8,04;  $p = 0,0065$ ). Não foram observadas diferenças entre períodos nos grupos alta ou óbito.

Tabela 13: Comparação da razão neutrófilo-linfócito entre os pacientes do estudo, de acordo o diagnóstico para COVID-19 (COVID+ vs COVID-), necessidade de internação (hospitalizado e não hospitalizado) e com seu desfecho (alta ou óbito) e entre os anos do período pandêmico.

Variável	Período	COVID-		COVID+		Valor de P
		Média	DP	Média	DP	
NLR (%/%)	1	3,45b	3,68	6,26	8,20	0,012
	2	6,29a	6,86	7,67	7,16	ns
	3	4,68ab	3,97	5,09	6,37	ns
	Total	4,88	5,05	6,37	7,63	0,0083
Valor de p		0,0040		ns		

Período	Não hospitalizado		Hospitalizado		Valor de P
	Média	DP	Média	DP	
1	2,45b	2,13	10,33	10,13	<0,0001
2	2,92ab	2,02	8,77	7,48	0,0071
3	4,10a	4,14	8,75	10,83	0,0235
Total	3,03	3,00	9,58	9,20	<0,0001
Valor de p	0,0132		ns		

Período	Alta		Óbito		Valor de P
	Média	DP	Média	DP	
1	8,38	6,93	12,88	12,90	ns
2	7,53	6,44	12,49	9,28	0,0305
3	8,93	12,36	8,40	8,57	ns
Total	8,04	7,23	12,41	11,58	0,0065
Valor de p	ns		ns		

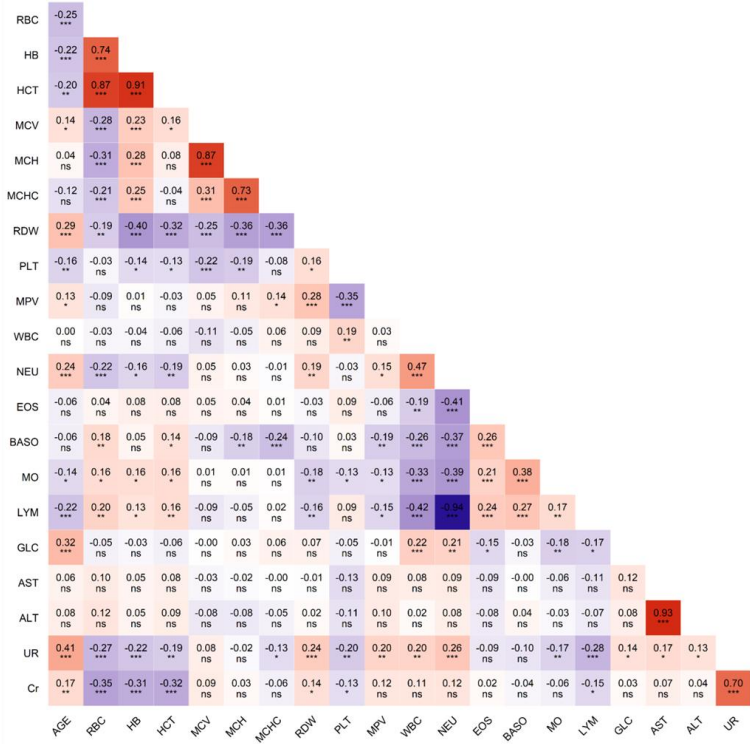
NLR= Razão neutrófilo/linfócito, ns = não significativo, DP= desvio padrão. Valor de p significativo para p<0,05. Letras diferentes indicam a diferença estatística entre os períodos.

### 5.5. Análise de correlação e componentes principais (PCA)

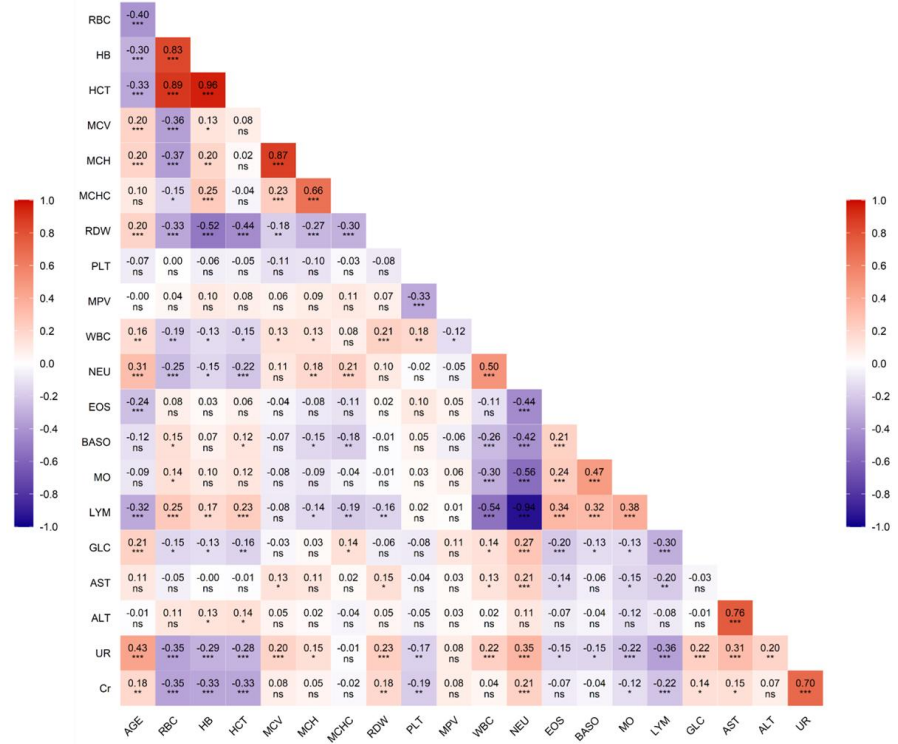
Embora a avaliação isolada de cada marcador permita identificar diferenças pontuais entre os grupos, ela não revela como esses parâmetros se relacionam entre si e nem como, em conjunto, podem influenciar os desfechos clínicos. Desta forma, visando obter uma análise mais complexa de nossos achados, foram empregadas as análises de correlação de Pearson e a de Componentes Principais (PCA). Nesse contexto, a correlação de Pearson foi utilizada para explorar associações lineares entre os diferentes indicadores, permitindo identificar padrões de co-variação que não são perceptíveis na análise univariada.

Os perfis de correlação de pacientes COVID- versus COVID + (Figura 9) mostraram-se muito semelhantes, reconhecendo-se apenas algumas mudanças de intensidade das correlações de um grupo para outro. Por exemplo, nota-se que, de maneira geral, as correlações entre células do sistema imune em pacientes COVID+ são mais fortes entre si. A matriz de correlação também mostra que as plaquetas têm correlações mais fracas com outros parâmetros no grupo COVID+ comparado ao grupo COVID-. Para os exames bioquímicos, nota-se que glicose e ureia passaram a se correlacionar de maneira mais intensa com diversos parâmetros em pacientes COVID+

**A) Correlação de Pearson – COVID NEGATIVO**



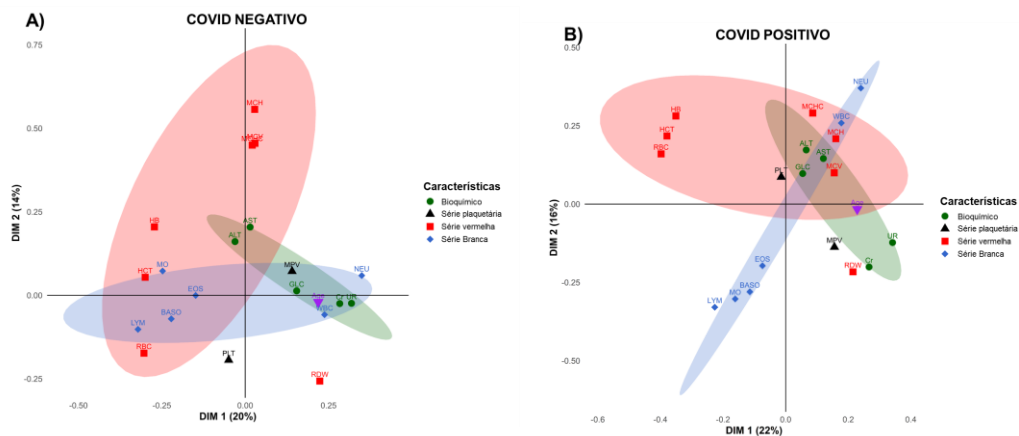
**B) Correlação de Pearson – COVID POSITIVO**



**Figura 9: Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios que testaram para COVID-19 de acordo com o resultado, negativo (A) e positivo (B). Coeficientes de correlação de Pearson (r) variando de -1 a 1, com correlações positivas representadas em vermelho e negativas, em azul. A intensidade da cor indica a força da correlação. RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina, Diferença estatística, \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; ns – não significativo.**

Em seguida, a PCA foi aplicada para integrar simultaneamente todos os parâmetros, reduzindo a dimensionalidade dos dados e destacando combinações de variáveis que mais contribuem para a variação total do conjunto. Nos dois gráficos da Figura 10, observamos um agrupamento consistente da série vermelha (HEM, HB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW). Ademais, em ambos os grupos, EOS, BASO, LYM e MO parecem próximos uns dos outros. Entretanto, no grupo COVID +, essas células se alongam em um eixo definido, com neutrófilos se destacando no quadrante superior direito, enquanto linfócitos, monócitos e basófilos se deslocam para o lado oposto.

Os parâmetros bioquímicos ALT, AST, glicose e uréia também permanecem próximos uns aos outros em ambos os grupos. Vale ressaltar, no entanto, que ureia, creatinina e MPV se aproximam mais de RDW no grupo COVID +.



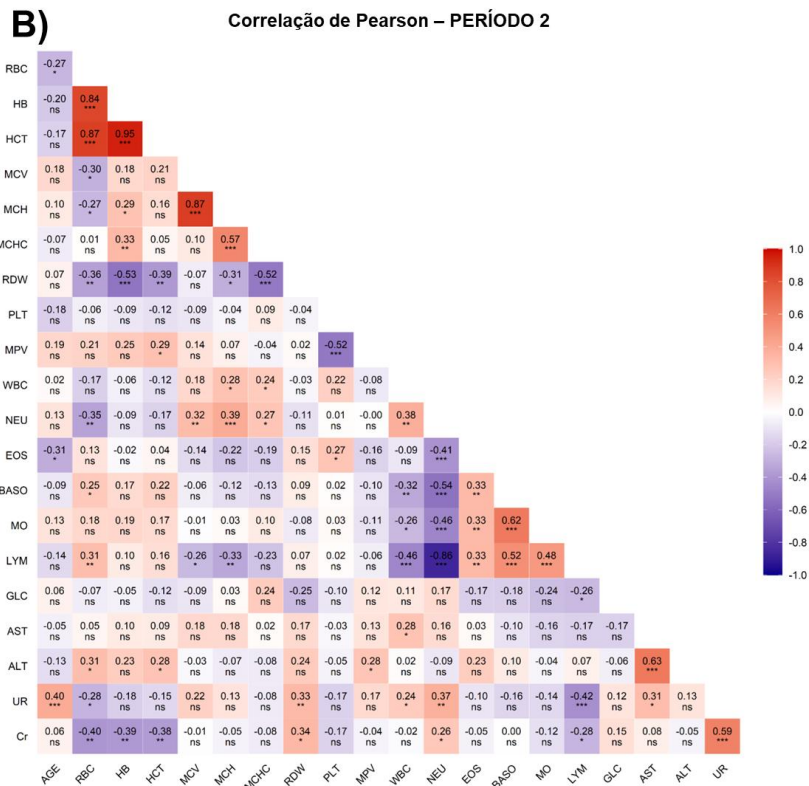
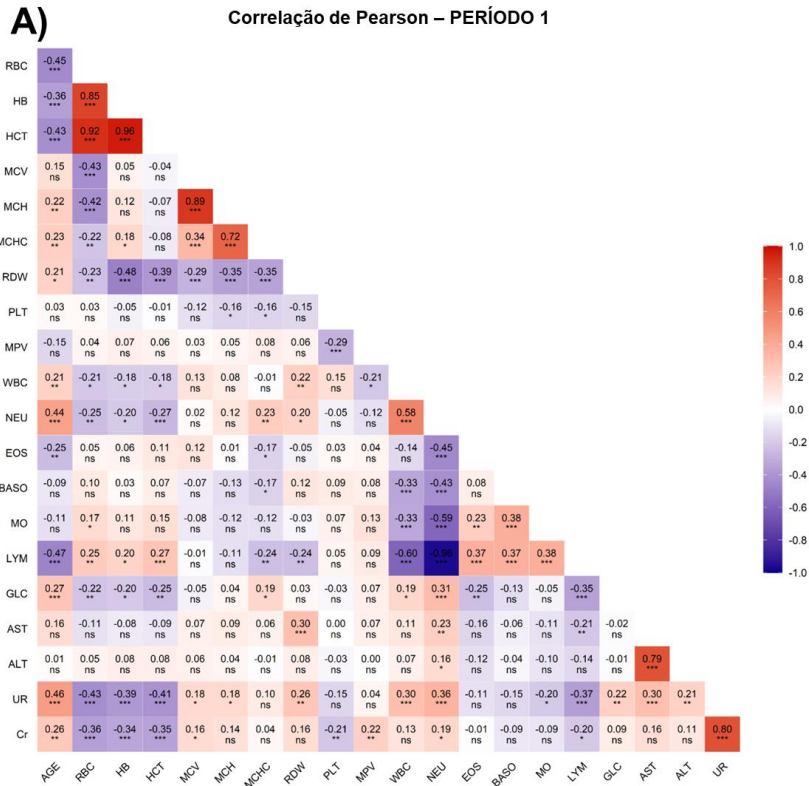
**Figura 10: Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes com sintomas respiratórios que testaram para COVID-19 de acordo com o resultado, negativo (A) e positivo (B).** Os valores entre parênteses indicam a variância explicada por cada componente principal (autovetor). RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina.

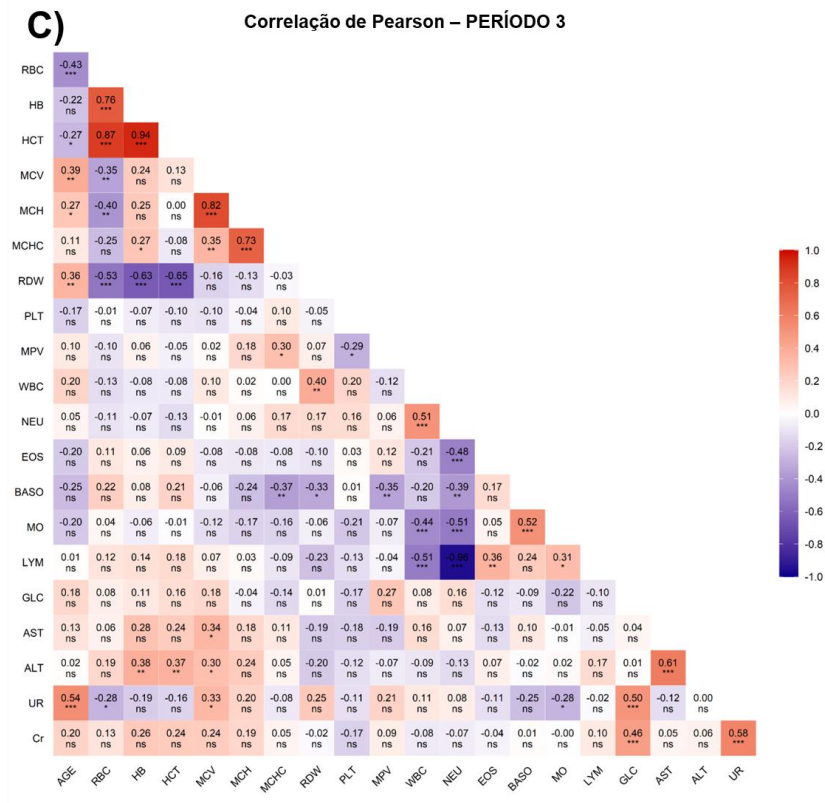
Também foi realizada a avaliação de correlações e componentes principais de pacientes COVID + ao longo do período pandêmico (Figura 11). Nos três períodos, verificamos correlações consistentes entre os parâmetros da série vermelha do sangue,

confirmando a estabilidade da relação fisiológica intrínseca entre parâmetros eritrocitários, independentemente das variantes circulantes em cada momento. Ademais, o padrão clássico de linfopenia associada à neutrofilia também aparece nos três períodos, caracterizado pela forte correlação negativa entre esses dois parâmetros, na qual a redução dos linfócitos associa-se a um aumento anormal na contagem de neutrófilos no sangue.

Algumas diferenças podem ser destacadas por período. Por exemplo, a idade parece ter um impacto menor sobre a maioria dos parâmetros à medida que a pandemia progride. As correlações negativas de RDW com MCV, MCH e MCHC desaparecem no 3º ano, bem como a de neutrófilos com células sanguíneas. Nos dois primeiros anos, muitas correlações de células da série branca se mostram mais intensas do que no 3º ano.

Alterações nos marcadores renais podem também ser observadas ao longo da pandemia. Por exemplo a creatinina se correlaciona negativamente com série vermelha nos anos 1 e 2 da pandemia, as quais deixam de existir no ano 3, quando os marcadores ficam menos conectados, indicando menor disfunção renal entre os pacientes. As correlações da ureia com os demais parâmetros também estão mais fracas no último ano, corroborando os dados da creatina.



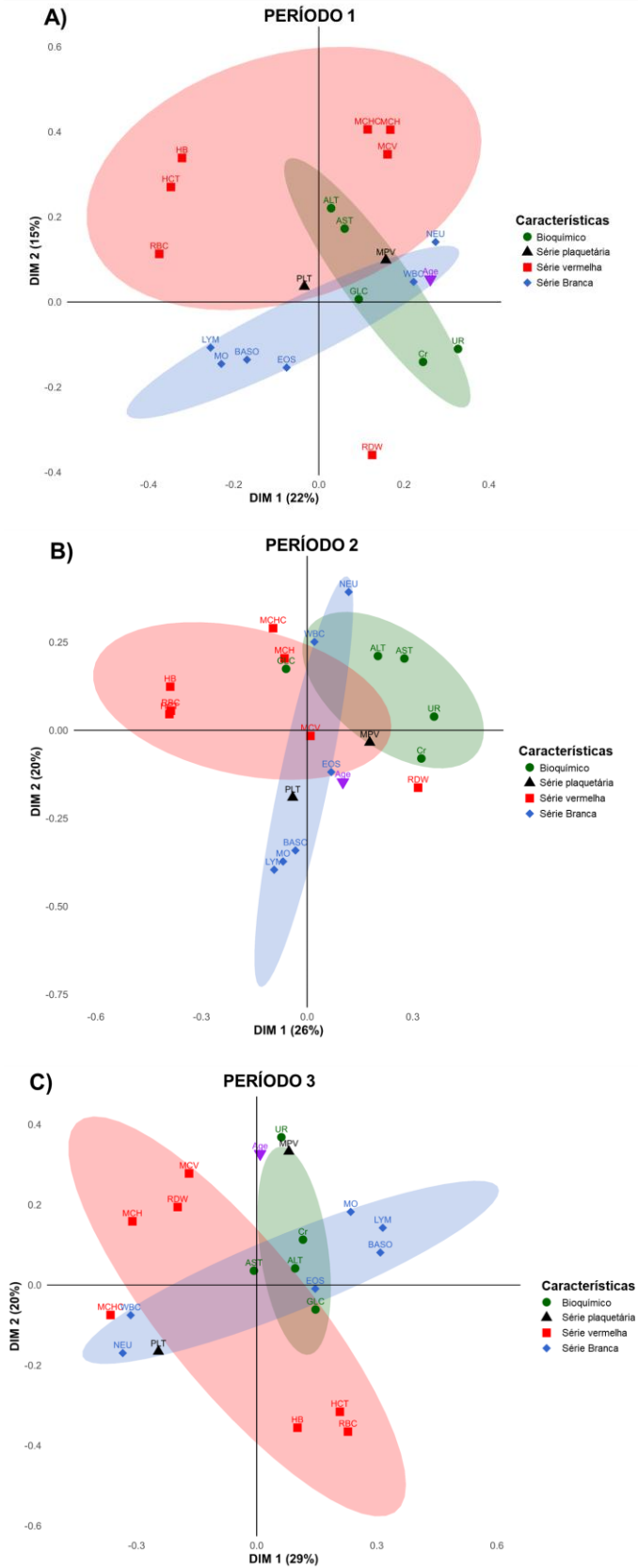


**Figura 11: Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com o ano pandêmico: ano 1 (a), ano 2 (b) e ano 3 (c).** Coeficientes de correlação de Pearson (r) variando de -1 a 1, com correlações positivas representadas em vermelho e negativas, em azul. A intensidade da cor indica a força da correlação. RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina. Diferença estatística, \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; ns – não significativo.

Pelo PCA dos períodos (Figura 12), verifica-se que a série vermelha sempre forma uma elipse de confiança bem definida, com HEM, HB, HCT, MCV, MCH e MCHC agrupando-se consistentemente independente da fase da pandemia. De maneira geral, a

série branca se posiciona em quadrante distinto da série vermelha. Marcadores bioquímicos formam um grupo independente nas três PCAs. UR, Cr, GLC, AST e ALT aparecem agrupados, mas deslocados das séries sanguíneas. MPV e plaquetas aparecem entre elipses, sem associação clara a um grupo específico, indicando que a resposta plaquetária variou amplamente entre pacientes, o que reduz sua força de agrupamento.

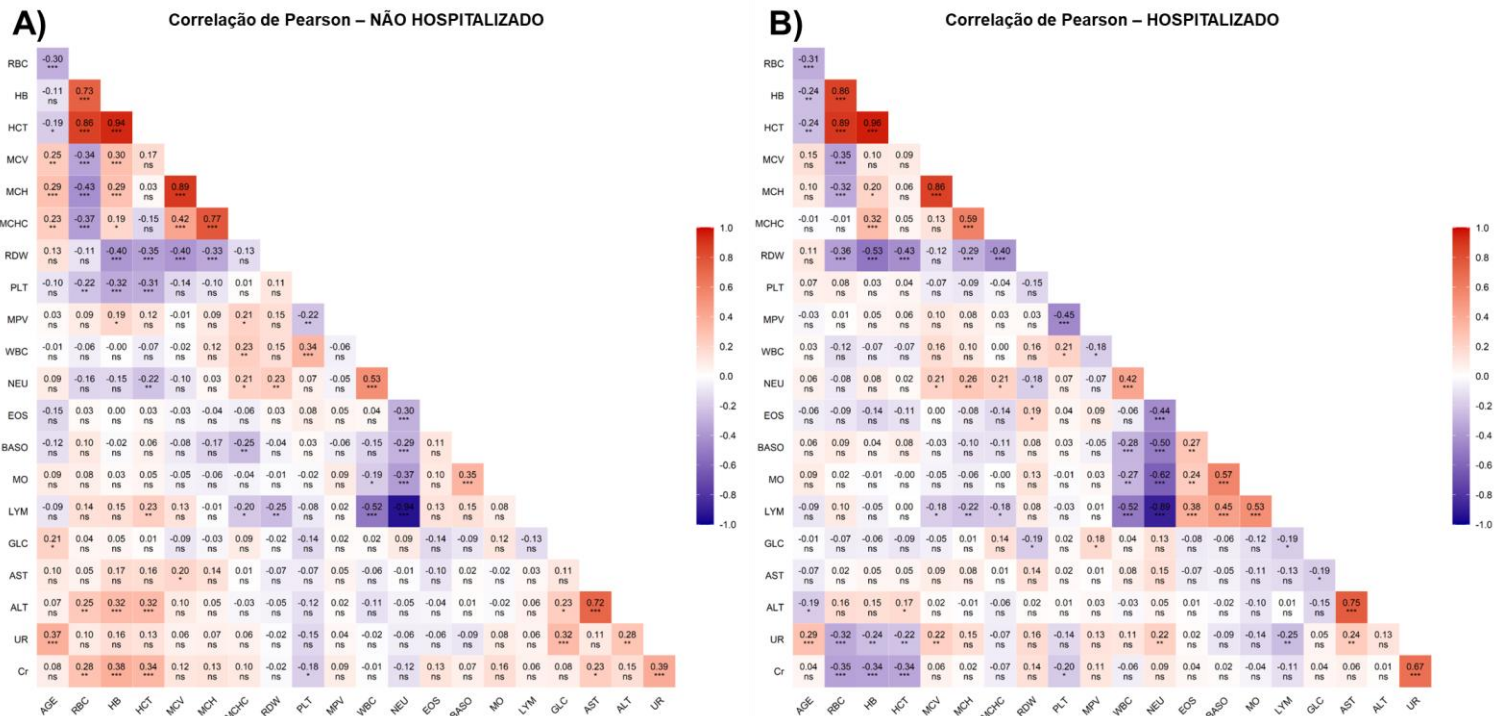
Destacando as diferenças, nota-se que, no 1º período, as elipses são mais amplas, indicando maior variabilidade clínica entre os pacientes COVID+. Nesse ano, também se resalta o RDW sozinho no quadrante inferior direito, longe da série vermelha e a glicose dentro da série branca. No 2º período, UR, Cr, AST e ALT agrupam-se de maneira mais compacta, indicando que a função renal/hepática torna-se mais uniforme entre os pacientes. No 3º ano, RDW volta se posicionar na elipse da série vermelha e a glicemia volta a se agrupar com os bioquímicos.



**Figura 12: Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com o ano pandêmico: ano 1 (a), ano 2 (b) e ano 3 (c).** Os valores entre parênteses indicam a variância explicada por cada componente principal (autovetor). RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina.

Ao se considerar, na análise de correlação (Figura 13), pacientes COVID + que foram internados em relação àqueles que não foram, verificamos que a principal semelhança está na forma como os parâmetros do hemograma interagem entre si, com HEM–HB–HCT apresentando correlações fortes e positivas em ambos os grupos. Já plaquetas apresentam correlações negativas mais intensas com os parâmetros do hemograma em pacientes não internados

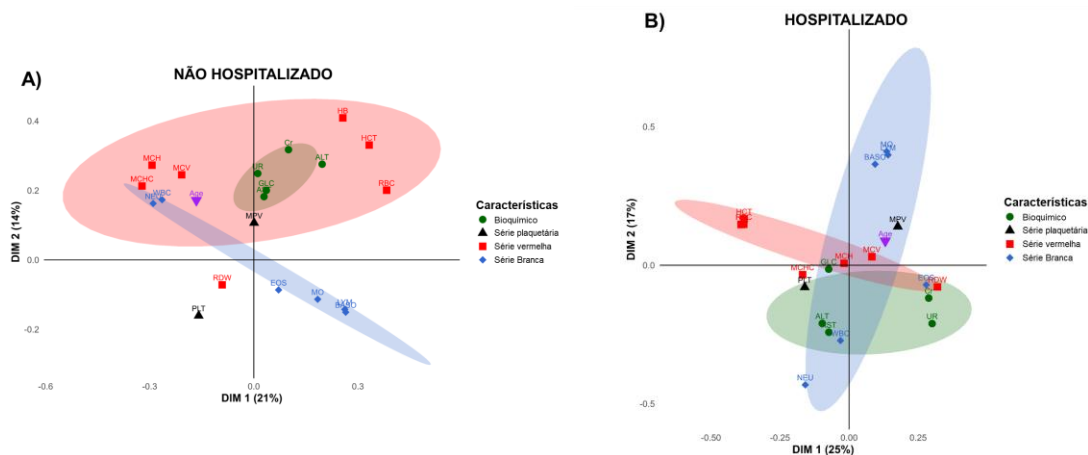
Outras diferenças de interesse aparecem nas correlações envolvendo leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas, indicadores clássicos de gravidade da COVID-19. Em pacientes que não foram internados, as correlações com marcadores de inflamação estão menos acentuadas, exceto na correlação negativa de linfócitos com neutrófilos. As relações negativas de NEU com BASO, MO e EOS também estão mais fortes em pacientes internados, refletindo um padrão de inflamação mais sistêmica.



**Figura 13: Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19, de acordo com a necessidade de internação durante o período pandêmico.** a) Pacientes que não precisaram ser hospitalizados. b) Pacientes que foram hospitalizados. Coeficientes de correlação de Pearson (r) variando de -1 a 1, com correlações positivas representadas em vermelho e negativas, em azul. A intensidade da cor indica a força da correlação. RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina. Diferença estatística, \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; ns – não significativo.

Em relação à análise de PCA, nota-se perfis distintos de sobreposição das áreas coloridas em pacientes hospitalizados em comparação aos não hospitalizados (Figura 14). Nos últimos, a elipse dos parâmetros bioquímicos está totalmente inserido no da série vermelha, enquanto EOS, MO, BASO e LYM, bem como PLQ e RDW, estão mais distantes dos demais elementos.

Já em pacientes internados, a série vermelha se afasta da elipse bioquímica: Hb, HCT, RBC se deslocam para o quadrante superior esquerdo, isolando-se. Além disso, a série branca se desloca fortemente para o eixo superior positivo, com BASO e MO distanciando-se da série vermelha, enquanto NEU aparece no eixo negativo do autovetor 2, o que indica inflamação exacerbada. AST e ALT se aproximam da série branca, sugerindo a associação da inflamação e dano tecidual. Plaquetas passam a fazer parte do da elipse de parâmetros bioquímicos.



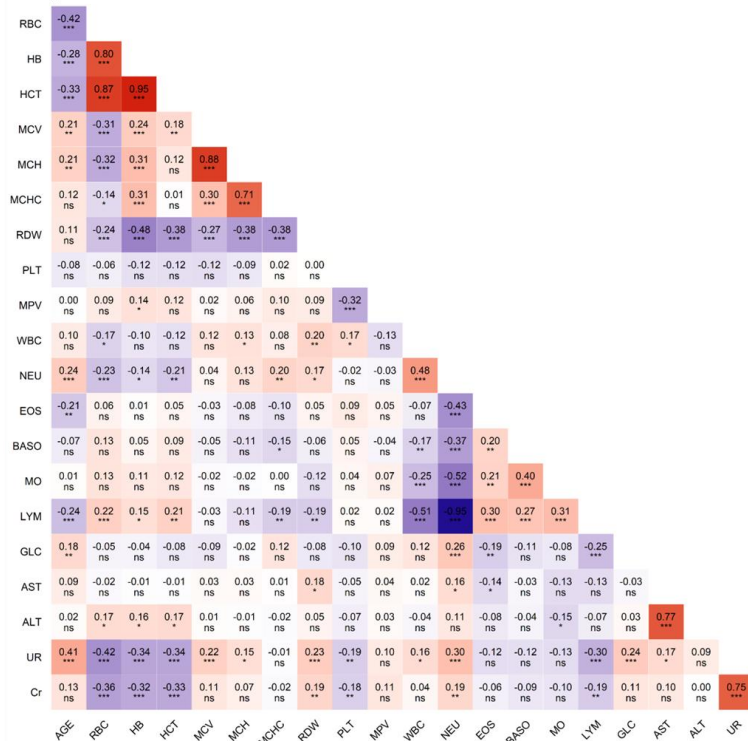
**Figura 14: Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 de acordo com a necessidade de internação durante o período pandêmico.** a) Pacientes que não precisaram ser hospitalizados. b) Pacientes que foram hospitalizados. Os valores entre parênteses indicam a variância explicada por cada componente principal (autovetor). RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina.

Na análise de correlação entre os pacientes hospitalizados que receberam alta e aqueles que evoluíram para óbito (Figura 15), observou-se maior heterogeneidade das correlações entre os elementos da série vermelha entre os indivíduos que faleceram,

evidenciada pela ausência de significância estatística nesse grupo. Novamente verificou-se aumento da intensidade das correlações entre as células imunes nos pacientes que foram a óbito.

A)

Correlação de Pearson – ALTA



Pearson Correlation - Death

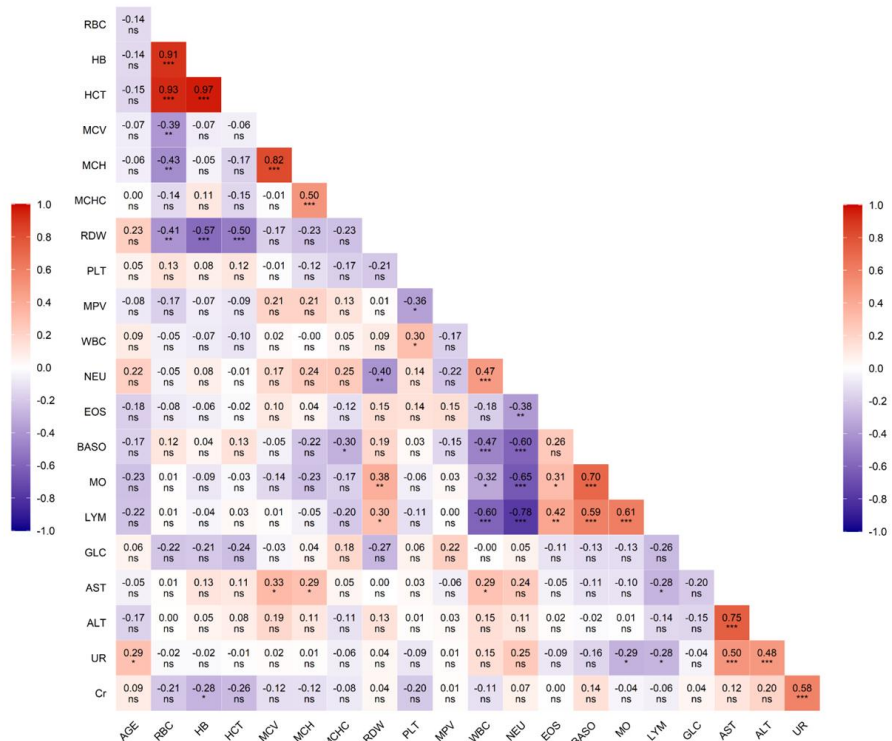


Figura 15: Correlações entre idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 e foram hospitalizados, de acordo com o desfecho clínico durante o período pandêmico. a) Pacientes que receberam alta hospitalar. b) Pacientes que vieram a óbito. Coeficientes de correlação de Pearson (r) variando de -1 a 1, com correlações positivas representadas em vermelho e negativas, em azul. A intensidade da cor indica a força da correlação. RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina. Diferença estatística, \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; ns – não significativo.



**Figura 16: Análise de componentes principais mostrando a associação de idade, parâmetros hematológicos e bioquímicos entre pacientes que testaram positivo para COVID-19 e foram hospitalizados, de acordo com o desfecho clínico durante o período pandêmico.** a) Pacientes que receberam alta hospitalar. b) Pacientes que vieram a óbito. Os valores entre parênteses indicam a variância explicada por cada componente principal (autovetor). RBC = contagem de hemácias, HB = hemoglobina, HCT = hematócrito, MCV = volume corpuscular médio das hemácias, MCH = hemoglobina Corpuscular média, MCHC = concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW = amplitude de distribuição das hemácias, PLT = plaquetas, MPV = volume plaquetário médio, WBC = contagem de leucócitos, NEU = neutrófilos, EOS = eosinófilos, BASO = basófilos, MO = monócitos, LYM = linfócitos, GLC = glicose, AST = aspartato aminotransferase, ALT = alanina aminotransferase, UR = ureia, Cr = creatinina.

## 5.6. Análise discriminante

A análise discriminante foi realizada utilizando os exames hematológicos e bioquímicos acrescido da variável idade. Inicialmente ela foi aplicada para verificar se era possível distinguir pacientes COVID- de pacientes COVID+, não mostrando-se satisfatória. Para essa situação, a análise apresentou uma taxa de acerto muito similar à de erro.

Em seguida, essa mesma análise foi conduzida visando diferenciar aqueles pacientes que necessitaram de internação daqueles que permaneceram em tratamento ambulatorial. O resultado apresentou uma precisão de 83,1% (Tabela 14), evidenciando bom desempenho do modelo em diferenciar os grupos. Entre os pacientes classificados como “não internados”, 100 foram corretamente identificados, enquanto 20 foram erroneamente classificados como internados, resultando em um erro de 16,9%. Para os pacientes internados, 112 foram corretamente classificados e 23 incorretamente atribuídos ao grupo não internado. A proporção total foi equilibrada entre os grupos (48,24% não internados e 51,76% internados), com priors ajustados para 47,06% e 52,94%, respectivamente.

Tabela 14: Análise de frequência e contagem de erros na validação da função discriminante linear para a hospitalização de pacientes com COVID-19 (n=255).

Internação	Classificação da função discriminante		Total	Erro
	Não	Sim		
Não	100 (83.33%)	20 (16.67%)	120 (100%)	16,9%
Sim	23 (17.04%)	112 (82.96%)	135 (100%)	
Total	123	132	255	

	(48.24%)	(51.76%)	(100%)
Priors	47.06%	52.94%	100%

A análise discriminante entre pacientes positivos para COVID-19 identificou associações distintas entre variáveis clínico-laboratoriais e hospitalização (Tabela 15). Parâmetros relacionados ao sistema imune (linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos), juntamente com idade, hemoglobina, glicose, alanina aminotransferase e ureia, contribuíram para a separação entre os grupos hospitalizados e não hospitalizados. Como as variáveis não foram padronizadas e foram medidas em diferentes escalas, a magnitude dos coeficientes discriminantes não foi interpretada; as análises foram restritas à direção das associações com a função discriminante.

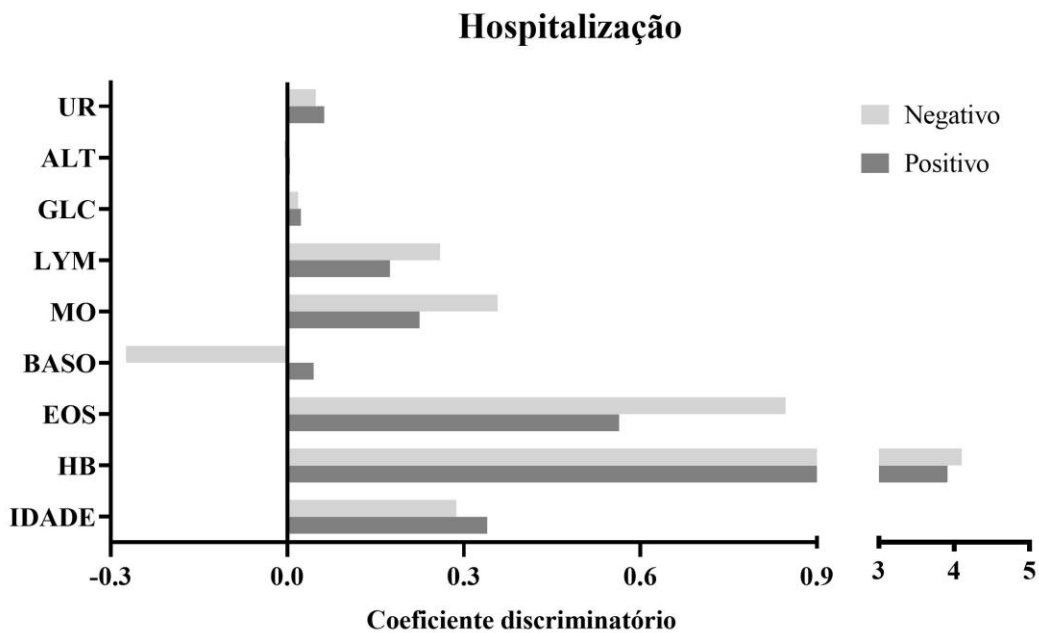


Figura 17: Função discriminante para predição de hospitalização em pacientes com COVID-19 baseada nas variáveis mais informativas. LYM = linfócitos, UR = ureia, EOS = eosinófilos, ALT = alanina aminotransferase, GLC = glicose, MO = monócitos, BASO = basófilos, HB = hemoglobina.

Ao aplicar a análise discriminante para prever o desfecho entre os pacientes hospitalizados, alta versus óbito, a exatidão diminuiu para 69,3% (Tabela 16), indicando menor capacidade de separação dos grupos quando comparada ao modelo para internação. Detalhando-se, na classificação do desfecho clínico, a função discriminante apresentou

precisão de 89,16% para pacientes que receberam alta e 31,82% para aqueles que evoluíram a óbito na validação do modelo. Entre os pacientes com alta, 74 foram corretamente classificados, enquanto 9 foram atribuídos erroneamente ao grupo óbito. Para os pacientes que faleceram, 14 foram corretamente classificados e 30 foram classificados como alta, resultando em um erro global de 30,7%. A distribuição geral indicou 81,89% de altas e 18,11% de óbitos, com priors ajustados para 65,35% e 34,64%, respectivamente.

Tabela 15: Análise de frequência e contagem de erros na validação da função discriminante linear para o desfecho de pacientes com COVID-19 e internados (n=127).

Para Desfecho	Classificação da função discriminante		Total	Erro
	Alta	Óbito		
Alta	74 (89.16%)	9 (10.84%)	83 (100%)	
Óbito	30 (68.18%)	14 (31.82%)	44 (100%)	30,7%
Total	104 (81.89%)	23 (18.11%)	127 (100%)	
Priors	65.35%	34.64%	100%	

Notavelmente, as variáveis que contribuíram para a discriminação diferiram daquelas do modelo de hospitalização (Tabela 17). Entre pacientes hospitalizados positivos para COVID-19, a análise discriminante identificou GLC, RDW e MCH como variáveis associadas ao desfecho clínico (alta versus óbito). Esses parâmetros contribuíram para a separação entre sobreviventes e não sobreviventes ao longo da função discriminante, indicando perfis metabólicos e hematológicos distintos de acordo com o desfecho.

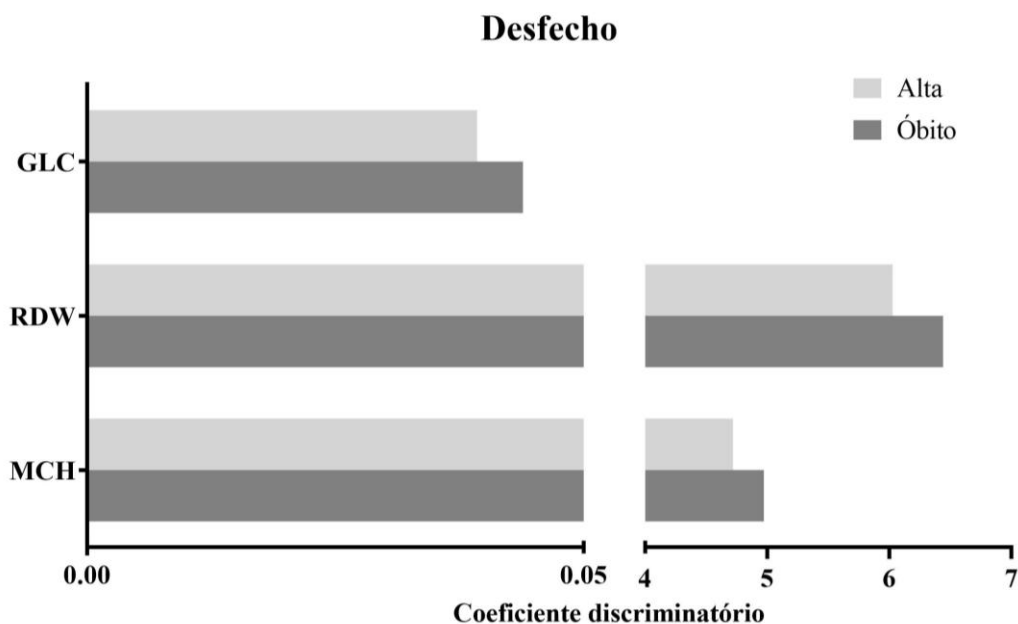


Figura 18 Função discriminante com as principais variáveis para indicar o desfecho de pacientes com resultado positivo para COVID-19 após sua hospitalização. RDW = amplitude de distribuição das hemácias, MCH = hemoglobina corpuscular média, GLC = glicose,

## 6. DISCUSSÃO

### 6.2. Análise de frequência

A análise dos períodos avaliados evidência que a maior concentração de casos positivos de COVID-19 ocorreu no primeiro ano da pandemia, com declínio progressivo nos anos subsequentes. Paralelamente, observou-se aumento proporcional de resultados negativos no último período, fenômeno compatível tanto com a ampliação do acesso à testagem quanto com a redução da circulação viral, decorrente do avanço da vacinação e do acúmulo de imunidade populacional (Q. Jin et al., 2025; Kung et al., 2025; Pinho et al., 2023).

Em relação ao sexo, apesar da predominância inicial de homens entre os casos positivos, hospitalizações e desfechos, nossos achados indicam que o sexo não apresentou significância estatística em nenhum dos três cenários analisados. A literatura descreve resultados heterogêneos quanto aos padrões de infecção por SARS-CoV-2 segundo o sexo

(Q. Jin et al., 2025; P. P. Zheng et al., 2024). Contudo, nas fases iniciais da pandemia, os homens constituíram a maior proporção dos casos e exibiram maior probabilidade de piora clínica e desfechos desfavoráveis, fenômeno frequentemente atribuído a diferenças biológicas e imunológicas entre os sexos (Moosazadeh et al., 2025; Venegas-Ramírez et al., 2024). Tais evidências ressaltam o papel de fatores contextuais, como risco ocupacional, comportamento de busca por atendimento em saúde e dinâmicas socioculturais, na modulação das diferenças observadas. Ademais, a resposta imune masculina tende a ser menos eficiente e mais propensa à inflamação sistêmica, influenciada pela testosterona e pela ausência de genes imunomoduladores localizados no cromossomo X (Kharroubi & Diab-El-Harake, 2024; Mitrović-Ajtić et al., 2023). Hábitos como o tabagismo e a menor adesão às medidas preventivas também podem ter contribuído para piores desfechos entre os homens (Chenchula et al., 2023), especialmente no primeiro período, caracterizado pela ausência de vacinação e pelo conhecimento limitado sobre o manejo clínico da doença. Por outro lado, essas disparidades se atenuaram nos períodos subsequentes, sugerindo uma homogeneização do risco associada ao aumento da imunidade populacional e à atenuação viral (Doniec et al., 2025). Eventuais oscilações entre os períodos refletem variações populacionais locais, sem impacto epidemiológico consistente. As taxas de hospitalização e mortalidade diminuíram após o primeiro ano da pandemia, tendência amplamente documentada após a introdução das vacinas e a melhoria do manejo clínico (Saha et al., 2025).

A distribuição por faixa etária revelou padrão semelhante ao descrito globalmente: embora jovens e adultos estejam mais expostos devido à participação ativa no mercado de trabalho (Rhodes et al., 2023), os idosos concentraram proporcionalmente mais casos severos. Esse achado é coerente com o conhecimento prévio de que o envelhecimento imunológico (imunossenescência), aliado à maior prevalência de comorbidades, aumenta substancialmente a suscetibilidade dos idosos à infecção e às formas graves da doença (Debone et al., 2025; Szwarcwald et al., 2025; Zinatizadeh et al., 2023).

Os dois primeiros anos da pandemia apresentaram maior número de internações, compatível com os relatos de sobrecarga hospitalar observados mundialmente nesse período, quando variantes de maior agressividade, como Gama e Delta, predominaram no

Brasil (Bhardwaj et al., 2023; Fam et al., 2024). Essas variantes foram associadas a maior transmissibilidade, maior carga viral e maior risco de reinfecção, resultando em taxas elevadas de hospitalização antes da ampliação da cobertura vacinal (Bhardwaj et al., 2023). No período 2, em particular, o país enfrentou o maior pico de casos e óbitos da pandemia, atingindo aproximadamente 540 mil casos e mais de 21 mil óbitos registrados em uma única semana (Informas.saúde, 2025). Como os prontuários analisados estavam distribuídos pelo ano, o cenário epidemiológico crítico desse período provavelmente contribuiu para a maior proporção de pacientes internados observada no estudo.

A associação entre faixa etária e necessidade de internação mostrou-se estatisticamente significativa em todos os períodos analisados, evidenciando a idade como fator de risco consistente para hospitalização por COVID-19, o que corrobora com a literatura (Griggs et al., 2024; J. jin Zhang et al., 2023). No primeiro período, anterior à vacinação, os idosos apresentaram as maiores taxas de internação, seguidos pelos adultos, enquanto os jovens representaram uma pequena fração dos casos hospitalizados. No segundo período, durante a circulação da variante Gama e início da vacinação (Andre et al., 2023; Beesley et al., 2023), o padrão se manteve, embora com redução relativa das diferenças entre faixas etárias. No terceiro período, marcado pelo predomínio da Ômicron e ampla cobertura vacinal (Contreras et al., 2023; Kelly et al., 2025), houve queda expressiva das internações em todas as idades, mas os idosos permaneceram como o grupo mais vulnerável. De forma geral, observou-se diminuição progressiva das hospitalizações ao longo do tempo, refletindo o impacto da vacinação, da melhora no manejo clínico e da menor gravidade associada à Ômicron (Relan et al., 2023a), enquanto entre os jovens a necessidade de internação permaneceu consistentemente baixa.

A associação entre hospitalização e desfecho clínico apresentou variações importantes ao longo dos três períodos analisados, refletindo transformações no contexto epidemiológico e assistencial da COVID-19. No primeiro período, anterior à vacinação e marcado por elevada gravidade clínica, a hospitalização esteve fortemente associada ao óbito, com 43,2% dos pacientes internados evoluindo a desfecho fatal. Esse comportamento é coerente com o início da pandemia, quando ainda não havia protocolos

terapêuticos estabelecidos e o manejo clínico era limitado (Bhimraj et al., 2024; G. Li et al., 2023).

No segundo período, já sob o efeito combinado da melhoria das práticas assistenciais e do avanço inicial da vacinação, observou-se redução expressiva da mortalidade entre os internados e aumento das altas hospitalares. Embora a associação entre internação e risco de morte permanecesse alta, sua magnitude foi menor, indicando que a internação continuava a identificar os pacientes mais graves, porém em um cenário de risco relativamente reduzido. No terceiro período, observou-se nova e expressiva redução tanto na necessidade de internação quanto na ocorrência de óbitos. Esses achados refletem a melhora substancial do cenário epidemiológico, contribuindo para o contexto que levou a OMS a declarar o fim da emergência de saúde pública relacionada à COVID-19 (Scobie et al., 2023).

A análise conjunta dos três períodos demonstra que a mortalidade foi consistentemente menor entre os não internados, reforçando que a necessidade de hospitalização funcionou como um marcador robusto de gravidade clínica. Esses achados estão alinhados com a literatura, que descreve uma dinâmica epidemiológica caracterizada por alta letalidade inicial, seguida de declínio progressivo impulsionado pela vacinação, pelo aperfeiçoamento do manejo clínico e pela emergência de variantes com menor perfil de gravidade (Fauci & Folkers, 2023; Markov et al., 2023).

### **6.3. Resultados laboratoriais**

A análise dos exames laboratoriais solicitados e efetivamente realizados na coorte de 534 pacientes demonstra que, ao longo da pandemia, houve mudanças significativas na rotina diagnóstica, refletindo tanto as limitações impostas à rede laboratorial quanto as transformações progressivas no perfil clínico dos indivíduos atendidos (L. Chen & Meng, 2025). Essa dinâmica era esperada, uma vez que laboratórios clínicos em diversos países enfrentaram, desde o primeiro ano da pandemia, escassez concomitante de reagentes, insumos, equipamentos e profissionais qualificados (Das & Dunbar, 2022; Lippi et al., 2024; Ondracek et al., 2023).

Relatos internacionais apontam que, durante a pandemia, muitos serviços diagnósticos passaram a priorizar exames diretamente relacionados à infecção por SARS-CoV-2, reduzindo ou até suspendendo temporariamente testes menos urgentes ou de uso esporádico (Tang et al., 2023). Esse comportamento, amplamente influenciado pela falta de insumos e pela sobrecarga na cadeia global de suprimentos (Das & Dunbar, 2022), também foi evidente no presente estudo: enquanto o hemograma foi mantido como exame de rotina, outros testes, especialmente os menos frequentes, mais específicos ou de maior custo, deixaram de ser registrados, afetando inclusive marcadores prognósticos essenciais, como marcadores inflamatórios e de coagulação (Inbanathan et al., 2024; Mitra et al., 2024; Shokr et al., 2023).

Além disso, a evolução do cenário epidemiológico, marcada pelo aprimoramento das estratégias de manejo clínico, pela progressiva cobertura vacinal e pelas alterações nas variantes circulantes, provavelmente reduziu a necessidade de exames complexos ou de alto custo em determinados períodos, favorecendo a utilização de parâmetros mais simples para avaliação geral do estado clínico (Buttia et al., 2023; Monika et al., 2025).

Diante dessas condições, a estratégia metodológica deste estudo de incluir apenas os exames solicitados e realizados em pelo menos 80% dos pacientes em todos os três períodos da pandemia mostra-se apropriada e bem fundamentada. Esse critério garante consistência estatística, reduz o risco de viés por dados ausentes e evita a exclusão desproporcional de indivíduos, o que poderia comprometer a análise discriminante e distorcer interpretações.

A opção por concentrar a análise em exames amplamente disponíveis e de rotina, como AST, ALT, ureia, creatinina e glicose na bioquímica, além do hemograma completo com seus índices eritrocitários e plaquetários, assegura o uso de variáveis robustas, menos suscetíveis à subnotificação e representativas da condição clínica geral dos pacientes. Essa escolha aumenta a confiabilidade dos resultados e favorece sua aplicabilidade em diferentes contextos laboratoriais, inclusive aqueles submetidos a restrições operacionais semelhantes.

A manutenção do hemograma como exame universal em nosso estudo reforça seu papel central na monitorização da COVID-19, uma vez que permite avaliar simultaneamente parâmetros eritrocitários, inflamatórios e imunológicos (Amoroso et al., 2025; Sayed, 2024). Assim, o critério rigoroso de inclusão adotado e a priorização de exames de rotina garantem que os achados reflitam de forma fidedigna a realidade clínica observada no Brasil, reduzindo o impacto das oscilações na disponibilidade de testes e das limitações impostas pela pandemia aos serviços diagnósticos.

A análise dos exames laboratoriais evidenciou que os componentes da série vermelha, embora tenham apresentado algumas diferenças estatisticamente significativas, não demonstraram alterações clinicamente relevantes, tanto na comparação entre pacientes COVID+ e COVID- quanto na avaliação temporal exclusiva dos indivíduos infectados. A estabilidade observada sugere que, embora existam estudos que apontem a utilidade de marcadores hematológicos no diagnóstico e prognóstico da COVID-19 (Rogers et al., 2023; Sayed, 2024), outros trabalhos não identificaram diferenças relevantes (Mehranfar et al., 2025). De forma semelhante, em nosso estudo os índices eritrocitários não se mostraram sensíveis para detectar alterações significativas no curso da infecção ao longo dos três períodos avaliados.

Em relação às plaquetas, a observação de contagens menos elevadas em pacientes COVID+ no segundo e terceiro anos pode refletir tanto diferenças entre os perfis clínicos dos grupos quanto efeitos de seleção ao longo da pandemia. Isso é plausível, considerando que os pacientes COVID+ do 1º ano pandêmico, com quadros graves, frequentemente apresentam trombocitopenia, reconhecida na literatura como marcador de pior prognóstico (Alkhalifa et al., 2023; Siniscalchi et al., 2025).

Na série branca, os achados gerais dos pacientes COVID+ nos primeiros dois anos reafirmam o padrão inflamatório agudo clássico da infecção pelo SARS-CoV-2 em que há elevação global de leucócitos, aumento de neutrófilos e redução de linfócitos e eosinófilos (Qin et al., 2023; Snopkowska Lesniak et al., 2025). A neutrofilia observada especialmente no primeiro ano e o aumento de leucócitos no segundo confirmam a resposta inata exacerbada, frequentemente associada a maior gravidade e convergem com evidências que destacam leucocitose, elevação da NLR e neutrofilia como marcadores de risco (Méndez

Rodríguez et al., 2024; Snopkowska Lesniak et al., 2025). Paralelamente, a linfopenia e a eosinopenia registradas nos primeiros períodos refletem disfunção imune adaptativa, fenômeno amplamente descrito na COVID-19 aguda (Hu et al., 2025; Qin et al., 2023).

No terceiro ano, observou-se redução dos neutrófilos e recuperação progressiva de linfócitos e eosinófilos entre os pacientes positivos, sugerindo atenuação do processo inflamatório sistêmico. Essa mudança é coerente com o cenário epidemiológico mais recente, caracterizado por maior cobertura vacinal, circulação de variantes com menor indução inflamatória, como a Ômicron, e aumento da proporção de casos leves ou assintomáticos (Chung et al., 2024; Turabian, 2023.). A elevação gradual de basófilos e monócitos entre os positivos ao longo do tempo também pode refletir remodelamento imunológico ou adaptação da resposta inflamatória, ainda que esses parâmetros apresentem menor consenso na literatura quanto ao seu papel nas formas leves e moderadas da doença (Ben et al., 2024; Gammeri et al., 2024; Park et al., 2023).

Tomados em conjunto, esses achados indicam que os desvios hematológicos característicos da fase inflamatória aguda foram mais pronunciados nos primeiros anos da pandemia e se tornaram menos marcantes nos períodos subsequentes. Essa tendência acompanha os relatos de estudos multicêntricos que compararam diferentes ondas pandêmicas e observaram declínio dos marcadores inflamatórios à medida que novas variantes, menos virulentas, passaram a predominar (Barh et al., 2023; Trofin et al., 2023).

Quando a análise é restrita aos pacientes COVID+, aqueles que necessitaram hospitalização apresentaram, de forma consistente, valores inferiores de HEM, HB e HCT em todos os períodos, com maior significância no início da pandemia e na análise global. Embora não configurem anemia grave, essas reduções podem refletir inflamação sistêmica, hemodiluição ou consumo eritrocitário, fenômenos já documentados em coortes hospitalares (Hakobyan et al., 2025; Pazara et al., 2025). O aumento do RDW entre os internados — especialmente nos períodos 1 e 3 — reforça essa interpretação, sugerindo anisocitose decorrente de estresse oxidativo e inflamação crônica, um marcador reconhecido de pior prognóstico (Alonso-Bernáldez et al., 2023; Andretta et al., 2025).

As alterações da série branca entre os hospitalizados reforçam a associação entre inflamação exacerbada e gravidade clínica: maior número de leucócitos e neutrófilos, sobretudo no início da pandemia, acompanhado de linfopenia nos dois primeiros períodos. Este padrão, que combina hiperatividade da resposta inata com supressão da resposta adaptativa, é amplamente descrito como indicador de evolução desfavorável (Alirezai et al., 2024). A redução acentuada de eosinófilos e basófilos entre os internados, principalmente no período inicial, também é compatível com redistribuição ou supressão dessas linhagens em cenários de inflamação sistêmica (Bayramoğlu, 2024; Belchamber et al., 2022). A recuperação parcial observada no terceiro ano sugere atenuação dessa resposta com o avanço da vacinação e das estratégias terapêuticas.

Quanto às plaquetas, embora não tenham se diferenciado entre internados e não internados nos períodos individuais, a análise global mostrou contagens menores entre os hospitalizados. Isso reforça o papel da trombocitopenia leve como potencial marcador de gravidade, especialmente em contextos de consumo plaquetário, disfunção endotelial ou coagulopatia, conforme descrito na literatura (Ragnoli et al., 2023; Sutanto & Soegiarto, 2023).

No perfil bioquímico, a hiperglicemia com valor significativo observada nos hospitalizados nos anos 1 e 3 sugere resposta ao estresse, uso de medicamentos ou descompensação metabólica, condição reconhecida como fator de risco para evolução desfavorável (Shrestha et al., 2023). A elevação persistente de ureia e creatinina em diversos períodos reforça a possibilidade de comprometimento renal, fenômeno frequentemente observado em pacientes graves e associado à maior mortalidade (Qurat ul Ain et al., 2025; Shaikh et al., 2023). Somado a isso, o aumento de AST e ALT com maior intensidade no primeiro período indica disfunção multissistêmica, condizente com o acometimento de múltiplos órgãos na COVID-19 grave (Kim et al., 2025; Pitamberwale et al., 2022; Qurat ul Ain et al., 2025).

Entre os hospitalizados, a ausência de diferenças significativas na série vermelha entre pacientes que receberam alta e aqueles que evoluíram para óbito sugere que esses parâmetros não foram discriminantes para prever mortalidade, alinhando-se à variabilidade descrita em revisões recentes (Hakobyan et al., 2025; Pazara et al., 2025). No

entanto, diferenças observadas em linfócitos e monócitos no segundo período, menores entre os óbitos, corroboram o papel da disfunção imune adaptativa e do desequilíbrio mieloide na progressão para desfecho fatal (Liu et al., 2025; Mobinikhaledi et al., 2023). A redução plaquetária observada entre os óbitos no terceiro ano, embora presente, deve ser interpretada com cautela, dada a heterogeneidade desse marcador em diferentes contextos clínicos.

No âmbito bioquímico, embora diversos parâmetros tenham permanecido acima dos valores de referência tanto entre sobreviventes quanto entre não sobreviventes, a ureia se destacou no primeiro período como potencial indicador de desfecho, sugerindo disfunção renal ou metabólica significativa no início da pandemia (Shaikh et al., 2023). Os demais marcadores não apresentaram capacidade preditiva consistente, o que reforça a natureza multifatorial da fisiopatologia da COVID-19.

Ao comparar os três anos analisados, verifica-se clara tendência de normalização dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, com menor discrepância entre COVID+ e COVID-, valores mais próximos da normalidade e menor magnitude das alterações entre internados. Esse padrão reflete o contexto epidemiológico dos períodos mais recentes em que há maior imunidade populacional (vacinal e natural), aprimoramento das condutas clínicas e predominância de variantes com provável menor agressividade, fenômenos já documentados em estudos que comparam ondas associadas a variantes como Delta e Ômicron (Contreras et al., 2023; Kelly et al., 2025).

A razão neutrófilo/linfócito tem sido amplamente reconhecida como marcador inflamatório robusto na COVID-19 e associada tanto ao diagnóstico quanto ao prognóstico da infecção, conforme demonstrado por revisões sistemáticas recentes (Hiwa O. Abdullah et al., 2024; Kosidło et al., 2023; Snopkowska Lesniak et al., 2025). Os achados do presente estudo dialogam de forma consistente com a literatura contemporânea, mas também revelam nuances importantes relacionadas ao contexto epidemiológico brasileiro ao longo dos três anos avaliados.

A diferença significativa de NLR entre COVID+ e COVID- observada apenas no período 1 indica que, no início da pandemia, a infecção apresentava um padrão inflamatório

mais evidente e facilmente distinguível, caracterizado por neutrofilia associada a linfopenia — eixo fisiopatológico clássico da COVID-19 aguda grave. Estudos atuais revisando dados durante a pandemia confirmam esse comportamento, destacando o papel da linfopenia mediada por exaustão linfocitária, apoptose e sequestro em órgãos linfoides (Kahrizi et al., 2024; Shouman et al., 2024).

A ausência de diferença significativa nos períodos subsequentes, apesar de médias ainda maiores em COVID+, é compatível com o impacto da vacinação, da maior imunidade populacional e da circulação de variantes com menor patogenicidade, como relatado em estudos recentes conduzidos após a predominância da variante Ômicron (Contreras et al., 2023; Relan et al., 2023b) Assim, a capacidade discriminativa do NLR entre infectados e não infectados diminuiu ao longo do tempo.

Os achados referentes à hospitalização apresentam o padrão mais forte e coerente de todo o conjunto de análises. Em todos os períodos, o NLR foi substancialmente maior em pacientes hospitalizados, com diferenças amplas e altamente significativas.

Estudos recentes apontam exatamente esse comportamento: independentemente da variante circulante, níveis elevados de NLR permanecem entre os marcadores mais consistentes de gravidade e necessidade de internação (Jemaa et al., 2023; Sejópoles et al., 2023). Essa associação decorre do predomínio da resposta imune inata (neutrófila) e da supressão da imunidade adaptativa (linfocitária), resultando em inflamação sistêmica exacerbada. A manutenção desse padrão nas três fases da pandemia indica que, embora o perfil da doença tenha mudado, o NLR preservou valor prognóstico para gravidade clínica.

A variação significativa entre os períodos apenas no grupo não hospitalizado sugere que, nesses indivíduos, o impacto epidemiológico e imunológico das variantes influenciou mais a resposta inflamatória do que nos pacientes que evoluíram para quadros graves, reforçando a estabilidade desse marcador em cenários de maior gravidade.

Embora os pacientes que evoluíram a óbito tenham apresentado NLR mais alto em todos os períodos, a significância estatística ocorreu apenas no Período 2. Essa limitação é coerente com publicações recentes, que mostraram que o NLR é altamente sensível para prever hospitalização, mas apresenta desempenho moderado para prever

mortalidade, especialmente após 2022(Asperges et al., 2023; Colaneri et al., 2024). Ainda assim, a diferença significativa no total confirma que o NLR continua sendo útil para identificar risco aumentado de mortalidade, embora não de forma isolada.

Os resultados deste estudo confirmam os principais achados da literatura sobre marcadores hematológicos e bioquímicos associados à gravidade da COVID-19, especialmente neutrofilia, linfopenia, aumento do RDW e comprometimento renal, ao mesmo tempo em que demonstram que esses padrões variaram de acordo com o momento pandêmico. Essas observações ressaltam a importância de interpretar resultados laboratoriais à luz do período epidemiológico, da variante predominante e do panorama de imunidade da população.

Por fim, a heterogeneidade identificada entre períodos e subgrupos evidencia a complexidade imunometabólica da COVID-19 e reforça que nenhum conjunto isolado de marcadores hematológicos ou bioquímicos é suficiente para prever hospitalização ou mortalidade. Tais achados sustentam a necessidade de abordagens integradas, combinando múltiplos biomarcadores e avaliação clínica contínua, sobretudo em contextos de rápida evolução epidemiológica.

#### **6.4. Análise de correlação e de componentes principais.**

A utilização conjunta das matrizes de correlação e da Análise de Componentes Principais (PCA) permitiu compreender, de forma mais abrangente, a organização dos marcadores hematológicos e bioquímicos entre diferentes grupos clínicos avaliados. Essa abordagem multivariada evidenciou não apenas alterações pontuais, mas também o modo como os sistemas hematopoiético, inflamatório e metabólico se reorganizam diante da infecção, da progressão temporal da pandemia e da evolução clínica dos pacientes.

Quanto aos exames hematológicos, a análise de correlação demonstrou, de maneira consistente, forte interdependência entre os parâmetros da série vermelha — especialmente HEM, HB e HCT — com correlações positivas marcantes que refletem coerência fisiológica da eritropoese e do transporte de oxigênio (Morgan et al., 2024). As associações expressivas entre MCH e MCV e entre MCH e MCHC reforçam essa

integridade estrutural. O PCA corroborou tais achados ao posicionar HEM-HB-HCT e MCHC-MCH-MCV próximos em todas as análises, exceto na comparação temporal, em que o MCHC se distanciou do MCV e MCH no período 3.

Nas análises envolvendo COVID+ e COVID-, as elipses da série vermelha permaneceram coesas em ambos os grupos, demonstrando preservação estrutural dessa série independentemente da infecção (Morgan et al., 2024). Ademais, nos COVID+, ureia, creatinina e MPV aproximaram-se do RDW, sugerindo que esse índice passou a integrar não apenas anisocitose (Lippi et al., 2024), mas também processos sistêmicos de inflamação e disfunção orgânica (Andretta et al., 2025; Georgiadou et al., 2025).

A comparação entre os períodos pandêmicos confirmou a estabilidade estrutural da série vermelha, uma vez que as correlações HCT-HB-RBC se mantiveram preservadas nos três anos, indicando coerência fisiológica mesmo diante de mudanças relacionadas às variantes circulantes, à vacinação e às abordagens terapêuticas (Avraham et al., 2024; Dima et al., 2024). No entanto, o RDW apresentou comportamento distinto: entre os COVID+, sua associação negativa com HB e HCT sugeriu maior anisocitose e heterogeneidade eritrocitária, compatíveis com disfunção eritropoiética inflamatória (Georgiadou et al., 2025). A análise temporal confirmou essa tendência, evidenciando que, enquanto as correlações negativas entre RDW e MCV, MCH e MCHC desapareceram no período 3, a associação negativa com HB e HCT se intensificou.

No grupo de hospitalizados, o PCA evidenciou que HEM, HB e HCT se isolaram em quadrante distinto, sugerindo perda de integração da fisiologia eritrocitária com processos inflamatórios e metabólicos, possivelmente devido a hemodiluição, consumo eritrocitário ou envolvimento multissistêmico (Parham et al., 2025; Pazara et al., 2025). Já entre os óbitos, a série vermelha formou elipse de confiança mais compacta, indicando uma relação dentro da disfunção eritrocitária, mesmo não uniforme, como descrito em outros estudos (Parham et al., 2025; Zini & d'Onofrio, 2023).

Nos pacientes evoluindo a óbito, as correlações entre os parâmetros da série vermelha tornaram-se heterogêneas ou ausentes, indicando ruptura da coerência fisiológica e sugerindo disfunção eritropoiética acentuada em estágio terminal (Eltobgy et al., 2024).

Paradoxalmente, observou-se correlação moderada negativa do RDW nessa mesma condição, contrariamente ao relatado na literatura, que costuma apontar aumento de RDW e neutrófilos em inflamações sistêmicas graves (Andretta et al., 2025). Ainda assim, múltiplos estudos demonstram que RDW elevado está associado a pior prognóstico na COVID-19, refletindo estresse inflamatório intenso, disfunção eritropoiética e possível interferência da tempestade de citocinas sobre a medula óssea (Alomair et al., 2023; Alonso-Bernáldez et al., 2023). A PCA auxiliou a mitigar essa aparente discordância ao aproximar o RDW de marcadores bioquímicos nos casos mais graves, reforçando seu papel como modulador da disfunção multissistêmica.

Quanto às plaquetas e ao MPV, as correlações revelaram manutenção do padrão compensatório em que o MPV é inversamente correlacionado a PLT em todos os grupos (Ilknur Erdem et al., 2024). A correlação global mais fraca das plaquetas com outros parâmetros nos COVID+ indica possível instabilidade plaquetária e disfunção endotelial, potencialmente associadas a risco trombótico (Barrett et al., 2021; Luzak et al., 2025). Diferentemente de alguns relatos, não se observou ruptura marcante dessa relação nos óbitos, embora variações discretas na magnitude das correlações indiquem que o equilíbrio entre produção e consumo plaquetário pode ser influenciado pela gravidade (Sangging et al., 2024; Siniscalchi et al., 2025).

O PCA reforçou a heterogeneidade da série plaquetária, uma vez que plaquetas e MPV raramente se agruparam de forma consistente, aparecendo em quadrantes opostos na maioria das análises, exceto nos períodos 1 e 2 e no grupo óbito, em que se mantiveram em quadrantes distintos, porém não opostos. Entre os internados, as plaquetas tenderam a se aproximar das elipses de confiança bioquímica e das hematológicas, sugerindo que alterações de coagulação influenciam múltiplos sistemas em quadros graves (Obeagu & Obeagu, 2024), enquanto nos óbitos o MPV aproximou-se de marcadores bioquímicos e as plaquetas alinharam-se à série branca, evidenciando possível contribuição de disfunção coagulopática e endotelial para o desfecho fatal (Curtiaud et al., 2025; Maneta et al., 2023).

No âmbito da série branca, a correlação entre neutrófilos (NEU) e leucócitos totais (WBC) permaneceu positiva em todos os grupos, confirmando a coerência interna dos hemogramas. O PCA confirmou a proximidade entre NEU e WBC em todas as análises.

Ambos exibiram correlação negativa com EOS, BASO, MO e LYM, o que também foi observado no PCA, em que NEU e WBC se localizaram no quadrante oposto a essas células em todas as PCAs.

A forte correlação negativa entre NEU e LYM foi um achado consistente ao longo de todas as comparações — COVID+ vs COVID–, períodos pandêmicos, hospitalização e desfecho — refletindo neutrofilia associada à linfopenia, marcador clássico de resposta inflamatória aguda (Adamescu et al., 2025; J. Li et al., 2025). Nos COVID+, as interações entre os elementos da série branca se intensificaram, sugerindo ativação coordenada da imunidade inata e possível tempestade inflamatória (Batista et al., 2025; Gu et al., 2023); o PCA confirmou essa reorganização ao posicionar neutrófilos e leucócitos no quadrante superior direito, oposto a linfócitos, monócitos e basófilos, formando uma elipse mais achatada.

Na análise temporal, a correlação da série branca se mostrou mais intensa no período 2, em que circulava a variante Gamma e o número casos e óbitos no Brasil atingiram picos históricos (Pinho et al., 2023), não tendo grande significância com a série vermelha. No PCA, é possível observar que as associações entre neutrófilos e outras células sanguíneas tornaram-se menos intensas ao longo do tempo, sugerindo redução do estresse hematopoiético e menor desorganização celular em fases tardias (Briciu et al., 2025; D. Zhou et al., 2024), possivelmente devido à circulação de variantes menos agressivas e ao avanço da vacinação. Ao comparar hospitalizados e não hospitalizados, observou-se que, entre os não internados, os padrões de correlação foram mais discretos, exceto pela persistência da relação negativa NEU–LYM, que se manteve como marcador da resposta inflamatória. Isso indica que neutrofilia ou linfopenia isoladas não definem necessidade de hospitalização; o prognóstico depende do grau de desequilíbrio imunológico associado ao contexto clínico e à presença de disfunção orgânica (K. Lin et al., 2024; Song et al., 2024).

Nos internados, intensificaram-se as correlações negativas de NEU com BASO, MO e EOS, indicando supressão de sublinhagens e inflamação sistêmica pronunciada, típica de desregulação imunológica em casos graves (Belchamber et al., 2022). O PCA acrescentou que, nesse grupo, a série branca convergiu com marcadores bioquímicos (AST e ALT), sugerindo integração entre inflamação e dano tecidual. Em contrapartida, nos

óbitos, as correlações da série branca aumentaram ainda mais, reforçando ativação imune exacerbada e inflamação sistêmica (Peluso et al., 2024); no PCA, neutrófilos e WBC despontaram como potenciais marcadores críticos de mortalidade.

No âmbito bioquímico, ALT e AST apresentaram correlação positiva em todas as análises, assim como ureia e creatinina, achado confirmado pelo PCA, que demonstrou proximidade consistente hepática e renal entre esses exames. A ureia se destacou por aumentar sua associação com diversos marcadores no grupo COVID+, sugerindo estresse metabólico, inflamação sistêmica ou disfunção renal induzida pela infecção (Abdallah et al., 2024); o PCA confirmou essa integração ao posicionar a ureia mais próximas de outros exames do sistema inflamatório e metabólico.

Temporalmente, as correlações entre marcadores renais e índices hematimétricos enfraqueceram no período 3: a creatinina deixou de se correlacionar negativamente com a série vermelha, e as associações da ureia se atenuaram, indicando menor comprometimento renal sistêmico em fases tardias da pandemia (Bell et al., 2023; Dousdampanis et al., 2023), o PCA refletiu esse padrão ao mostrar elipses de confiança bioquímicas mais compacta em relação aos demais sistemas. Embora ureia e creatinina tenham permanecido no mesmo quadrante nos períodos 2 e 3, a distância entre elas aumentou, sugerindo menor integração funcional, ainda que com correlação significativa.

ALT e AST mantiveram correlação positiva em COVID- e COVID+, porém com menor intensidade entre os infectados, sugerindo maior variabilidade nos padrões de lesão hepatocelular decorrente de hipóxia, inflamação sistêmica, toxicidade medicamentosa e mecanismos extra-hepáticos (Lebbe et al., 2024; Liatsos, 2023; Nasir et al., 2024). O PCA mostrou maior dispersão dessas enzimas nos COVID-, reforçando a heterogeneidade nos mecanismos de injúria hepática. Nos óbitos, a correlação de ureia com HEM, HB e HCT perdeu significância, enquanto sua associação com AST e ALT aumentou, sugerindo integração entre disfunção renal e hepática (C. S. da Silva et al., 2024); o PCA confirmou essa tendência ao demonstrar maior conectividade entre os marcadores bioquímicos e maior variância explicada, caracterizando disfunção multiorgânica acentuada.

A idade, embora relevante para o prognóstico, não apresentou correlações significativas com os exames laboratoriais nem estabilidade em sua posição no PCA. Ainda

assim, mostrou correlações mais intensas no grupo alta do que no grupo óbito, sugerindo maior estabilidade fisiológica nesses indivíduos. Temporalmente, diversos parâmetros diminuíram a correlação com idade ao longo da pandemia, possivelmente em função do aumento da imunidade populacional e aperfeiçoamento do cuidado clínico.

De modo geral, os padrões de correlação ao longo dos três períodos demonstram transição progressiva: inicialmente marcada por inflamação sistêmica acentuada (período 1), seguida de resposta mais equilibrada (período 2), até cenário de maior estabilidade metabólica e clínica (período 3), compatível com impacto positivo da vacinação e circulação de variantes menos agressivas.

Por fim, a integração entre correlações e PCA evidenciou convergência na caracterização dos casos mais graves: internados e, sobretudo, óbitos apresentaram maior integração entre inflamação celular, alterações eritrocitárias — com destaque para o RDW — e disfunção renal e hepática. Entre os não internados e sobreviventes, predominaram perfis mais discretos e fisiologicamente coerentes. As aparentes discordâncias, como a correlação moderada negativa do RDW em algumas análises de óbito, foram esclarecidas pela PCA, que posicionou o RDW junto a marcadores bioquímicos, reforçando seu papel no contexto de disfunção multiorgânica. Assim, a integração entre matrizes de correlação e PCA não apenas confirma associações bivariadas relevantes, mas também revela módulos fisiopatológicos e sua evolução temporal, contribuindo para interpretação abrangente da complexidade hematológica e metabólica na COVID-19.

### **6.5. Análise discriminante**

A análise discriminante surgiu como a ferramenta mais informativa para identificar os determinantes biológicos da gravidade clínica. Para hospitalização, a análise indicou que linfócitos, ureia, idade, eosinófilos, ALT (TGP), glicose, monócitos, basófilos e hemoglobina constituem os principais marcadores para diferenciar indivíduos infectados com maior probabilidade de evoluir para complicações que demandem hospitalização, alcançando acurácia de 83,1%. A hospitalização na COVID-19 esteve associada a alterações combinadas imunes, hematológicas e metabólicas, consistentes com a natureza

multifatorial da gravidade da doença. Padrões direcionais para subtipos de leucócitos sustentam o papel da desregulação imune, incluindo linfopenia e eosinopenia, em cursos clínicos mais graves (Can et al., 2024; Jan et al., 2024; Pan et al., 2024). A contribuição da idade e de marcadores bioquímicos indica ainda envolvimento sistêmico, ressaltando o valor de abordagens multivariadas para avaliação do risco de hospitalização.

A contribuição negativa dos basófilos para a classificação “Não internado” e positiva para o grupo “Internado” sugere associação entre alterações dessa subpopulação celular e estados inflamatórios mais pronunciados, potencialmente relacionados à necessidade de cuidados hospitalares (Y. Lin et al., 2024). A idade e a hemoglobina também apresentaram relevância em ambos os grupos, embora ligeiramente maiores entre os indivíduos com melhor evolução, o que reforça a compreensão clínica de que pacientes mais jovens e com menor comprometimento hematológico tendem a apresentar prognóstico mais favorável (Kim et al., 2025; Patange et al., 2024).

Para mortalidade, o desempenho foi mais modesto (69,7%) ao utilizar RDW, MCH e glicose. Essa redução era esperada, uma vez que, enquanto a discriminação entre “Internado” e “Não internado” contrapõe indivíduos clinicamente estáveis aos graves, a classificação entre “Alta” e “Óbito” envolve a distinção entre pacientes graves e aqueles em condição ainda mais crítica, o que implica maior complexidade fisiopatológica.

Os padrões discriminantes observados entre pacientes hospitalizados sugerem que desfechos adversos na COVID-19 estão associados a alterações combinadas metabólicas e relacionadas aos eritrócitos. A associação direcional de níveis elevados de glicose com óbito é consistente com o papel da hiperglicemia de estresse e da desregulação metabólica em formas graves da doença (Rodina et al., 2025). O RDW apresentou forte associação direcional com mortalidade, reforçando sua relevância como indicador de inflamação sistêmica, eritropoiese prejudicada e estresse fisiológico em pacientes criticamente enfermos (Mompierre et al., 2024). A posição do RDW na PCA — aproximando-se de marcadores de função renal e hepática — complementa e reforça seu papel como integrador da disfunção multissistêmica, em vez de um índice hematológico isolado. Alterações no MCH sugerem ainda modificações nos índices de hemácias associadas a piores desfechos (Parham et al., 2025).

Em conjunto, esses achados informam tanto a prática clínica quanto a saúde pública ao identificar marcadores hematológicos e bioquímicos acessíveis de gravidade e prognóstico da doença. Esses resultados apoiam o desenvolvimento de ferramentas prognósticas simplificadas e de baixo custo, adequadas para diferentes contextos e sistemas de saúde com recursos limitados. Os padrões temporais observados ressaltam a necessidade de atualizar continuamente os modelos preditivos para considerar mudanças na imunidade populacional, variantes circulantes e dinâmicas de atenção à saúde. Tais *insights* podem refinar sistemas de alerta precoce, aprimorar a estratificação de risco e orientar caminhos clínicos adaptativos em futuras epidemias. Em última análise, integrar parâmetros laboratoriais rotineiramente disponíveis em estruturas preditivas pode melhorar a tomada de decisão clínica, otimizar a alocação de recursos e ampliar os resultados dos pacientes na COVID-19 e em outras doenças infecciosas emergentes.

## **7. LIMITAÇÕES**

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados deste estudo. O delineamento observacional retrospectivo implica dependência da qualidade e completude dos registros clínicos e laboratoriais disponíveis nos sistemas informatizados, além de impossibilitar o controle direto de variáveis potencialmente confundidoras, como comorbidades específicas, esquemas terapêuticos empregados, status vacinal detalhado e a trajetória clínica dos pacientes fora da rede pública de saúde. Ademais, embora a amostra total tenha sido numerosa, parte dos indivíduos não apresentou resultados completos para todos os exames bioquímicos e hematológicos de interesse, resultando em perda amostral na etapa analítica. Essa limitação reflete, em parte, o contexto de sobrecarga do sistema de saúde durante a pandemia, no qual até mesmo exames laboratoriais de baixo custo não estavam disponíveis de forma contínua, principalmente devido à escassez de insumos e reagentes necessários para sua realização, o que pode ter introduzido viés de seleção.

Os três períodos analisados refletem contextos epidemiológicos distintos, marcados por diferenças na circulação de variantes do SARS-CoV-2, cobertura vacinal, estratégias terapêuticas e capacidade assistencial. Embora a estratificação temporal tenha sido adotada, não foi possível controlar isoladamente o impacto de cada um desses fatores.

Além disso, os parâmetros laboratoriais utilizados são, em sua maioria, inespecíficos, o que exige cautela interpretativa, uma vez que alterações nesses marcadores podem refletir condições clínicas concomitantes não diretamente relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Por fim, os resultados obtidos refletem o contexto dos hospitais públicos do Distrito Federal atendidos pelo Sistema Único de Saúde, o que pode limitar a extrapolação dos achados para outras populações ou cenários assistenciais.

## **8. CONCLUSÃO**

Os resultados demonstraram que os perfis laboratoriais variaram ao longo dos três anos da pandemia, refletindo mudanças epidemiológicas, avanço da vacinação e substituição de variantes. Houve maior proporção de casos positivos no primeiro ano, seguida de declínio nos anos seguintes. Os parâmetros da série vermelha permaneceram estáveis entre COVID+ e COVID- e não apresentaram alterações clinicamente relevantes entre os períodos. Em contraste, a série branca exibiu o padrão inflamatório típico da COVID-19 nos anos iniciais — neutrofilia, leucocitose, linfopenia e eosinopenia — com atenuação dessas alterações no terceiro período, acompanhando a redução da gravidade clínica. Marcadores bioquímicos, como ureia, creatinina, AST e ALT, estiveram mais alterados nos pacientes graves no início da pandemia, sugerindo disfunção multissistêmica mais acentuada nesse período.

A análise indicou que nenhum exame isolado ou em conjunto foi capaz de prever de forma robusta o diagnóstico da COVID-19. Contudo, a combinação de exames de rotina mostrou utilidade clínica, especialmente parâmetros da série branca e marcadores de função renal, que contribuíram para distinguir o prognóstico de pacientes COVID+ ao longo dos anos.

Os achados evidenciaram que marcadores da série branca — como neutrófilos, linfócitos e eosinófilos — e exames bioquímicos relacionados à função renal foram os mais sensíveis para indicar gravidade. Parâmetros como linfopenia, eosinopenia e neutrofilia se associaram à ativação inflamatória intensa, enquanto alterações em ureia e creatinina refletiram disfunção orgânica.

As funções discriminantes apresentaram desempenho significativo para prever hospitalização, alcançando acurácia de 83,1% com base em linfócitos, ureia, idade, eosinófilos, ALT, glicose, monócitos, basófilos e hemoglobina. Para óbito, o desempenho foi moderado, com acurácia de 69,7% ao utilizar RDW, MCH e glicose, refletindo a complexidade da fisiopatologia da COVID-19. A integração das matrizes de correlação e do PCA confirmou padrões laboratoriais associados à gravidade, reforçando a utilidade de abordagens multivariadas para aprimorar a interpretação dos exames.

## 9. REFERÊNCIAS

- Abdallah, A. M., Doudin, A., Sulaiman, T. O., Jamil, O., Arif, R., Sada, F. Al, Yassine, H. M., Elrayess, M. A., Elzouki, A. N., Emara, M. M., Thillaiappan, N. B., & Cyprian, F. S. (2024). Metabolic predictors of COVID-19 mortality and severity: a survival analysis. *Frontiers in Immunology*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1353903>
- Aboul-Fotouh, S., Mahmoud, A. N., Elnahas, E. M., Habib, M. Z., & Abdelraouf, S. M. (2023). What are the current anti-COVID-19 drugs? From traditional to smart molecular mechanisms. In *Virology Journal* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02210-z>
- Adamescu, A. I., Tilişcan, C., Stratan, L. M., Mihai, N., Ganea, O. A., Ciobanu, S., Marinescu, A. G., Aramă, V., & Aramă, Ştefan S. (2025). Decoding Inflammation: The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Critical Outcomes in COVID-19 Patients. *Medicina (Lithuania)*, *61*(4). <https://doi.org/10.3390/medicina61040634>
- Akin, L., & Gözel, M. G. (2020). Understanding dynamics of pandemics. In *Turkish Journal of Medical Sciences* (Vol. 50, Issue SI-1, pp. 515–519). Turkiye Klinikleri. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-133>
- Alirezai, T., Baratnia, M., Bozorgmehr, R., Keshmiri, Y., Ebrahimpour, F., Arefnia, M., & Ghodsirad, M. (2024). Novelty in Biomedicine NBM Dynamic Changes in Parameters of Complete Blood Count Predict Disease Severity and Prognosis in Patients with COVID-19; A Prospective Study. *Novelty in Biomedicine*, *2025*, 10–16. <https://doi.org/10.22037/nbm.v13i1.45941>
- Alizad, G., Ayatollahi, A. A., Shariati Samani, A., Samadzadeh, S., Aghcheli, B., Rajabi, A., Nakstad, B., & Tahamtan, A. (2023). Hematological and Biochemical Laboratory Parameters in COVID-19 Patients: A Retrospective Modeling Study of Severity and Mortality Predictors. *BioMed Research International*, *2023*. <https://doi.org/10.1155/2023/7753631>
- Alkhalifa, H., Alsalman, Z., Alfaraj, A., Algaraash, M., & Alsalman, M. (2023). Thrombocytopenia and clinical outcomes among patients with COVID-19 disease: A cohort study. *Health Science Reports*, *6*(2). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1111>
- Alomair, B. M., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Al-Buhadily, A. K., Alexiou, A., Papadakis, M., Alshammari, M. A., Saad, H. M., & Batiha, G. E. S. (2023). Mixed storm in SARS-CoV-2 infection: A narrative review and new term in the COVID-19 era. In *Immunity, Inflammation and Disease* (Vol. 11, Issue 4). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/iid3.838>

Alonso-Bernáldez, M., Cuevas-Sierra, A., Micó, V., Higuera-Gómez, A., Ramos-Lopez, O., Daimiel, L., Dávalos, A., Martínez-Urbistondo, M., Moreno-Torres, V., Ramirez de Molina, A., Vargas, J. A., & Martinez, J. A. (2023). An Interplay between Oxidative Stress (Lactate Dehydrogenase) and Inflammation (Anisocytosis) Mediates COVID-19 Severity Defined by Routine Clinical Markers. *Antioxidants*, *12*(2). <https://doi.org/10.3390/antiox12020234>

Alves, M. C. S., da Silva, R. C. C., de Leitão-Júnior, S. S. P., & de Balbino, V. Q. (2025). Therapeutic Approaches for COVID-19: A Review of Antiviral Treatments, Immunotherapies, and Emerging Interventions. In *Advances in Therapy* (Vol. 42, Issue 7, pp. 3045–3058). Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03218-3>

Alzahrani, M. A., Altalhiyyah, K. S., Albariqi, M. M., Alkhayri, M. A., Alshahrani, S. A., Alnasser, S. S., Alshehri, N. M., Alqahtani, S. H., & Alqahtani, S. H. (2025). Prevalence of gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19: A questionnaire-based study in the Aseer region. *SAGE Open Medicine*, *13*. <https://doi.org/10.1177/20503121251314067>

Amoroso, D., Bongo, S., Copponi, A., Rossi, V., Di Giorgio, R., Bernardini, S., Ippoliti, L., & Morello, M. (2025). A Review of the Hematological Picture of Severe COVID-19 Infection. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.78797>

Andre, M., Lau, L. S., Pokharel, M. D., Ramelow, J., Owens, F., Souchak, J., Akkaoui, J., Ales, E., Brown, H., Shil, R., Nazaire, V., Manevski, M., Paul, N. P., Esteban-Lopez, M., Ceyhan, Y., & El-Hage, N. (2023). From Alpha to Omicron: How Different Variants of Concern of the SARS-Coronavirus-2 Impacted the World. In *Biology* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biology12091267>

Andretta, M. E., Frizzo, M. N., Goettens-Fiorin, P. B., Heck, T. G., Sulzbacher, L. M., Sulzbacher, M. M., Ludwig, M. S., Favero, G., Rezzani, R., & de Oliveira, V. A. (2025). Prognostic Value of Erythrogram Indicators and C-Reactive Protein Levels in Predicting Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(9). <https://doi.org/10.3390/ijms26094135>

Asperges, E., Albi, G., Zuccaro, V., Sambo, M., Pieri, T. C., Calia, M., Colaneri, M., Maiocchi, L., Melazzini, F., Lasagna, A., Peri, A., Mojoli, F., Sacchi, P., & Bruno, R. (2023). Dynamic NLR and PLR in Predicting COVID-19 Severity: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*, *12*(6), 1625–1640. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00813-1>

Avraham, D., Herman, A., Shaham, G., Shklyar, A., Sulim, E., & Oulianski, M. (2024). Lab results of COVID-19 patients: Omicron vs delta variants . *World Journal of Virology*, 13(2). <https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i2.90761>

Azeem, M., Cancemi, P., Mukhtar, F., Marino, S., Peri, E., Di Prima, G., & De Caro, V. (2025). Efficacy and limitations of SARS-CoV-2 vaccines - A systematic review. In *Life Sciences* (Vol. 371). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123610>

Barh, D., Tiwari, S., Rodrigues Gomes, L. G., Ramalho Pinto, C. H., Andrade, B. S., Ahmad, S., Aljabali, A. A. A., Alzahrani, K. J., Banjer, H. J., Hassan, S. S., Redwan, E. M., Raza, K., Góes-Neto, A., Sabino-Silva, R., Lundstrom, K., Uversky, V. N., Azevedo, V., & Tambuwala, M. M. (2023). SARS-CoV-2 Variants Show a Gradual Declining Pathogenicity and Pro-Inflammatory Cytokine Stimulation, an Increasing Antigenic and Anti-Inflammatory Cytokine Induction, and Rising Structural Protein Instability: A Minimal Number Genome-Based Approach. *Inflammation*, 46(1), 297–312. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01734-w>

Barrett, T. J., Cornwell, M., Myndzar, K., Rolling, C. C., Xia, Y., Drenkova, K., Biebuyck, A., Fields, A. T., Tawil, M., Luttrell-Williams, E., Yuriditsky, E., Smith, G., Cotzia, P., Neal, M. D., Kornblith, L. Z., Pittaluga, S., Rapkiewicz, A. V, Burgess, H. M., Mohr, I., ... Berger, J. S. (2021). Platelets amplify endotheliopathy in COVID-19. In *Sci. Adv* (Vol. 7).

Batista, J. C., DeAntonio, R., & López-Vergès, S. (2025). Dynamics of Innate Immunity in SARS-CoV-2 Infections: Exploring the Impact of Natural Killer Cells, Inflammatory Responses, Viral Evasion Strategies, and Severity. In *Cells* (Vol. 14, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cells14110763>

Bayati, M., Noroozi, R., Ghanbari-Jahromi, M., & Jalali, F. S. (2022). Inequality in the distribution of COVID-19 vaccine: a systematic review. In *International Journal for Equity in Health* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01729-x>

Bayramoğlu, B. (2024). The Importance of Eosinophils in the Course of Diseases: Eosinopenia, COVID-19 and Mortality. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*, 466–471. <https://doi.org/10.14744/hnhj.2024.25993>

Beesley, L. J., Moran, K. R., Wagh, K., Castro, L. A., Theiler, J., Yoon, H., Fischer, W., Hengartner, N. W., Korber, B., & Del Valle, S. Y. (2023). SARS-CoV-2 variant transition dynamics are associated with vaccination rates, number of co-circulating variants, and convalescent immunity. *EBioMedicine*, 91. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104534>

- Belchamber, K. B. R., Thein, O. S., Hazeldine, J., Grudzinska, F. S., Faniyi, A. A., Hughes, M. J., Jasper, A. E., Yip, K. P., Crowley, L. E., Lugg, S. T., Sapey, E., Parekh, D., Thickett, D. R., & Scott, A. (2022). Dysregulated Neutrophil Phenotype and Function in Hospitalised Non-ICU COVID-19 Pneumonia. *Cells*, *11*(18). <https://doi.org/10.3390/cells11182901>
- Bell, S., Perkins, G. B., Anandh, U., & Coates, P. T. (2023). COVID and the Kidney: An Update. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 43, Issue 5). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151471>
- Ben, S., Gao, F., Xu, Z., Zhang, R., Zhang, X., Wang, N., Zhang, M., & Hou, L. (2024). The role of hematological parameters in asymptomatic and non-severe cases of Omicron variant infection. *Virology Journal*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02414-x>
- Berche, P. (2022). The Spanish flu. In *Presse Medicale* (Vol. 51, Issue 3). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104127>
- Bergen, N., Kirkby, K., Fuertes, C. V., Schlottheuber, A., Menning, L., Mac Feely, S., O'Brien, K., & Hosseinpoor, A. R. (2023). Global state of education-related inequality in COVID-19 vaccine coverage, structural barriers, vaccine hesitancy, and vaccine refusal: findings from the Global COVID-19 Trends and Impact Survey. *The Lancet Global Health*, *11*(2), e207–e217. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00520-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00520-4)
- Berra, T. Z., Alves, Y. M., Popolin, M. A. P., da Costa, F. B. P., Tavares, R. B. V., Tártaro, A. F., Moura, H. S. D., Ferezin, L. P., de Campos, M. C. T., Ribeiro, N. M., Teibo, T. K. A., Rosa, R. J., & Arcêncio, R. A. (2024). The COVID-19 pandemic in Brazil: space-time approach of cases, deaths, and vaccination coverage (February 2020 – April 2024). *BMC Infectious Diseases*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09598-1>
- Bhardwaj, P., Mishra, S. K., Behera, S. P., Zaman, K., Kant, R., & Singh, R. (2023). GENOMIC EVOLUTION OF THE SARS-COV-2 VARIANTS OF CONCERN: COVID-19 PANDEMIC WAVES IN INDIA. In *EXCLI Journal* (Vol. 22, pp. 451–465). Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. <https://doi.org/10.17179/excli2023-6098>
- Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Baden, L. R., Cheng, V. C. C., Edwards, K. M., Gallagher, J. C., Gandhi, R. T., Muller, W. J., Nakamura, M. M., O'Horo, J. C., Shafer, R. W., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2024). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With COVID-19 (September 2022). In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 78, Issue 7, pp. e250–e349). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac724>

Briciu, V., Leucuta, D. C., Muntean, M., Radulescu, A., Cismaru, C., Topan, A., Herbel, L., Horvat, M., Flonta, M., Calin, M., Dobrota, R., & Lupse, M. (2025). Differences in the inflammatory response and outcome among hospitalized patients during different waves of the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Immunology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1545181>

Buttia, C., Llanaj, E., Raeisi-Dehkordi, H., Kastrati, L., Amiri, M., Meçani, R., Taneri, P. E., Ochoa, S. A. G., Raguindin, P. F., Wehrli, F., Khatami, F., Espínola, O. P., Rojas, L. Z., de Mortanges, A. P., Macharia-Nimietz, E. F., Alijla, F., Minder, B., Leichtle, A. B., Lüthi, N., ... Muka, T. (2023). Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. In *European Journal of Epidemiology* (Vol. 38, Issue 4, pp. 355–372). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-00973-x>

Campos, M. F., Constant, L. E. C., Teixeira, D. E., Silva-Aguiar, R. P., Rocco, P. R. M., Mohana-Borges, R., Leitão, G. G., Caruso-Neves, C., Leitão, S. G., & Allonso, D. (2024). SARS-CoV-2 spike protein increases angiotensin converting enzyme-2 expression and promotes an increase in glucose uptake in endothelial cells. *Acta Virologica*, 68. <https://doi.org/10.3389/av.2024.12136>

Can, S., Karahan, M. Z., Doblán, A., Kaya, S., & Araç, E. (2024). *THE EFFECT OF EOSINOPHIL AND BASOPHIL COUNTS ON MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION*. <https://doi.org/10.22541/au.170666940.07873532/v1>

Chakraborty, C., Lo, Y. H., Bhattacharya, M., Das, A., & Wen, Z. H. (2025). Looking beyond the origin of SARS-CoV-2: Significant strategic aspects during the five-year journey of COVID-19 vaccine development. In *Molecular Therapy Nucleic Acids* (Vol. 36, Issue 2). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102527>

Chen, L., & Meng, Q. H. (2025). Advancing Laboratory Diagnostics for Future Pandemics: Challenges and Innovations. In *Pathogens* (Vol. 14, Issue 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pathogens14111135>

Chen, S. Y., Lin, C. Y., Chi, H., Weng, S. L., Li, S. T., Tai, Y. L., Huang, Y. N., Huang, H., Lin, C. H., & Chiu, N. C. (2023). The Effectiveness of Bivalent COVID-19 Vaccination: A Preliminary Report. In *Life* (Vol. 13, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/life13102094>

Chen, X., Zhu, X., Zhuo, H., Lin, J., & Lin, X. (2023). Basophils absence predicts poor prognosis and indicates immunosuppression of patients in intensive care units. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45865-y>

Chenchula, S., Vidyasagar, K., Pathan, S., Sharma, S., Chavan, M. R., Bhagavathula, A. S., Padmavathi, R., Manjula, M., Chhabra, M., Gupta, R., Amerneni, K. C., Ghanta, M. K., & Mudda, S. (2023). Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Scientific Reports*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33314-9>

Cheng, M. Q., Li, R., Weng, Z. Y., & Song, G. (2023). Relative effectiveness of bivalent COVID-19 vaccine: a systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 10). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1322396>

Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. In *Kidney International* (Vol. 97, Issue 5, pp. 829–838). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

Chong, Y. P., Choy, K. W., Doerig, C., & Lim, C. X. (2023). SARS-CoV-2 Testing Strategies in the Diagnosis and Management of COVID-19 Patients in Low-Income Countries: A Scoping Review. In *Molecular Diagnosis and Therapy* (Vol. 27, Issue 3, pp. 303–320). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00637-8>

Chung, Y. S., Lam, C. Y., Tan, P. H., Tsang, H. F., & Wong, S. C. C. (2024). Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 15). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25158155>

Colaneri, M., Genovese, C., Fassio, F., Canuti, M., Giacomelli, A., Ridolfo, A. L., Asperges, E., Albi, G., Bruno, R., Antinori, S., Muscatello, A., Mariani, B., Canetta, C., Blasi, F., Bandera, A., & Gori, A. (2024). Prognostic Significance of NLR and PLR in COVID-19: A Multi-Cohort Validation Study. *Infectious Diseases and Therapy*, *13*(5), 1147–1157. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00967-6>

Contreras, S., Iftekhar, E. N., & Priesemann, V. (2023). From emergency response to long-term management: the many faces of the endemic state of COVID-19. In *The Lancet Regional Health - Europe* (Vol. 30). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100664>

Curtiaud, A., Iba, T., Angles-Cano, E., Meziani, F., & Helms, J. (2025). Biomarkers of sepsis-induced coagulopathy: diagnostic insights and potential therapeutic implications. In *Annals of Intensive Care* (Vol. 15, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s13613-025-01434-2>

Das, S., & Dunbar, S. (2022). The COVID-19 Pandemic – A Diagnostic Industry Perspective. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.862440>

Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 133–146). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

Dawood, F. S., Iuliano, A. D., Reed, C., Meltzer, M. I., Shay, D. K., Cheng, P. Y., Bandaranayake, D., Breiman, R. F., Brooks, W. A., Buchy, P., Feikin, D. R., Fowler, K. B., Gordon, A., Hien, N. T., Horby, P., Huang, Q. S., Katz, M. A., Krishnan, A., Lal, R., ... Widdowson, M. A. (2012). Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(9), 687–695. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4)

de Souza, C. D. F., de Paiva, J. P. S., Leal, T. C., da Silva, L. F., & Santos, L. G. (2020). Spatiotemporal evolution of case fatality rates of COVID-19 in Brazil, 2020. In *Jornal Brasileiro de Pneumologia* (Vol. 46, Issue 4, pp. 1–3). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200208>

Debone, M. C., Nawa, R. K., Rocha, D. L. da, Oliveira, M. P. de, Rodrigues, R. A. P., & Kusumota, L. (2025). Elderly patients in crisis: unveiling outcomes and management approaches in severe COVID-19 cases - a retrospective analysis from Brazil. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 23, eAO1428. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2025AO1428](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2025AO1428)

Departamento de Monitoramento e Avaliação de (DEMAS) da Secretaria de Informação e Saúde Digital (SEIDIGI). (2025). *Ministério da Saúde - COVID-19 NO BRASIL. COVID-19 NO BRASIL.* [https://infoms.saude.gov.br/extensions/COVID-19\\_html/COVID-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/COVID-19_html/COVID-19_html.html)

Dias, R. A. (2024). Towards a Comprehensive Definition of Pandemics and Strategies for Prevention: A Historical Review and Future Perspectives. In *Microorganisms* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091802>

Dima, F., Salvagno, G. L., & Lippi, G. (2024). Effects of recombinant SARS-CoV-2 spike protein variants on red blood cells parameters and red blood cell distribution width. In *Biomedical Journal* (Vol. 47, Issue 6). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2024.100787>

- Djorwé, S., Bousfiha, A., Nzoyikorera, N., Nkurunziza, V., Mouss, K. A., Kawthar, B., & Malki, A. (2023). Epidemiology, clinical characteristics and risk factors of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Casablanca. *Access Microbiology*, 5(4). <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000400>
- Domingo, E., & Perales, C. (2019). Viral quasispecies. *PLoS Genetics*, 15(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008271>
- Doniec, K., Schooley, J., Kuhn, M., & Dowd, J. B. (2025). *Sex Differences in Excess Mortality During the COVID-19 Pandemic*. <https://doi.org/10.1101/2025.07.15.25331003>
- Dousdampanis, P., Mouzaki, A., Trigka, K., Stefanidis, I., Galanopoulos, K. E., Siavelis, I. S., Stathopoulou, D., & Assimakopoulos, S. F. (2023). Kidney Issues Associated with COVID-19 Disease. *Encyclopedia*, 3(3), 1085–1104. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3030079>
- Du, J., Lang, H. M., Ma, Y., Chen, A. W., Qin, Y. Y., Zhang, X. P., & Huang, C. Q. (2024). Global trends in COVID-19 incidence and case fatality rates (2019–2023): a retrospective analysis. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1355097>
- Dutta, D., Naiyer, S., Mansuri, S., Soni, N., Singh, V., Bhat, K. H., Singh, N., Arora, G., & Mansuri, M. S. (2022). COVID-19 Diagnosis: A Comprehensive Review of the RT-qPCR Method for Detection of SARS-CoV-2. In *Diagnostics* (Vol. 12, Issue 6). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061503>
- El-Daly, M. M. (2024). Advances and Challenges in SARS-CoV-2 Detection: A Review of Molecular and Serological Technologies. In *Diagnostics* (Vol. 14, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14050519>
- Eltobgy, M., Johns, F., Farkas, D., Leuenberger, L., Cohen, S. P., Ho, K., Karow, S., Swoope, G., Pannu, S., Horowitz, J. C., Mallampalli, R. K., Englert, J. A., & Bednash, J. S. (2024). Longitudinal transcriptomic analysis reveals persistent enrichment of iron homeostasis and erythrocyte function pathways in severe COVID-19 ARDS. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1397629>
- Fam, B. S. de O., Cadore, N. A., Sbruzzi, R., Feira, M. F., Giudicelli, G. C., de Almeida, L. G. P., Gerber, A. L., Guimarães, A. P. de C., Vasconcelos, A. T. R., Pereira, A. C., Pereira, L. V., Hünemeier, T., Camey, S. A., & Vianna, F. S. L. (2024). SARS-CoV-2

strains and clinical profiles of COVID-19 patients in a Southern Brazil hospital. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1444620>

Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., da Candido, D. S., Mishra, S., E Crispim, M. A., S Sales, F. C., Hawryluk, I., McCrone, J. T., G Hulswit, R. J., M Franco, L. A., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., M Silva, C. A., Manuli, E. R., ... Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. In *Mélodie Monod* (Vol. 25). <http://pangolin.cog-uk.io>

Fauci, A. S., & Folkers, G. K. (2023). Pandemic Preparedness and Response: Lessons From COVID-19. In *Journal of Infectious Diseases* (Vol. 228, Issue 4, pp. 422–425). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad095>

Fins, J. J. (2020). Pandemics, Protocols, and the Plague of Athens: Insights from Thucydides. In *Hastings Center Report* (Vol. 50, Issue 3, pp. 50–53). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/hast.1132>

Fogaça, M. B. T., Saavedra, D. P., Lopes-Luz, L., Ribeiro, B. M., da Silva Pinto, L., Nagata, T., Conceição, F. R., Stefani, M. M. de A., & Buhner-Sékula, S. (2024). Development and evaluation of a Lateral flow immunoassay (LFIA) prototype for the detection of IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Heliyon*, 10(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29938>

Gammeri, L., Sanfilippo, S., Alessandrello, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2024). Mast Cells and Basophils in Major Viral Diseases: What Are the Correlations with SARS-CoV-2, Influenza A Viruses, HIV, and Dengue? In *Cells* (Vol. 13, Issue 24). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cells13242044>

Garcia Vidal, C., González, J., Lumbreras, C., Salavert, M., Castro, A., Rubio-Rodríguez, D., & Rubio-Terrés, C. (2025). Effectiveness of pharmacological treatments for COVID-19 due to SARS-CoV-2: a systematic literature review. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 16). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1469681>

Genova, S., Pencheva, M., Burnusuzov, H., Bozhkova, M., Kulinski, G., Kostyaneva, S., Tilkiyan, E., & Abadjieva, T. (2025). High Free IgE and Mast Cell Activation in Long COVID: Mechanisms of Persistent Immune Dysregulation. *Life*, 15(10). <https://doi.org/10.3390/life15101538>

Georgiadou, D., Xanthos, T., Komninaka, V., Xatzikiriakou, R., Baka, S., Pouliakis, A., Spyridaki, A., Theodoridis, D., Papapanagiotou, A., Karida, A., Paliatsiou, S., Volaki,

- P., Barmparousi, D., Sakagianni, A., Tsagarakis, N. J., Alexandridou, M., Palla, E., Kanakaris, C., & Iacovidou, N. M. (2025). Red Cell Distribution Width (RDW), Platelets and Platelet Index MPV/PLT Ratio as Specific Time Point Predictive Variables of Survival Outcomes in COVID-19 Hospitalized Patients. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(15). <https://doi.org/10.3390/jcm14155381>
- Giovanetti, M., Angeletti, S., Benvenuto, D., & Ciccozzi, M. (2020). A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: A preliminary overview. *Journal of Medical Virology*, *92*(9), 1634–1636. <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Glatter, K. A., & Finkelman, P. (2021). History of the Plague: An Ancient Pandemic for the Age of COVID-19. In *American Journal of Medicine* (Vol. 134, Issue 2, pp. 176–181). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.08.019>
- Golchin Vafa, R., Heydarzadeh, R., Rahmani, M., Tavan, A., Khoshnoud Mansorkhani, S., Zamiri, B., Amiri, F., Azadian, A., Khademolhosseini, A., Montaseri, M., Hosseini, N., Hosseini, S. A., & Kojuri, J. (2023). The long-term effects of the COVID-19 infection on cardiac symptoms. *BMC Cardiovascular Disorders*, *23*(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03322-8>
- Gottlieb, M., Wang, R. C., Yu, H., Spatz, E. S., Montoy, J. C. C., Rodriguez, R. M., Chang, A. M., Elmore, J. G., Hannikainen, P. A., Hill, M., Huebinger, R. M., Idris, A. H., Lin, Z., Koo, K., McDonald, S., O’Laughlin, K. N., Plumb, I. D., Santangelo, M., Saydah, S., ... Weinstein, R. A. (2023). Severe Fatigue and Persistent Symptoms at 3 Months Following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections during the Pre-Delta, Delta, and Omicron Time Periods: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, *76*(11), 1930–1941. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad045>
- Griggs, E. P., Mitchell, P. K., Lazariu, V., Gaglani, M., McEvoy, C., Klein, N. P., Valvi, N. R., Irving, S. A., Kojima, N., Stenehjem, E., Crane, B., Rao, S., Grannis, S. J., Embi, P. J., Kharbanda, A. B., Ong, T. C., Natarajan, K., Dascomb, K., Naleway, A. L., ... Tenforde, M. W. (2024). Clinical Epidemiology and Risk Factors for Critical Outcomes Among Vaccinated and Unvaccinated Adults Hospitalized With COVID-19—VISION Network, 10 States, June 2021–March 2023. *Clinical Infectious Diseases*, *78*(2), 338–348. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad505>
- Grundeis, F., Ansems, K., Dahms, K., Thieme, V., Metzendorf, M. I., Skoetz, N., Benstoem, C., Mikolajewska, A., Griesel, M., Fichtner, F., & Stegemann, M. (2023). Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2023*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962.pub2>

Gu, J., Liu, Q., Zhang, J., & Xu, S. (2023). COVID-19 and trained immunity: the inflammatory burden of long covid. *Frontiers in Immunology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1294959>

Hakobyan, S., Hakobyan, L., Abroyan, L., Avetisyan, A., Avagyan, H., Bayramyan, N., Niazyan, L., Davidyants, M., Sargsyan, K., Ghalechyan, T., Semerjyan, A., Karalova, E., & Karalyan, Z. (2025). Pathology of Red Blood Cells in Patients with SARS-CoV-2. *Biomedicines*, *13*(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13010191>

Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 58, Issue 7, pp. 1021–1028). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>

Hiwa O. Abdullah, Sadraldin A. Braim, Maria A. Rasool, Dashne M. Abdalla, Dyari Q. Hamad, Daban K. Ahmad, Ayman M. Mustafa, Fakher Abdullah, Yousif M. Mahmood, Dilan S. Hiwa, Sasan M. Ahmed, Karokh K. Mohammed, Berun A. Abdalla, Shvan H. Mohammed, & Fahmi H. kakamad. (2024). Role of Inflammatory Markers in Severity, ICU Admission, and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of 79,934 Patients. *Barw Medical Journal*. <https://doi.org/10.58742/bmj.v2i2.96>

Hu, X., Tan, J., Luan, R., Ding, D., Yue, M., Yang, J., & Xue, Q. (2025). Eosinopenia predicts poor outcomes in patients with lung cancer with the omicron variant of COVID-19. *Frontiers in Medicine*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1583843>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

*Ilknur Erdem*, Ardic, E., Yildirim, I., Kavak, C., Mutlu, L. C., Erdal, B., Ozkan, G., & COVID-19 Study Group. (2023). Is mean platelet volume a predictive marker for the development of thrombosis in patients with COVID-19 infection? *Kurume Medical Journal*, *70*(1–2), 61–66. Kurume University School of Medicine. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.MS69501>

Inbanathan, F. Y., Wijesinghe, P. R., Naidoo, D., Buddha, N., Salvador, E. C., Le, K. K., Dhawan, S., & Blacksell, S. D. (2024). Assessment of public health laboratory preparedness and response in WHO South-East Asia region during the COVID-19 pandemic: lessons learned and future directions. In *The Lancet Regional Health - Southeast Asia* (Vol. 31). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2024.100496>

Jafari Abarghan, Y., Heiat, M., Jahangiri, A., Hossein Peypar, M., Abdorrashidi, M., Tohidinia, A., Salesi, M., Tajik, S., Farzaneh Dehkordi, F., & Sedighian, H. (2024). Investigating the impact of Tocilizumab, Sarilumab, and Anakinra on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In *IJC Heart and Vasculature* (Vol. 54). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101483>

Jan, M. I., Anwar Khan, R., Khan, N., Iftikhar, S. M., Ali, S., Khan, M. I., Gul, S., Nishan, U., Ali, T., Ullah, R., & Bari, A. (2024). Modulation in serum and hematological parameters as a prognostic indicator of COVID-19 infection in hypertension, diabetes mellitus, and different cardiovascular diseases. *Frontiers in Chemistry*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1361082>

Jemaa, A. Ben, Oueslati, R., Guissouma, J., Ghadhoun, H., Ali, H. Ben, Allouche, H., Trabelsi, I., Samet, M., & Brahmi, H. (2023). Differences in leucocytes and inflammation-based indices among critically ill patients owing to SARS-CoV-2 variants during several successive waves of COVID-19 pandemic. *International Immunopharmacology*, *124*. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110836>

Jester, B. J., Uyeki, T. M., & Jernigan, D. B. (2020). Fifty years of influenza A(H3N2) following the pandemic of 1968. *American Journal of Public Health*, *110*(5), 669–676. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305557>

Jin, Q., Yu, S., & Qu, J. (2025). Epidemiological characteristics of respiratory tract infections during and after the pandemic of COVID-19 from 2021 - 2023 in Shenzhen, southern China. *BMC Public Health*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22884-0>

Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., ... Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). In *Military Medical Research* (Vol. 7, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

Kahrizi, M. S., Nasiri, K., Ebrahimzadeh, F., Yaseri, A. F., Ghodrati-zadeh, S., Gholamrezaei, M., Rahat Dahmardeh, A., Adili, A., Amjidifar, R., Hemmatzadeh, M., Arabi, M., Maghsoudi, M. R., & Mohammadi, H. (2024). Lymphopenia associated with survivin and its downstream pathway in COVID-19 serving as a potential route in COVID-19 pathogenesis. *Advances in Medical Sciences*, *69*(1), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2024.03.006>

Kelly, J. D., Hoggatt, K. J., Lo, N. C., Leonard, S., Boscardin, W. J., Kim, H. S., Lum, E. N., Austin, C. C., Byers, A. L., Tien, P. C., Austin, P. C., Bravata, D. M., & Keyhani,

S. (2025). Annual Variant-Targeted Vaccination to Prevent Severe COVID-19 in Cohorts With Vaccine-Derived and Hybrid Immunity. *Clinical Infectious Diseases*, *81*(2), 222–230. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf124>

Kharizmatika, K., Sukmana, J., Indrawati, R., & Sulistio, C. B. (2024). Clinical Manifestations of the Gastrointestinal System in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal*, *4*(10), 4582–4597. <https://doi.org/10.33024/mahesa.v4i10.15845>

Kharroubi, S. A., & Diab-El-Harake, M. (2024). Sex differences in COVID-19 mortality: A large US-based cohort study (2020–2022). *AIMS Public Health*, *11*(3), 886–903. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2024045>

Khreefa, Z., Barbier, M. T., Koksai, A. R., Love, G., & Del Valle, L. (2023). Pathogenesis and Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection in the Intestine, Liver, and Pancreas. In *Cells* (Vol. 12, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12020262>

Kim, S. K., Pak, D., Lee, J. H., & Ryu, S. W. (2025). Identifying Key Hematological and Biochemical Indicators of Disease Severity in COVID-19 and Non-COVID-19 Patients. *Diagnostics*, *15*(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics15111374>

Kosidło, J. W., Wolszczak-Biedrzycka, B., Dymicka-Piekarska, V., Dorf, J., & Matowicka-Karna, J. (2023). Clinical Significance and Diagnostic Utility of NLR, LMR, PLR and SII in the Course of COVID-19: A Literature Review. In *Journal of Inflammation Research* (Vol. 16, pp. 539–562). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/JIR.S395331>

Kouhpayeh, H. (2022). Clinical features predicting COVID-19 mortality risk. *European Journal of Translational Myology*, *32*(2), 1–7. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10268>

Kumari, M., Su, S. C., Liang, K. H., Lin, H. T., Lu, Y. F., Chen, K. C., Chen, W. Y., & Wu, H. C. (2023). Bivalent mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 variants of concern. *Journal of Biomedical Science*, *30*(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00936-0>

Kung, Y. A., Chuang, C. H., Chen, Y. C., Yang, H. P., Li, H. C., Chen, C. L., Janapatla, R. P., Chen, C. J., Shih, S. R., & Chiu, C. H. (2025). Worldwide SARS-CoV-2 Omicron variant infection: Emerging sub-variants and future vaccination perspectives. In *Journal of the Formosan Medical Association* (Vol. 124, Issue 7, pp. 592–599). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.08.021>

Lebbe, A., Aboulwafa, A., Bayraktar, N., Mushannen, B., Ayoub, S., Sarker, S., Abdalla, M. N., Mohammed, I., Mushannen, M., Yagan, L., & Zakaria, D. (2024). New Onset of Acute and Chronic Hepatic Diseases Post-COVID-19 Infection: A Systematic Review.

In *Biomedicines* (Vol. 12, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12092065>

Li, G., Hilgenfeld, R., Whitley, R., & De Clercq, E. (2023). Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 22, Issue 6, pp. 449–475). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00672-y>

Li, J., Luo, Y., Zhang, X., Wang, F., & He, Q. (2025). Impact of inflammation levels on the liver during the COVID-19 pandemic: a mediation analysis. *BMC Public Health*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-025-24174-1>

Li, X., & Song, Y. (2023). Structure and function of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main proteases and their inhibition: A comprehensive review. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 260). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115772>

Liatsos, G. D. (2023). SARS-CoV-2 induced liver injury: Incidence, risk factors, impact on COVID-19 severity and prognosis in different population groups. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 29, Issue 16, pp. 2397–2432). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2397>

Lin, K., Cai, J., Guo, J., Zhang, H., Sun, G., Wang, X., Zhu, K., Xue, Q., Zhu, F., Wang, P., Yuan, G., Sun, Y., Wang, S., Ai, J., & Zhang, W. (2024). Multi-omics landscapes reveal heterogeneity in long COVID patients characterized with enhanced neutrophil activity. *Journal of Translational Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05560-6>

Lin, Y., Yang, Y., Xiang, N., Wang, L., Zheng, T., Zhuo, X., Shi, R., Su, X., Liu, Y., Liao, G., Du, L., & Huang, J. (2024). Characterization and trajectories of hematological parameters prior to severe COVID-19 based on a large-scale prospective health checkup cohort in western China: a longitudinal study of 13-year follow-up. *BMC Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03326-x>

Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., & Mattiuzzi, C. (2024). Systematic literature review and critical analysis of RDW in patients with aortic pathologies. In *Current Problems in Cardiology* (Vol. 49, Issue 5). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102476>

Liu, S., Xu, W., Tu, B., Xiao, Z., Li, X., Huang, L., Yuan, X., Zhou, J., Yang, X., Yang, J., Chang, D., Chen, W., & Wang, F. S. (2025). Early Immunological and Inflammation Proteomic Changes in Elderly COVID-19 Patients Predict Severe Disease Progression. *Biomedicines*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051162>

- Luzak, B., Golanski, J., & Rozalski, M. (2025). Complex Pattern of Platelet Activation/Reactivity After SARS-CoV-2 Infection. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26010049>
- Maillard, J. Y., Bloomfield, S. F., Courvalin, P., Essack, S. Y., Gandra, S., Gerba, C. P., Rubino, J. R., & Scott, E. A. (2020). Reducing antibiotic prescribing and addressing the global problem of antibiotic resistance by targeted hygiene in the home and everyday life settings: A position paper. In *American Journal of Infection Control* (Vol. 48, Issue 9, pp. 1090–1099). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.04.011>
- Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Emini Veseli, B., Gatsiou, A., Stamatelopoulos, K., & Stellos, K. (2023). Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
- Markov, P. V., Ghafari, M., Beer, M., Lythgoe, K., Simmonds, P., Stilianakis, N. I., & Katzourakis, A. (2023). The evolution of SARS-CoV-2. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Issue 6, pp. 361–379). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>
- Marušić, J., Hasković, E., Mujezinović, A., & Đido, V. (2024). Correlation of pre-existing comorbidities with disease severity in individuals infected with SARS-COV-2 virus. *BMC Public Health*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18457-2>
- Mehranfar, S., Yekanlou, A., Heidari, M., & Lahouty, M. (2025). Assessment of Hematological Indices as Potential Prognostic Markers in COVID-19 Patients at Taleghani Hospital, Urmia, Iran. *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases*, 13(3), 224–230. <https://doi.org/10.61882/JoMMID.13.3.224>
- Méndez Rodríguez, M. L., Ponciano-Gómez, A., Campos-Aguilar, M., Tapia-Sánchez, W. D., Duarte-Martínez, C. L., Romero-Herrera, J. S., Olivas-Quintero, S., Saucedo-Campos, A. D., Méndez-Cruz, A. R., Jimenez-Flores, R., Ortiz-Navarrete, V., Romero-Ramírez, H., Santos-Argumedo, L., & Rosales-García, V. H. (2024). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Cytokine Profiling as Predictors of Disease Severity and Survival in Unvaccinated COVID-19 Patients. *Vaccines*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/vaccines12080861>
- Ministério da Saúde. (2025, December 31). *Medicamentos aprovados para tratamento da COVID-19*. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/coronavirus/medicamentos>

Mitra, P., Gupta, S., & Sharma, P. (2024). Role of Supply Chain Management in Clinical Laboratory. In *Indian Journal of Clinical Biochemistry* (Vol. 39, Issue 1, pp. 1–2). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12291-023-01178-5>

Mitrović-Ajtić, O., Đikić, D., Subotički, T., Bižić-Radulović, S., Beleslin-Čokić, B., Dragojević, T., Živković, E., Miljatović, S., Vukotić, M., Stanisavljević, D., Santibanez, J., & Čokić, V. P. (2023). Sex Differences and Cytokine Profiles among Patients Hospitalized for COVID-19 and during Their Recovery: The Predominance of Adhesion Molecules in Females and Oxidative Stress in Males. *Vaccines*, *11*(10). <https://doi.org/10.3390/vaccines11101560>

Mobinikhaledi, M., Mousavi, Z. S., Falahati, V., Ghasemi, A., Almasi-Hashiani, A., & Ghaffari, K. (2023). The Role of Hematological Parameters in Predicting the Death of Hospitalized Patients with COVID-19. *Advanced Biomedical Research*, *12*(1). [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_174\\_22](https://doi.org/10.4103/abr.abr_174_22)

Mompiere, A. D., le Noble, J. L. M. L., Fleuren-Janssen, M., Broen, K., van Osch, F., & Foudraïne, N. (2024). Increased red cell distribution width predicts mortality in COVID-19 patients admitted to a Dutch intensive care unit. *Acute and Critical Care*, *39*(3), 359–368. <https://doi.org/10.4266/acc.2023.01137>

Monika, P., Poola, A. A., Prabhu, P. S., Samrat, K., & Likhitha, C. (2025). Key insights into recent advances and challenges in COVID-19 management. In *Discover public health* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12982-024-00364-x>

Montesó-Curto, P., Sánchez-Montesó, L., Maramao, F. S., & Toussaint, L. (2020). Coping with the COVID-19 pandemic in Italy and Spain: Lessons in response urgency. *Journal of Global Health*, *10*(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020326>

Moosazadeh, M., Ghadirzadeh, E., Saeedi, M., Mousavi, S. A., Rouhanizadeh, H., Alizadeh-Navaei, R., Yazdani Charati, J., Tirgar Fakheri, H., Hedayatizadeh-Omran, A., Majidi, H., Alikhani, A., Rafiei, A., Aliyali, M., Erfani, Z., Gheibi, M., Parsaee, M. R., Khademloo, M., Mousavi, S. J., Yousefi, S. S., ... Assadi, T. (2025). Sex-based differences in mortality among a large cohort of hospitalized patients with RT-PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection at five different pandemic waves in Northern Iran. *Scientific Reports*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-21553-x>

Morgan, M. A., Saleh, S. E., Salamoni, A. H., Alshahrani, M. Y., & Aboshanab, K. M. (2024). Hematological, inflammatory and serological responses among COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Future Science OA*, *10*(1). <https://doi.org/10.1080/20565623.2024.2389664>

Mr. Kachare Vishal, Prof. Waghmare S. U., & Poonam B. Kodage. (2024). COVID-19 A Comprehensive Review of Signs, Symptoms, Diagnosis, and Treatment Strategies. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology*, 51–68. <https://doi.org/10.48175/ijarsct-18110>

Nasir, N., Khanum, I., Habib, K., Wagley, A., Arshad, A., & Majeed, A. (2024). Insight into COVID-19 associated liver injury: Mechanisms, evaluation, and clinical implications. In *Hepatology Forum* (Vol. 5, Issue 3, pp. 139–149). Kare Publishing. <https://doi.org/10.14744/hf.2023.2023.0025>

Nyberg, T., Ferguson, N. M., Nash, S. G., Webster, H. H., Flaxman, S., Andrews, N., Hinsley, W., Bernal, J. L., Kall, M., Bhatt, S., Blomquist, P., Zaidi, A., Volz, E., Aziz, N. A., Harman, K., Funk, S., Abbott, S., Lopez Bernal, J., Abdul Aziz, N., ... Thelwall, S. (2022). Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*, 399(10332), 1303–1312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00462-7)

Obeagu, E. I., & Obeagu, G. U. (2024). Thromboinflammation in COVID-19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation. In *Medicine (United States)* (Vol. 103, Issue 28). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038922>

Ocampo, F. F., & Holroyd, K. B. (2025). Updates on the neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection. In *Current Opinion in Infectious Diseases* (Vol. 38, Issue 3, pp. 234–241). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000001110>

Ondracek, C. R., Genzen, J. R., Lockwood, C. M., Das, S., Kang, P., & Melanson, S. E. F. (2023). Robust Response of the Clinical Laboratory to the COVID-19 Pandemic despite Significant Challenges. *Journal of Applied Laboratory Medicine*, 8(6), 1160–1172. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad049>

Organização Pan-Americana da Saúde. (2020, January 30). *OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus*. <https://www.paho.org/Pt/News/30-1-2020-Who-Declares-Public-Health-Emergency-Novel-Coronavirus>. <https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>

Ostadi, F., Anzali, B. C., & Mehryar, H. R. (2023). Relationship between serum lactate dehydrogenase levels and prognosis in patients infected with omicron and delta variants of COVID-19: A cross-sectional study. *Toxicology Reports*, 11, 368–373. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.10.003>

- Pan, K., Jin, Y., Du, W., Wang, M., Zhang, Y., Liu, S., & Zhang, Y. (2024). Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive-protein-to-prealbumin ratio in hospitalized older patients with coronavirus disease 2019. *Medicine (United States)*, *103*(16), E37809. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037809>
- Paraskevis, D., Kostaki, E. G., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G., & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, Genetics and Evolution*, *79*. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
- Parham, E., Ahmad, M., & Falasca, M. (2025). Haematological Manifestations of SARS-CoV-2: Insights into Erythropoiesis, Hepcidin Regulation, and Cytokine Storm. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26030874>
- Park, J., Dean, L. S., Jiyarom, B., Gangcuangco, L. M., Shah, P., Awamura, T., Ching, L. L., Nerurkar, V. R., Chow, D. C., Igno, F., Shikuma, C. M., & Devendra, G. (2023). Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals. *Frontiers in Immunology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151780>
- Parthasarathi, A., Padukudru, S., Arunachal, S., Basavaraj, C. K., Krishna, M. T., Ganguly, K., Upadhyay, S., & Anand, M. P. (2022). The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Vaccines* (Vol. 10, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/vaccines10081233>
- Patange, A. P., Desai, J. V, Pujari, B., Marwah, A., & Dey, A. (2024). Dynamic Assessment of Hematological Parameters as Predictive Biomarkers for Disease Severity and Prognosis in COVID-19 Patients: A Longitudinal Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.63593>
- Pazara, L., Tudorache, M., Dusa, D., Bjørklund, G., Dadar, M., Doşa, M. D., Chirumbolo, S., & Cambrea, C. (2025). Prolonged alterations in red blood cell rheology following mild SARS-CoV-2 infection: Implications for microvascular health. *Clinical Immunology*, *277*. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2025.110511>
- Peiris, J. S. M., Guan, Y., & Yuen, K. Y. (2004). Severe acute respiratory syndrome. In *Nature Medicine* (Vol. 10, Issue 12S, pp. S88–S97). <https://doi.org/10.1038/nm1143>
- Pekar, J. E., Magee, A., Parker, E., Moshiri, N., Izhikevich, K., Havens, J. L., Gangavarapu, K., Mariana, L., Serrano, M., Crits-Christoph, A., Matteson, N. L., Zeller, M., Levy, J. I., Wang, J. C., Hughes, S., Lee, J., Ching, K., Yan, Z., Tzer, R., ...

Wertheim, J. O. (2022). *The molecular epidemiology of multiple zoonotic origins of SARS-CoV-2*. <https://www.science.org>

Peluso, M. J., Abdel-Mohsen, M., Henrich, T. J., & Roan, N. R. (2024). Systems analysis of innate and adaptive immunity in Long COVID. In *Seminars in Immunology* (Vol. 72). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2024.101873>

Pepperrell, T., Ellis, L., Wang, J., & Hill, A. (2022). Barriers to Worldwide Access for Paxlovid, a New Treatment for COVID-19. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 9, Issue 9). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac174>

Pinho, C. T., Vidal, A. F., Negri Rocha, T. C., Oliveira, R. R. M., da Costa Barros, M. C., Closset, L., Azevedo-Pinheiro, J., Braga-da-Silva, C., Silva, C. S., Magalhães, L. L., do Carmo Pinto, P. D., Souza, G. B. S., dos Santos Vieira, J. R., Burbano, R. M. R., de Sousa, M. S., de Souza, J. E. S., Nunes, G., da Silva, M. B., da Costa, P. F., ... Oliveira, G. (2023). Transmission dynamics of SARS-CoV-2 variants in the Brazilian state of Pará. *Frontiers in Public Health*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1186463>

Pitamberwale, A., Mahmood, T., Ansari, A. K., Ansari, S. A., Limgaokar, K., Singh, L., & Karki, G. (2022). Biochemical Parameters as Prognostic Markers in Severely Ill COVID-19 Patients. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28594>

Puhach, O., Meyer, B., & Eckerle, I. (2023). SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 147–161). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00822-w>

Qin, R., He, L., Yang, Z., Jia, N., Chen, R., Xie, J., Fu, W., Chen, H., Lin, X., Huang, R., Luo, T., Liu, Y., Yao, S., Jiang, M., & Li, J. (2023). Identification of Parameters Representative of Immune Dysfunction in Patients with Severe and Fatal COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 64, Issue 1, pp. 33–65). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08908-8>

Qurat ul Ain, S., Rather, K. U. I., & Sajad, S. (2025). Statistical analysis of hematological and biochemical parameters in SARS-CoV-2 infected patients across diverse populations: a cross-sectional observational study. *Discover Applied Sciences*, *7*(8). <https://doi.org/10.1007/s42452-025-07541-w>

Ragnoli, B., Da Re, B., Galantino, A., Kette, S., Salotti, A., & Malerba, M. (2023). Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24108945>

Relan, P., Motaze, N. V., Kothari, K., Askie, L., Le Polain, O., Van Kerkhove, M. D., Diaz, J., & Tirupakuzhi Vijayaraghavan, B. K. (2023a). Severity and outcomes of Omicron variant of SARS-CoV-2 compared to Delta variant and severity of Omicron sublineages: a systematic review and metanalysis. *BMJ Global Health*, 8(7). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012328>

Relan, P., Motaze, N. V., Kothari, K., Askie, L., Le Polain, O., Van Kerkhove, M. D., Diaz, J., & Tirupakuzhi Vijayaraghavan, B. K. (2023b). Severity and outcomes of Omicron variant of SARS-CoV-2 compared to Delta variant and severity of Omicron sublineages: a systematic review and metanalysis. *BMJ Global Health*, 8(7). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-012328>

Rezabakhsh, A., Mojtahedi, F., Tekantapeh, S. T., Mahmoodpoor, A., Ala, A., & Soleimanpour, H. (2024). Therapeutic Impact of Tocilizumab in the Setting of Severe COVID-19; an Updated and Comprehensive Review on Current Evidence. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.22037/aaem.v12i1.2217>

Rhodes, S., Beale, S., Wilkinson, J., van Veldhoven, K., Basinas, I., Mueller, W., Hengel, K. M. O., Burdorf, A., Peters, S., Stockholm, Z. A., Schlüns-Sen, V., Kolstad, H., Pronk, A., Pearce, N., Hayward, A., & van Tongeren, M. (2023). Exploring the relationship between job characteristics and infection: Application of a COVID-19 job exposure matrix to SARS-CoV-2 infection data in the United Kingdom. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 49(3), 171–181. <https://doi.org/10.5271/sjweh.4076>

Rodina, L., Monescu, V., Caplan, L. G., Cocuz, M. E., & Bîrluțiu, V. (2025). Admission Hyperglycemia as an Early Predictor of Severity and Poor Prognosis in COVID-19: A Retrospective Cohort Study of Hospitalized Adults. *Journal of Clinical Medicine*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/jcm14207289>

Rodriguez-Morales, A. J., Gallego, V., Escalera-Antezana, J. P., Méndez, C. A., Zambrano, L. I., Franco-Paredes, C., Suárez, J. A., Rodriguez-Enciso, H. D., Balbin-Ramon, G. J., Savio-Larriera, E., Riskey, A., & Cimerman, S. (2020). COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. In *Travel Medicine and Infectious Disease* (Vol. 35). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101613>

Rogers, S. C., Brummet, M., Safari, Z., Wang, Q., Rowden, T., Boyer, T., & Doctor, A. (2023). COVID-19 impairs oxygen delivery by altering red blood cell hematological, hemorheological, and oxygen transport properties. *Frontiers in Physiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1320697>

Sadeghi-Nodoushan, F., Zare-Khormizi, M. R., Hekmatimoghaddam, S., & Pourrajab, F. (2024). Blood Features Associated with Viral Infection Severity: An Experience from

COVID-19-Pandemic Patients Hospitalized in the Center of Iran, Yazd. *International Journal of Clinical Practice*, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/7484645>

Saha, A., Ghosh Roy, S., Dwivedi, R., Tripathi, P., Kumar, K., Nambiar, S. M., & Pathak, R. (2025). Beyond the Pandemic Era: Recent Advances and Efficacy of SARS-CoV-2 Vaccines Against Emerging Variants of Concern. In *Vaccines* (Vol. 13, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/vaccines13040424>

Sangging, P. R. A., Soleha, T. U., Irawan, A., & Oktoba, Z. (2024). Relationship between platelet number, mean platelet volume (MPV) and mean platelet volume to platelet ratio (MPR) as predictors of mortality in COVID-19 patients. *AIP Conference Proceedings*, 2970(1). <https://doi.org/10.1063/5.0226586>

Santos, D. P. dos, & Alencar, T. F. (2024). IMPACTO DA COVID-19 NA VIGILÂNCIA E CONTROLE DA DENGUE NO AMAZONAS. *Revista Contemporânea*, 4(10), e6152. <https://doi.org/10.56083/rcv4n10-098>

Sayed, A. A. (2024). Back to Basics: The Diagnostic Value of a Complete Blood Count in the Clinical Management of COVID-19. *Diagnostics*, 14(17). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14171933>

Scobie, H. M., Panaggio, M., Binder, A. M., Gallagher, M. E., Duck, W. M., Graff, P., & Silk, B. J. (2023). Correlations and Timeliness of COVID-19 Surveillance Data Sources and Indicators — United States, October 1, 2020–March 22, 2023. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(19), 529–535. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7219e2>

Sejópoles, M. D., Souza-Silva, J. P., Silva-Santos, C., Paula-Duarte, M. M., Fontes, C. J., & Gomes, L. T. (2023). Prognostic value of neutrophil and lymphocyte counts and neutrophil/lymphocyte ratio for predicting death in patients hospitalized for COVID-19. *Heliyon*, 9(6). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16964>

Shaikh, A. A., Mubasher, T. A., Makkawi, M. H., & Alasmari, S. Z. (2023). Predictive value of ferritin, glucose, urea, and creatinine for COVID-19 severity and mortality in patients from Asir, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, 44(8), 773–781. <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.8.20230162>

Shokr, H., Marwah, M. K., Siddiqi, H., Wandroo, F., Sanchez-Aranguren, L., Ahmad, S., Wang, K., & Marwah, S. (2023). Lactate Dehydrogenase/Albumin To-Urea Ratio: A Novel Prognostic Maker for Fatal Clinical Complications in Patients with COVID-19 Infection. *Journal of Clinical Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010019>

Shouman, S., El-Kholy, N., Hussien, A. E., El-Derby, A. M., Magdy, S., Abou-Shanab, A. M., Elmehrath, A. O., Abdelwaly, A., Helal, M., & El-Badri, N. (2024). SARS-CoV-2-associated lymphopenia: possible mechanisms and the role of CD147. In *Cell Communication and Signaling* (Vol. 22, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01718-3>

Shrestha, M. R., Basnet, A., Tamang, B., Khadka, S., Maharjan, R., Maharjan, R., Chand, A. B., Thapa, S., & Rai, S. K. (2023). Analysis of altered level of blood-based biomarkers in prognosis of COVID-19 patients. *PLoS ONE*, *18*(8 August). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287117>

Shultz, J. M., Perlin, A., Saltzman, R. G., Espinel, Z., & Galea, S. (2020). Pandemic March: 2019 Coronavirus Disease's First Wave Circumnavigates the Globe. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, *14*(5), e28–e32. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.103>

Sigal, A., Neher, R. A., & Lessells, R. J. (2025). The consequences of SARS-CoV-2 within-host persistence. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 23, Issue 5, pp. 288–302). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01125-y>

Silva, C. S. da, Martinelli, K. G., Viana, M. W. M., Soares, D. dos S., Corrêa, Y. G. S., Silva, L. L. da, Paula, V. S. de, Rodrigues, L. L. S., & Villar, L. M. (2024). Liver and Inflammatory Biomarkers Are Related to High Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Brazilian Amazon Region. *Life*, *14*(7). <https://doi.org/10.3390/life14070869>

Silva, E. M. A., & Silva, M. E. P. (2025). Principais causas de internação hospitalar no estado do Maranhão entre 2020 e 2025: uma revisão de dados do SIH/SUS. *Caderno Pedagógico*, *22*(7), e16568. <https://doi.org/10.54033/cadpedv22n7-267>

Sinisa, F. (2023). Viruses are the Smallest Parasites. *SunText Review of Virology*, *04*(02). <https://doi.org/10.51737/2766-5003.2023.045>

Siniscalchi, C., Di Micco, P., Guerra, A., Simoni, R., Magro, J., Parise, A., Cerundolo, N., Imbalzano, E., Tana, C., Finardi, L., & Meschi, T. (2025). Platelet count and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Frontiers in Medicine*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1614447>

Snopkowska Lesniak, S. W., Maschio, D., Henriquez-Camacho, C., & Moreno Cuerda, V. (2025). Biomarkers for SARS-CoV-2 infection. A narrative review. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 12). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1563998>

Song, H. W., Jo, H. Y., Kim, S. C., & Choi, S. S. (2024). Immunopathological markers and cell types linked to COVID-19 symptom manifestation. *BMC Infectious Diseases*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-10139-z>

Steiner, S., Kratzel, A., Barut, G. T., Lang, R. M., Aguiar Moreira, E., Thomann, L., Kelly, J. N., & Thiel, V. (2024). SARS-CoV-2 biology and host interactions. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 22, Issue 4, pp. 206–225). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-01003-z>

Sullivan, S. J., Jacobson, R. M., Dowdle, W. R., & Poland, G. A. (2010). 2009 H1N1 influenza. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 85, Issue 1, pp. 64–76). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0588>

Sun, S., Cai, X., Wang, H., He, G., Lin, Y., Lu, B., Chen, C., Pan, Y., & Hu, X. (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*, 507, 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>

Sutanto, H., & Soegiarto, G. (2023). Risk of Thrombosis during and after a SARS-CoV-2 Infection: Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Management. In *Hematology Reports* (Vol. 15, Issue 2, pp. 225–243). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/hematolrep15020024>

Szwarcwald, C. L., Malta, D. C., Almeida, W. da S., Souza Júnior, P. R. B. de, Damacena, G. N., Gomes, C. S., & Castilho, E. A. de. (2025). Inequities in COVID-19 morbidity in Brazil: the influence of demographic and socioeconomic characteristics and preexisting health conditions. *Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology*, 28, e250056. <https://doi.org/10.1590/1980-549720250056>

Tang, J. W., Dilcher, M., Bird, P. W., Kok, J., Lee, C. K., Nishimura, H., Oon, L., Alston, G., Dwyer, D. E., Holmes, C. W., & Jennings, L. C. (2023). Practical problems and responses for SARS-CoV-2 laboratory testing during the COVID-19 pandemic. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 29, Issue 5, pp. 560–562). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.02.005>

Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziakas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. In *American Journal of Hematology* (Vol. 95, Issue 7, pp. 834–847). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>

Teruel, N. F. B., Crown, M., Rajsbaum, R., Bashton, M., & Najmanovich, R. (2025). Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 Spike evolution: Epitope classification and immune escape prediction. *Virus Evolution*, 11(1). <https://doi.org/10.1093/ve/veaf027>

- Titball, R. W., Bernstein, D. I., Fanget, N. V. J., Hall, R. A., Longet, S., MacAry, P. A., Rupp, R. E., van Gils, M., von Messling, V., Walker, D. H., & Barrett, A. D. T. (2024). Progress with COVID vaccine development and implementation. In *npj Vaccines* (Vol. 9, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00867-3>
- Trofin, F., Nastase, E. V., Văță, A., Iancu, L. S., Luncă, C., Buzilă, E. R., Vlad, M. A., & Dorneanu, O. S. (2023). The Immune, Inflammatory and Hematological Response in COVID-19 Patients, According to the Severity of the Disease. *Microorganisms*, *11*(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020319>
- Turabian, J. L. (2023). Clinical-Epidemiological COVID-19 Case Series Study in Endemic Period, from October 2022 to October 2023, in a General Medicine Office, in Toledo (Spain): Mild Symptoms should not Imply Mild Epidemiological Surveillance. *International Journal on Infectious Disease and Epidemiology*, *4*. <https://doi.org/10.51626/ijide.2023.04.00046>
- Venegas-Ramírez, J., Mendoza-Cano, O., Trujillo, X., Huerta, M., Ríos-Silva, M., Lugo-Radillo, A., Bricio-Barrios, J. A., Cuevas-Arellano, H. B., Uribe-Ramos, J. M., Solano-Barajas, R., García-Solórzano, L. A., Camacho-delaCruz, A. A., & Murillo-Zamora, E. (2024). Sex differences in pneumonia risk during COVID-19 in Mexico. *Scientific Reports*, *14*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78200-0>
- Veronese, N., Segala, F. V., Carruba, L., La Carrubba, A., Pollicino, F., Di Franco, G., Guido, G., Cormio, M., Lugli, A., De Santis, L., Guerra, V., Pepe, M., Tritto, R., Ciccone, M. M., Bavaro, D. F., Brindicci, G., Mansueto, P., Giannitrapani, L., Di Gennaro, F., ... Saracino, A. (2023). Anemia as a risk factor for disease progression in patients admitted for COVID-19: data from a large, multicenter cohort study. *Scientific Reports*, *13*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36208-y>
- Vivisenco, I. C., Lescaie, A., Dragomirescu, A., Ioniță, I. C., Florescu, I., Ciocea, B., Grama, A. R., Crăciun, M. D., Chivu, C. D., Ulmeanu, C. E., & Nițescu, V. G. (2024). Neurological Manifestations of Acute SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Patients: A 3-Year Study on Differences between Pandemic Waves. *Viruses*, *16*(6). <https://doi.org/10.3390/v16060967>
- Wang, J. (2024). 1 Opinion Citation: Wang J. Immunopathology of Hyper inflammation in COVID-19. *J Clin Path Lab Med*, *6*(3), 206. <https://doi.org/10.35841/aacplm-6.3.206>
- Wesselingh, R. (2023). Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in COVID-19 and post-COVID-19 syndrome: a narrative review. In *Medical Journal of Australia* (Vol. 219, Issue 5, pp. 230–236). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.5694/mja2.52063>

Woolhouse, M. E. J., Haydon, D. T., & Antia, R. (2005). Emerging pathogens: The epidemiology and evolution of species jumps. In *Trends in Ecology and Evolution* (Vol. 20, Issue 5, pp. 238–244). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.02.009>

World Health Organization. (2025, December 19). *WHO COVID-19 dashboard*. COVID-19 Cases, World. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, *579*(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>

Xue, S., Han, Y., Wu, F., & Wang, Q. (2024). Mutations in the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and their delicate balance between ACE2 affinity and antibody evasion. In *Protein & cell* (Vol. 15, Issue 6, pp. 403–418). <https://doi.org/10.1093/procel/pwae007>

Yadav, T., Kumar, S., Mishra, G., & Saxena, S. K. (2023). Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. In *Human Vaccines and Immunotherapeutics* (Vol. 19, Issue 1). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2191577>

Yan, P. D., Markovic, D., Hixson, R. Y., Shover, C. M., Buhr, R. G., Salehi-Rad, R., LeMaster, B., Tashkin, D. P., Fulcher, J. A., & Barjaktarevic, I. Z. (2023). Eosinophil recovery in hospitalized COVID-19 patients is associated with lower rates of ICU admission and in-hospital mortality: An observational cohort analysis. *Respiratory Medicine and Research*, *84*. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101031>

Yang, O. O. (2025). The immunopathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Overview of lessons learned in the first 5 years. In *Journal of Immunology* (Vol. 214, Issue 6, pp. 1095–1104). American Association of Immunologists. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf033>

Yao, L., Aleya, L., Howard, S. C., Cao, Y., Wang, C. Y., Day, S. W., Graff, J. C., Sun, D., & Gu, W. (2022). Variations of COVID-19 mortality are affected by economic disparities across countries. *Science of the Total Environment*, *832*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154770>

Yao, X., Xu, H., Du, Q., Lu, X., & Wang, Q. (2025). A novel method for detecting SARS-CoV-2 IgM and IgG based on the gold immune chromatography assay. *Scientific Reports*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89012-1>

- Yuan, Y., Jiao, B., Qu, L., Yang, D., & Liu, R. (2023). The development of COVID-19 treatment. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>
- Zein, A. F. M. Z., Sulistiyana, C. S., Raffaello, W. M., & Pranata, R. (2023). The association between mean platelet volume and poor outcome in patients with COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of the Intensive Care Society*, 24(3), 299–308. <https://doi.org/10.1177/17511437221121234>
- Zhang, J. jin, Dong, X., Liu, G. hui, & Gao, Y. dong. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 64, Issue 1, pp. 90–107). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Zhang, X. S., Vynnycky, E., Charlett, A., De Angelis, D., Chen, Z., & Liu, W. (2021). Transmission dynamics and control measures of COVID-19 outbreak in China: a modelling study. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81985-z>
- Zheng, P. P., Zhao, Y. N., Wang, Z. K., Wang, M. Z., Li, R., Zhang, J., Li, N., Zhang, Z. F., Rong, R. J., Sun, Y. C., & Liu, Z. C. (2024). Prevalence of respiratory pathogens among hospitalised patients with acute respiratory infection during and after the COVID-19 pandemic in Shijiazhuang, China. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1486953>
- Zheng, W., Zeng, Z., Lin, S., & Hou, P. (2022). Revisiting potential value of antitumor drugs in the treatment of COVID-19. *Cell and Bioscience*, 12(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00899-z>
- Zhou, D., Zhao, S., He, K., Liu, Q., Zhang, F., Pu, Z., Xiao, L., Zhang, L., Chen, S., Qian, X., Wu, X., Shen, Y., Yu, L., Zhang, H., Jin, J., Xu, M., Wang, X., Zhu, D., Xie, Z., & Xu, X. (2024). Longitudinal dynamic single-cell mass cytometry analysis of peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients within 6 months after viral RNA clearance. *BMC Infectious Diseases*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09464-0>
- Zhou, S., Feng, X., Hu, Y., Yang, J., Chen, Y., Bastow, J., Zheng, Z. J., & Xu, M. (2023). Factors associated with the utilization of diagnostic tools among countries with different income levels during the COVID-19 pandemic. *Global Health Research and Policy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s41256-023-00330-1>

Zinatizadeh, M. R., Zarandi, P. K., Ghiasi, M., Kooshki, H., Mohammadi, M., Amani, J., & Rezaei, N. (2023). Immunosenescence and inflamm-ageing in COVID-19. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 84). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101818>

Zini, G., & d'Onofrio, G. (2023). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on peripheral blood cell morphology. In *British Journal of Haematology* (Vol. 200, Issue 4, pp. 404–419). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bjh.18489>

Zumla, A., Hui, D. S., & Perlman, S. (2015). Middle East respiratory syndrome. In *The Lancet* (Vol. 386, Issue 9997, pp. 995–1007). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8)