

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO
EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

PIETRA DE VARGAS MINUZZI

**A CONDIÇÃO OXIDATIVA E A FUNCIONALIDADE DE
INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS PARECE ESTAR MAIS
COMPROMETIDA DO QUE NAQUELES INTERNADOS
DEVIDO AO CONTÁGIO POR SARS-COV-2**

Uruguaiana, RS, Brasil

2022

PIETRA DE VARGAS MINUZZI

**A CONDIÇÃO OXIDATIVA E A FUNCIONALIDADE DE
INDIVÍDUOS HOSPITALIZADOS PARECE ESTAR MAIS
COMPROMETIDA DO QUE NAQUELES INTERNADOS
DEVIDO AO CONTÁGIO POR SARS-COV-2**

Dissertação apresentada ao Programa Stricto Sensu Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA, RS), como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Vanusa Manfredini

Coorientador: Dr. Rafael Tamborena Malheiros

Uruguaiana, RS, Brasil

2022

AGRADECIMENTOS

Ao me deparar com essa parte da dissertação faço uma pausa e retorno um pouco no tempo, relembro como tudo isso começou e início os agradecimentos...

Antes de tudo e de todos agradeço ao nosso grande pai, aquele que me acompanhou durante madrugadas, enquanto os pensamentos rolavam soltos na cabeça, quem segurava as pontas quando eu pensava que não iria dar conta e que tranquilizava meu coração, aquele em quem entrego com confiança meu caminho, pois sei que já trilhou todo o meu destino.

Agradeço a minha família por estarem sempre ao meu lado e apoiando todo o novo desafio, por sempre estarem querendo entender um pouco mais sobre o que é a vida acadêmica e por sempre estarem dispostos a me ouvirem contar sobre os resultados, sobre as discussões, mesmo que as vezes nem compreendam muito. Vocês fizeram a diferença em todo esse processo. Vocês são meus maiores exemplos e sempre serão meu porto seguro. Um agradecimento especial a minha irmã, Nathi, que nos momentos mais caóticos sempre recebia uma mensagem e sempre esteve ao meu lado quando eu mais precisei e com as palavras mais sábias. Amo vocês!

Obrigada família MCC, ABC e JEM por me ajudarem a segurar as pontas principalmente nos momentos que a saudade de casa apertava, vocês foram minha base aqui em Uruguaiana e independente de onde for a próxima parada levarei cada um de vocês dentro do meu coração, vocês fizeram a diferença na minha trajetória pessoal e isso contribuiu na formação de uma profissional muito melhor. Obrigada por tudo que vocês representam em minha vida.

Agradeço a todos os meus amigos e amigas que muitas e muitas vezes me ouviram falar sobre o covid e a terapia intensiva (ou sobre a humilhação que a gente passa para ter um diploma (kkkkk)), que acompanharam a rotina de apresentação de seminários, escritas de artigos, que compreenderam minha ausência em alguns momentos e que eu sei que sempre estão na torcida. Agradeço por todo o apoio, pelas mensagens e pelo carinho, vocês são incríveis!

E claro, não poderia deixar de agradecer aqueles que auxiliaram para que esse trabalho acontecesse:

Agradeço a maior motivadora para que eu estivesse aqui, aquela que em um belo dia me perguntou “e por que não faz o mestrado antes?”, professora Marta Carpes. Quem diria que pedir a avaliação particular da supervisora “mais temida” do estágio (e que passou a ser a profissional mais admirada) faria com que ela me chamasse para fazer parte de um projeto de extensão relacionado ao Covid. Foi assim que a história começou e no meio dela já aconteceram milhares de coisas, inclusive, o meu mestrado. Não tenho palavras para te agradecer, é uma honra estar próxima a ti e aprender cada vez mais contigo (e desejo que isso se perpetue).

Não tenho palavras para agradecer a minha orientadora, professora Vanusa e ao grupo GESTOX, que me acolheram de uma forma que eu jamais poderia imaginar, me auxiliaram em todas as etapas e toparam todos os desafios (sei que minhas amostras deram um trabalhinho). Foi um aprendizado mútuo e foi um prazer estar ao lado de vocês durante esse ano, desejo muito sucesso e muitas realizações a todos do grupo.

Agradeço ao meu co-orientador, Rafael, por todo o auxílio e suporte na elaboração do projeto, coleta de dados e realização da dissertação e ao agradecer a ele, estendo meu agradecimento aos colegas do setor de Fisioterapia do Hospital Santa Casa de Uruguaiana, os quais muitas vezes me ajudaram durante as coletas, fosse avisando sobre a internação de novos pacientes ou me auxiliando em alguma avaliação. A vocês, o meu muito obrigada!

De forma alguma poderia deixar de lembrar e de agradecer aos 95 seres humanos e suas famílias que se voluntariaram a esse estudo! Sem eles nada do que está descrito nas páginas seguintes seria possível. Muito obrigada por permitirem com que eu tivesse acesso a vocês em um momento tão delicado e por se colocarem à disposição da ciência. Fiz esse trabalho pensando em vocês e em todos aqueles que em algum momento virão a precisar de cuidados intensivos.

RESUMO

Introdução: Muitos infectados pela Covid-19 necessitaram de cuidados intensivos e permanecem com alterações funcionais até hoje. **Objetivo:** Investigar os possíveis comprometimentos funcionais e de estresse oxidativo, gerados a partir da infecção por SARS-CoV-2 naqueles indivíduos que necessitaram de internação na UTI. **Material e método:** 95 indivíduos participaram do estudo (42, UTI covid e 53, UTI adulto), os quais foram avaliados no momento da internação e acompanhados até apresentarem um desfecho clínico. As avaliações foram relacionadas a funcionalidade, mobilidade, força muscular, marcadores de estresse oxidativo e preditores de mortalidade. **Resultados:** Em relação ao estresse oxidativo os pacientes internados na UTI adulto apresentaram maior dano a proteína na última avaliação ($p=0,043$), maior frequência de MN ($p=0,015$) e aumento nos níveis de TAS ($p=0,002$) e GSH ($p<0,0001$) do que os internados na UTI covid. Indivíduos com Covid-19 apresentaram fraqueza muscular na última avaliação (dinamometria à D e a E ($p=0,019$ e $p=0,018$, respectivamente)) e uma redução na mobilidade ($p=0,002$), enquanto que indivíduos internados na UTI adulto apresentaram um aumento na mobilidade na última avaliação ($p<0,0001$). Quando comparadas as duas UTIs, pacientes internados por conta da Covid-19 receberam alta hospitalar com maior funcionalidade ($p=0,041$) e esses também apresentavam maior mobilidade quando internaram ($p<0,0001$) e indivíduos da UTI adulto foram associados a maior mobilidade na última avaliação ($p=0,049$). **Conclusão:** Indivíduos admitidos na UTI adulto apresentaram maior estresse oxidativo, sugerindo que o estresse oxidativo pode estar relacionado com outros fatores e não com uma patologia específica.

ABSTRACT

Introduction: Many infected by Covid-19 required intensive care and remain with functional changes to this day. **Objective:** To investigate possible functional impairments and oxidative stress generated from SARS-CoV-2 infection in those individuals who required ICU admission. **Material and method:** 95 individuals participated in the study (42 covid ICU and 53 adult ICU), who were evaluated at the time of admission and followed up until they presented a clinical outcome. Assessments were related to functionality, mobility, muscle strength, oxidative stress markers and mortality predictors. **Results:** Regarding oxidative stress, patients admitted to the adult ICU showed greater protein damage in the last evaluation ($p=0,043$), higher frequency of MN ($p=0,015$) and increased levels of SAC ($p=0,002$) and GSH ($p<0,0001$) than those admitted to the covid ICU. Individuals with Covid-19 showed muscle weakness at the last assessment (dynamometry at R and L ($p=0,019$ and $p=0,018$, respectively)) and a reduction in mobility ($p=0,002$), while individuals admitted to the adult ICU showed an increase in mobility in the last assessment ($p<0,0001$). When comparing the two ICUs, patients hospitalized due to Covid-19 were discharged from hospital with greater functionality ($p=0,041$) and they also had greater mobility when they were hospitalized ($p<0,0001$) and adult ICU individuals were associated with greater mobility in the last evaluation ($p=0,049$). **Conclusion:** Individuals admitted to the adult ICU showed higher oxidative stress, suggesting that oxidative stress may be related to other factors and not to a specific pathology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquematização do processo inflamatório desencadeado pelo contágio por SARS-CoV-2.	12
Figura 2: Ilustração do paciente crítico internado na UTI.....	13
Figura 3: Desenho experimental.....	18
Figura 4: Interpretação dos instrumentos de predição de mortalidade comparando os dados da primeira e última avaliação da UTI covid e UTI adulto e a relação desses dados com o desfecho clínico	25
Figura 5: Parâmetros de estresse oxidativo na primeira e última avaliação do paciente na UTI covid e UTI adulto.....	26
Figura 6: Comparação dos resultados do estresse oxidativo obtido na primeira e última avaliação realizada na UTI covid.	28
Figura 7: Comparação dos resultados do estresse oxidativo obtido na primeira e última avaliação realizada na UTI adulto..	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Característica gerais dos indivíduos internados nas UTIs covid e adulto.	23
Tabela 2: Comparação entre a funcionalidade da primeira e última avaliação na UTI covid..	30
Tabela 3: Comparação entre a funcionalidade da primeira e última avaliação na UTI adulto.	31
Tabela 4: Comparação da funcionalidade entre a UTI covid e UTI adulto, tanto na primeira quanto na última avaliação.	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Fundamentação teórica	11
1.2. Delimitação do tema	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo geral.....	16
2.2. Objetivos específicos	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1. Participantes.....	17
3.2. Desenho experimental.....	17
3.3. Avaliação funcional	19
3.4. Preditores de mortalidade	20
3.5. Estresse oxidativo	20
3.6. Análise estatística.....	21
4. RESULTADOS	22
4.1. Características dos participantes	22
4.2. Preditores de mortalidade	24
4.3. Estresse oxidativo	25
4.3.1. Estresse oxidativo entre as duas UTIs	25
4.3.2. Estresse oxidativo na UTI covid.....	27
4.3.3. Estresse oxidativo na UTI adulto.....	28
4.4. Estado funcional.....	29
4.4.1. Estado funcional dos indivíduos internados na UTI covid.....	29
4.4.2. Estado funcional dos indivíduos internados na UTI adulto.....	30
5. DISCUSSÃO.....	33
6. CONCLUSÃO	41
7. FINANCIAMENTO.....	41
8. REFERÊNCIAS	42

ANEXOS

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	48
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pampa.....	50
ANEXO C – Ficha de avaliação elaborada exclusivamente para o estudo.....	54
ANEXO D - Índice de Barthel.....	58
ANEXO E - Escala de Estado Funcional para Unidade de Terapia Intensiva (FSS-UTI).....	59
ANEXO F - Score Medical Research council (MRC).....	60
ANEXO G – Perme Intensive Care Unit Mobility Score.....	61
ANEXO H - Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II).....	63
ANEXO I - Simplified Acute Physiology Score (SAPS II).....	64
ANEXO J - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).....	65
ANEXO K - Confusion Assessment method for the ICU (CAM-ICU).....	66

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fundamentação teórica

A identificação dos coronavírus ocorreu no final da década de 1960, embora houvesse conhecimento desse vírus desde aquela época, a infecção viral através do coronavírus recebeu maior atenção no ano de 2002, quando ocorreu no sul da China, na província de Guangdong, em um comércio que abrigava diversas espécies de animais selvagens, o primeiro caso dos surtos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), gerada pelo coronavírus (SARS-CoV) (Peiris et al., 2004). Em 2012, um novo coronavírus foi identificado em humanos, demonstrando que é uma patologia que pode ser transmitida de animais para humanos, ficando conhecida na época como Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (De Wit et al., 2016).

No final do ano de 2019, novamente na China, dessa vez na cidade de Wuhan, surgiu uma nova doença respiratória, de origem infecciosa, causada pela mesma família de vírus do surto ocorrido em 2002 e por isso o vírus foi identificado como SARS-CoV-2 e a doença foi nomeada como Covid-19 (Di Maria et al., 2020). Esses vírus tem a capacidade de se adaptar a um novo ambiente através das mutações e são programados para modificar o tropismo do hospedeiro, produzindo ameaças constantes a longo prazo (Yesudhas et al., 2021). Devido a transmissão entre humanos acontecer de forma ainda mais rápida, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a covid-19 como uma pandemia.

Os coronavírus relacionados à SARS são envoltos pela proteína Spike a qual apresenta um domínio variável de ligação ao receptor direcionado à Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2), presente em diversos órgãos do organismo humano, o que facilita a entrada viral nas células-alvo (Di Maria et al., 2020). A entrada viral ocorre principalmente pelo trato respiratório através da ligação do SARS-CoV-2 aos receptores de ECA-2 presentes nos pneumócitos do tipo II nos pulmões e a infecção celular desencadeia a resposta imune do hospedeiro através de uma cascata inflamatória iniciada pelas células apresentadoras de antígeno (Rabi et al., 2020). Conforme a gravidade da doença pode haver uma liberação ainda maior de citocinas, o que é comumente conhecido como tempestade de citocinas que ocorre justamente por uma hiperatividade do sistema imunológico (Coperchini et al., 2020; Laforge et

al., 2020).Huang et al., (2020), mostrou em seu estudo que há um aumento nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias ($\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-12 , IL-18 , IL-33 , $\text{TNF}\alpha$, $\text{TGF}\beta$) e quimiocinas (CXCL10 , CXCL8 , CXCL9 , CCL2 , CCL3 , CCL5) em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 e internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), conforme ilustrado na figura 1. Esse achado sustenta que a tempestade de citocinas faz parte do curso da doença em indivíduos que desenvolvem sua forma mais grave e que a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), bem como a falência múltipla de órgãos, são consequências dessa hiperatividade e podem resultar na morte do indivíduo (Singh et al., 2021).

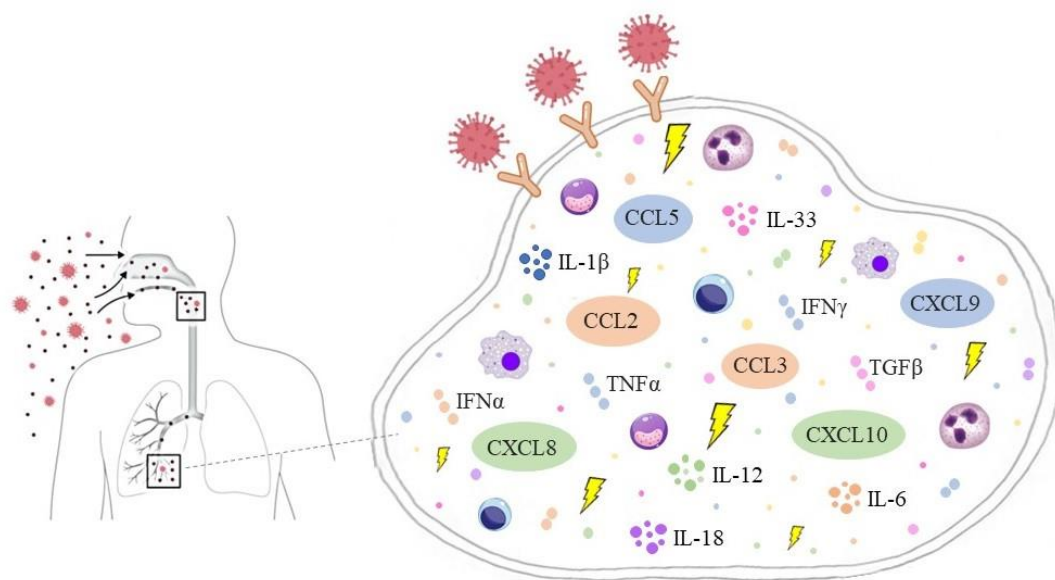


Figura 1: Esquematização do processo inflamatório desencadeado pelo contágio por SARS-CoV-2.

Fonte: a autora

Indivíduos que desenvolveram a forma mais grave da doença, na maioria dos casos, necessitaram de cuidados na UTI e em decorrência da rápida disseminação viral, o aumento no número de casos, bem como o uso indispensável de suporte ventilatório, requisitaram de uma demanda antes não vivenciada pelas UTIs, exigindo uma rápida expansão, tanto na infraestrutura e capacidade física, quanto na mão de obra qualificada através dos profissionais de saúde (Phua et al., 2020).

A UTI é uma unidade fechada e especializada em pacientes graves, nesse contexto muitos pacientes são submetidos a terapia medicamentosa com sedativos e drogas vasoativas, utilização de bloqueadores neuromusculares e de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) (Papali et al., 2019), dentre outras condutas que favorecem o imobilismo, aumentam o tempo de

internação hospitalar e o risco de vida. Além do mais, conforme ilustrado da figura 2, o ambiente é rico em estímulos sensoriais do tipo visual e auditivo (Gultekin et al., 2018), como as luzes e os alarmes dos ventiladores mecânicos, bem como dos demais equipamentos que beneficiam a equipe profissional, mas que afetam negativamente o paciente. Tudo isso corrobora para a Fraqueza muscular Adquirida na UTI (FA-UTI), a qual habitualmente ocorre de forma simétrica e generalizada, comprometendo a musculatura esquelética dos membros superiores e inferiores, incluindo a musculatura respiratória (Vanhorebeek et al., 2020). Outrossim, corroborando com a FA-UTI, o prolongamento do uso da VMI induz condições pró-inflamatórias que podem gerar uma fragilidade muscular (Disser et al., 2020) e a resposta inflamatória desencadeada pelo SARS-CoV-2, pode induzir respostas sistêmicas e comprometer todos os sistemas orgânicos, incluindo o sistema musculoesquelético. Esses fatores podem auxiliar a justificar o motivo pelo qual muitos convalescentes permanecem com sequelas 6 a 12 meses após alta hospitalar (Ma et al., 2022).

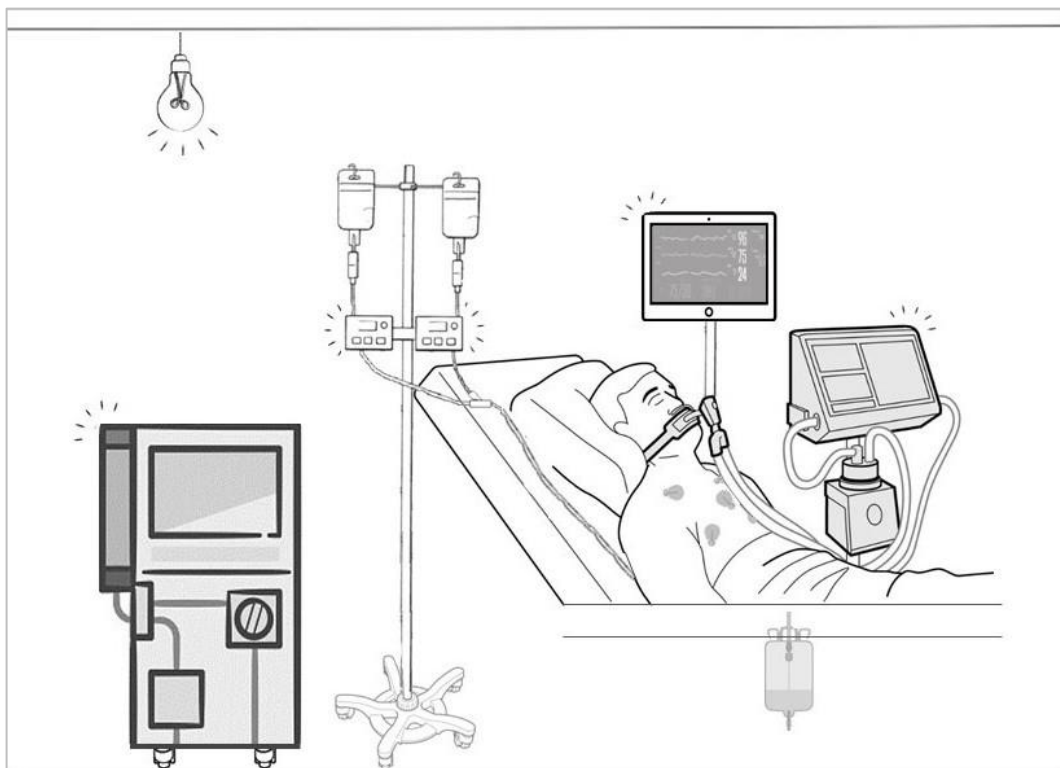


Figura 2: Ilustração do paciente crítico internado na UTI.

Fonte: a autora

1.2. Delimitação do tema

Já é conhecido que a infecção por SARS-CoV-2 desencadeia uma tempestade de citocinas em resposta ao processo inflamatório gerado e que muitos indivíduos acabam gravemente enfermos em decorrência dessa doença, muitas vezes necessitando de VMI e de altas concentrações de oxigênio (Huang et al., 2020). Nesse sentido, embora o oxigênio seja necessário para a respiração celular, ele gera Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que mesmo sendo essenciais na sinalização celular e nas respostas imunes, podem danificar moléculas como as proteínas e lipídios, gerando disfunções e até mesmo a apoptose das mesmas (Carr et al., 2020; Cumpstey et al., 2022). Além do mais, muitos estudos correlacionaram, em diferentes situações, altas concentrações de oxigênio com o aumento do estresse oxidativo (Tataranno et al., 2015; Hafner et al., 2021; Oldman et al., 2021; Topcu et al., 2021).

O estresse oxidativo se refere a um desequilíbrio entre as ERO e o sistema antioxidante. Em condições fisiológicas há a homeostase entre ambos, porém, diante algumas situações adversas pode haver a produção exacerbada de ERO, como o contato com agentes virais, podendo haver esse desequilíbrio (Romero-Cordero et al., 2021), o qual pode influenciar no aparecimento e/ou progressão de diversas disfunções, podendo gerar um desfecho clínico desfavorável (Pizzino et al., 2017). Acrescentando a isso, a Angiotensina II (Ang II) regula a ativação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase (NOX) e essa ativação é uma das principais fontes de formação de ERO (Rincón et al., 2015). Relembrando, que a ECA-2 é o receptor da Ang II e que também é a porta de entrada para o SARS-CoV-2, indivíduos infectados apresentam maiores quantidades de Ang II circulantes, permitindo com que haja ativação de NOX e consequentemente ERO, contribuindo para o estresse oxidativo e as respostas inflamatórias (Beltrán-García et al., 2020).

Devido a gravidade da Covid-19 foram necessárias condutas medicamentosas para suprir os danos no tecido pulmonar, como a utilização de corticosteroides, que foram amplamente utilizados para limitar a inflamação aguda em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Yesudhas et al., 2021), bem como a sedação profunda, na tentativa de evitar assincronias entre paciente-ventilador e consequentemente lesões pulmonares decorrentes da ventilação mecânica (Kapp et al., 2020). Contudo, por mais que sejam estratégias que tentem minimizar os danos no tecido pulmonar, devemos considerar que há efeitos colaterais em diversos sistemas, especialmente no muscular, devido ao desuso da musculatura esquelética,

uma vez que os corticosteroides estão diretamente relacionados a atrofia e a fraqueza muscular (Webster et al., 2019). Além disso, o imobilismo é um dos fatores que contribuem para a produção excessiva de ERO mitocondrial, comprometendo a capacidade respiratória mitocondrial e gerando alterações metabólicas (Pileggi et al., 2018), isso ocorre pelo suprimento inadequado de oxigênio que ocorre na doença crítica e agrava conforme a evolução do processo inflamatório, provocando um ciclo vicioso de danos, resultando em alterações degenerativas que contribuem para a FA-UTI, pois a síntese de proteínas musculares é dependente de ATP (Vanhorebeek et al., 2020).

Considerando que indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 podem desencadear um processo inflamatório grave e muitas vezes necessitem de internação na UTI e utilização de VM, precisando de altas concentrações de oxigênio, as quais tem relação direta com o estresse oxidativo, bem como o desuso muscular que ocorre pelo processo de internação hospitalar e condutas essenciais para redução de danos pulmonares, buscou-se analisar a relação entre o desuso muscular e o estresse oxidativo. Além disso, o estudo de Ma et al., (2022) identificou que cerca de 63% dos indivíduos que contraíram a doença e necessitaram de internação hospitalar podem ter permanecido com algum comprometimento funcional, mesmo após 12 meses de alta hospitalar e 58% podem estar dependendo de algo ou alguém até os dias de hoje para realizarem suas Atividades de Vida Diárias (AVDs). Baseado nisso, nossa pergunta de pesquisa: será que indivíduos internados na UTI covid apresentam maior estresse oxidativo do que aqueles internados na UTI adulto?

Nossa hipótese é de que a patologia possa desencadear um processo oxidativo exacerbado pela gravidade da doença e que consequentemente isso acabe influenciando na funcionalidade e no desfecho clínico dos indivíduos internados na UTI covid.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Investigar os possíveis comprometimentos funcionais e de estresse oxidativo, gerados a partir da infecção por SARS-CoV-2 naqueles indivíduos que necessitaram de internação na UTI.

2.2. Objetivos específicos

- Analisar os parâmetros de estresse oxidativo dos indivíduos internados na UTI covid e na UTI adulto;
- Identificar se os parâmetros de estresse oxidativo dos indivíduos internados na UTI covid e na UTI adulto apresentaram relação com o desfecho clínico;
- Comparar a funcionalidade, a mobilidade e a força muscular daqueles internados na UTI covid e na UTI adulto e identificar pontos divergentes;
- Verificar se há relação entre a funcionalidade, a mobilidade e a força muscular de indivíduos internados na UTI covid e na UTI adulto e seu desfecho clínico.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Participantes

Considerando os comprometimentos funcionais e celulares como variáveis categóricas ordinais e possuir infecção por SARS-CoV-2 como variável categórica dicotômica foi utilizado o teste do qui-quadrado para o cálculo amostral. Para um $\alpha=0,05$, um $\beta=0,20$ e uma diferença de proporção de 0,25, seriam necessários 106 pacientes, sendo que 53 deles iriam compor o grupo controle e os outros 53 o grupo covid. Nesse foram incluídos os indivíduos internados na UTI Covid e naquele, àqueles internados na UTI Adulto do Hospital Santa Casa de Uruguaiana-RS (HSCU). Havendo condições cognitivas e físicas, o paciente foi convidado a participar do estudo, perante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A), não havendo condições, o seu responsável foi contatado, explicado a ele sobre o estudo e estando ciente, permitindo as avaliações através da assinatura do TCLE. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), sob parecer de nº 5.177.577 (ANEXO B).

Foram incluídos no estudo, no grupo covid, 42 indivíduos de ambos os sexos e com idade superior a 18 anos que estiveram internados na UTI com diagnóstico de Covid-19 e no grupo controle, 53 indivíduos internados na UTI adulto, com idade superior a 18 anos e apresentando Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e/ou obesidade, independente do motivo da internação. As coletas de ambos os grupos ocorreram no período de julho de 2021 a abril de 2022. Foram excluídos àqueles portadores de doenças neuromusculares prévias, limitações prévias para as realizações das atividades de vida diária, gestantes, puérperas e indivíduos que foram transferidos de unidade hospitalar, impossibilitando o acompanhamento. Ainda, com o intuito de homogeneizar a amostra, na UTI adulto, foram excluídos aqueles que não apresentassem pelo menos uma das comorbidades citadas acima, visto que essas foram as comorbidades mais presentes nos indivíduos que contraíram a Covid-19.

3.2. Desenho experimental

Os participantes elegíveis foram avaliados durante todo o período de internação hospitalar obedecendo um intervalo de 5 dias entre as avaliações. A primeira avaliação ocorreu no momento da internação e o indivíduo foi acompanhado até apresentar um desfecho clínico,

sendo ele de alta hospitalar ou óbito, conforme ilustrado na figura 3. Os resultados que serão apresentados referem-se a primeira e a última avaliação, ou seja, os dados coletados no momento da internação e os últimos obtidos antes do desfecho clínico.

Em um primeiro momento foram coletados os dados contidos no prontuário médico e anexado em uma ficha de avaliação elaborada especificamente para os participantes do presente estudo (ANEXO C). Nessa contém dados pessoais, contato telefônico, número do registro hospitalar, data do início dos sintomas, data do diagnóstico e data da internação hospitalar, bem como questões sobre a vacinação, como o imunizante que recebeu, número de doses aplicadas e a data da primeira dose, cabe ressaltar que para os indivíduos internados na UTI adulto, perguntas relacionadas ao imunizante para a covid-19, foram desconsideradas.

Durante as avaliações, foram sinalizadas as condutas adotadas pela equipe no decorrer do período de internação, considerando aspectos relacionados ao sistema respiratório, tratamento medicamentoso e posicionamento. As avaliações foram realizadas no setor de internação em que o paciente estava internado, sendo elas realizadas nas instalações da UTI covid, UTI adulto e internações clínicas do hospital, conforme a evolução do quadro, sem um local propriamente adaptado às avaliações, sendo realizadas no próprio quarto ou leito do paciente. Por fim, as avaliações propostas pelo estudo foram realizadas em todos os momentos de reavaliações, respeitando as limitações individuais de cada avaliado, que se em condições de responder ou na presença de um responsável, antes de cada reavaliação, era novamente questionado se os testes poderiam ser feitos, e só a partir de então iniciava-se a reavaliação. Não houve nenhuma desistência após o início do estudo.



Figura 3: Desenho experimental.

Fonte: a autora

3.3. Avaliação funcional

O grau de dependência funcional foi mensurado através do Índice de Barthel (IB) que analisa diversas funções, desde os cuidados pessoais até a locomoção, incluindo a alimentação, higiene pessoal e auto-cuidado, funcionalidade do sistema urinário e gastrointestinal, transferências posturais, mobilidade e destreza para subir e descer degraus. Há pontuações distintas para os fatores citados e elas correspondem ao grau de limitação funcional ou auxílio necessário para realizar determinada tarefa, sendo que quanto maior a pontuação, mais funcional é o indivíduo. Nessa avaliação foram consideradas condições funcionais pré internação hospitalar através do questionamento ao próprio paciente ou aos familiares, quando necessário, quanto a sua funcionalidade na realização das atividades de vida diária (ANEXO D). Corroborando com a avaliação funcional, foi utilizada a Escala de Estado Funcional para Unidade de Terapia Intensiva (FSS-UTI), que avalia a capacidade de realizar tarefas funcionais como rolar, se transferir da posição supino para sentado, sentado para em pé, sentar-se à beira leito e deambular. A fim de quantificar essas tarefas, a escala apresenta um escore gradativo que varia de 0 a 7, sendo 0, incapaz de tentar ou concluir a tarefa completa em razão de fraqueza muscular e 7, independência total. Logo, quanto maior a pontuação, maior a independência funcional (ANEXO E).

A força muscular foi avaliada através da dinamometria de preensão palmar que mensura (em Kg) a força exercida através de uma isometria associada ao encorajamento verbal, realizada por meio do dinamômetro da marca Saehan e também o Score Medical Research council (MRC), que avalia a força muscular através de seis movimentos dos membros superiores e inferiores, bilateralmente: abdução de ombro, flexão de cotovelo, extensão do punho, flexão do quadril, extensão do joelho e dorsiflexão do tornozelo. Para estabelecer o grau de força muscular pelo MRC, é atribuída uma pontuação de 0 a 5 para cada movimento e o somatório final estabelece um escore que varia de 0 a 60, sendo que um escore abaixo de 48 é indicativo de fraqueza muscular (ANEXO F). Ainda, o Perme Intensive Care Unit Mobility Score foi utilizado para verificar a mobilidade dos avaliados, considerando desde a capacidade de compreensão e resposta de comandos, até a distância percorrida em 2 minutos. O escore contém 15 itens, os quais são subdivididos em 7 categorias: estado mental, potenciais barreiras à mobilidade, força funcional, mobilidade no leito, transferências, dispositivos de auxílio para deambulação e medidas de resistência, o escore final pode variar de 0 a 32, sendo que

pontuações mais altas correspondem a uma alta mobilidade e mais baixas referem-se a uma baixa mobilidade e alta necessidade de assistência (ANEXO G).

3.4. Preditores de mortalidade

Com o intuito de estimar a gravidade da doença e mensurar o risco de mortalidade, foram aplicadas as escalas Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II (APACHE II) (ANEXO H) e Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) (ANEXO I), as quais avaliam o sistema respiratório, cardiovascular, circulatório, renal, hepático e neurológico. Essas apresentam pontuações específicas de acordo com a gravidade do quadro, variando de 0 a 71 pontos e 0 a 148, respectivamente. Quanto maior a pontuação nessas escalas, maior o risco de mortalidade. Ainda, o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (ANEXO J), que analisa possíveis disfunções nos sistemas respiratório, circulatório, hepático, cardiovascular, neurológico e renal, foi aplicado com o objetivo de identificar disfunções orgânicas que esses indivíduos poderiam apresentar. Ademais, considerando que o Delirium está diretamente relacionado com a mortalidade, foi adicionado o Confusion Assessment method for the ICU (CAM-ICU) (ANEXO K), analisando se o paciente apresenta ou não Delirium no momento da avaliação. As avaliações foram conduzidas por um único avaliador e foram realizadas no leito onde o paciente encontrava-se.

3.5. Estresse oxidativo

Através da interação multiprofissional, foi possível termos acesso a amostra sanguínea dos indivíduos e a coleta foi realizada pelos profissionais do setor onde o paciente estava internado, seguindo as orientações da instituição. Tivemos acesso às amostras no laboratório de análises, onde o material foi cuidadosamente armazenado por uma integrante da equipe de pesquisa, com autorização do laboratório e da administração do hospital.

Quando o material chegou até às instalações da UNIPAMPA, foi realizada a preparação das lâminas através do esfregaço e na sequência a amostra foi homogeneizada, sendo possível a separação do plasma. Após esse processo, o plasma foi colocado em um novo eppendorf renomeado de forma que não fosse possível identificar de forma direta o pertencente àquele material, o qual foi armazenada a uma temperatura de -20°C e foi manuseado apenas no

momento da análise, evitando o descongelamento e congelamento do mesmo, o que poderia comprometer os resultados das investigações. Através desse material foi possível quantificarmos a lactato desidrogenase (LDH), vitamina C e vitamina D no soro através do equipamento Chem Well T da Labtest ®; Para o *Status Antioxidante Total* (TAS) em plasma foi utilizado o Kit da Randox ®; A glutathiona total (GSH) foi quantificada segundo (Akerboom & Sies, 1981). Para a avaliação do dano oxidativo a lipídios e proteínas foram realizadas, respectivamente, a peroxidação lipídica pela determinação de Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (Ohkawa et al., 1979) e a carbonilação de proteínas (Levine, 2002). Ambos os parâmetros utilizam estufa com temperatura controlada e banho-maria com circulação de água na preparação da amostra para posterior leitura em espectrofotômetro; E por fim, a avaliação do dano oxidativo no DNA foi realizado através do teste de micronúcleos de acordo com Schmid (1975).

3.6. Análise estatística

Os dados estão expressos em mediana $\pm$ intervalo de confiança 95%, conforme teste de normalidade verificado através do teste de Shapiro-Wilk, resultando em variáveis não paramétricas ($p < 0,05$). Na sequência, para as variáveis quantitativas, independentes e não-paramétricas foi realizado o teste de Mann-Whitney, para as variáveis quantitativas, pareadas e não-paramétricas foi utilizado o teste de Wilcoxon e para variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado. As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS 22.0, considerando significativos os valores de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Características dos participantes

A tabela 1 mostra as principais características dos indivíduos incluídos no estudo, sendo a amostra composta predominantemente pelo sexo feminino (52,6%), com mediana da idade de 65 anos, sendo que a maioria se auto-declarou como de cor branca (65,2%), apresentando estado civil de casado(a) (48,9%). Em relação ao tempo de internação na UTI, os indivíduos internados na UTI covid, apresentaram maior tempo de internação do que aqueles internados na UTI adulto ($p = 0,019$), porém não teve diferença significativa no tempo de internação hospitalar e foi possível identificar que a maioria dos indivíduos internados na UTI covid não apresentavam esquema vacinal completo (64,3%). As principais comorbidades encontradas em ambas as UTIs foram a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (73,7%), Diabetes Mellitus (DM) (44,2%) e obesidade (35,2%), não apresentando diferença quando comparado o número de casos entre as UTIs. Quando relacionado ao motivo de internação houve diferença significativa entre as UTIs, sendo que na UTI covid o único motivo de internação foi pela infecção pelo SARS-CoV-2 e na UTI adulto foram por questões neurológicas (34%), cardíacas (26,4%), sistêmicas (18,9%), respiratórias (9,4%), traumáticas (5,7%) e cirúrgicas (5,7%) ($p < 0,0001$). Considerando as principais complicações que tiveram relação com óbito, destacamos a Parada Cardiorrespiratória (PCR) ($p = 0,002$), a sepse ($p < 0,0001$) e o delirium ($p < 0,0001$), porém não houve diferença quando comparada essas duas complicações entre as duas UTIs. Por fim, relacionado ao desfecho clínico, foi possível observar que houve uma relação inversa entre a UTI covid e UTI adulto, uma vez que, encontramos um desfecho desfavorável maior na UTI covid (60,4%), contrário a UTI adulto, onde 71,4% dos internados apresentaram alta hospitalar ($p = 0,003$).

Tabela 1: Característica gerais dos indivíduos internados nas UTIs covid e adulto.

Variável	Total (n = 95)	UTI covid (n = 42)	UTI adulto (n = 53)	p-valor
Sexo				
Feminino (%)	50 (52,6)	21 (50,0)	29 (54,7)	0,683
Masculino (%)	45 (47,4)	21 (50,0)	24 (45,3)	
Idade (anos) MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	65 ± [61,21 – 67,44] (27 - 96)	64 ± [60,54 – 71,70] (27 - 96)	65 ± [59,37 – 66,44] (33 - 85)	0,422
Raça				
Branco (%)	60 (65,2)	28 (70,0)	32 (61,5)	0,722
Pardo (%)	31 (33,7)	12 (30,0)	19 (36,5)	
Preto (%)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Estado civil				
Solteiro (%)	13 (14,8)	7 (18,4)	6 (12,0)	0,129
Casado (%)	43 (48,9)	17 (44,7)	26 (52,0)	
Viúvo (%)	21 (23,9)	11 (28,9)	10 (20,0)	
Amasiado (%)	4 (4,5)	3 (7,9)	1 (2,0)	
União estável (%)	5 (5,7)	0 (0,0)	5 (10,0)	
Tempo na UTI (dias) MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	7 ± [8,90 – 12,80] (1 - 44)	11 ± [10,29 – 17,24] (1 - 44)	7 ± [6,50 – 10,59] (1 - 38)	0,019
Tempo de VM (dias) MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	9 ± [9,31 – 14,30] (1 - 36)	9 ± [8,15 – 15,71] (1 - 36)	9 ± [8,19 – 15,16] (1 - 36)	0,860
Tempo internação hospitalar (dias) MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	11 ± [12,38 – 18,53] (1 - 111)	11,50 ± [12,01 – 20,23] (1 - 58)	10 ± [10,37 – 19,48] (2 - 111)	0,509
Esquema vacinal				
Completo (%)	28 (100,0)	10 (35,7)	N/A	N/A
Incompleto (%)		18 (64,3)	N/A	
Principais comorbidades				
HAS (%)	70 (73,7)	27 (64,3)	43 (81,1)	0,106
DM (%)	42 (44,2)	17 (40,5)	25 (47,2)	0,540
Obesidade (%)	34 (35,8)	16 (38,1)	18 (34,0)	0,830
Motivo internação				
Covid (%)	42 (44,2)	42 (100,0)	0 (0,0)	0,0001
Neurológico (%)	18 (18,9)	0 (0,0)	18 (34,0)	
Cardíaco (%)	14 (14,7)	0 (0,0)	14 (26,4)	
Respiratório (%)	5 (5,3)	0 (0,0)	5 (9,4)	
Sistêmico (%)	10 (10,5)	0 (0,0)	10 (18,9)	
Traumático (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Cirúrgico (%)	3 (3,2)	0 (0,0)	3 (5,7)	
Principais complicações				
PCR (%)	12 (12,6)	8 (19,0)	4 (7,5)	0,124
Sepse (%)	48 (50,5)	24 (57,1)	24 (45,3)	0,304
Delirium (%)	64 (67,4)	29 (69,0)	35 (66,0)	0,828
Desfecho clínico				
Alta hospitalar	44 (46,3)	12 (28,6)	30 (71,4)	0,003
Óbito	51 (53,7)	32 (60,4)	21 (39,6)	

Legenda: Dados expressos em medianas e intervalos de confiança, com teste de Mann-Whitney e em frequências e percentuais com teste de Qui-quadrado de Pearson para as variáveis sexo, estado civil e motivo de internação; teste Exato de Fisher nas variáveis raça, sepse, DM, obesidade, delirium e desfecho clínico; Correção de Continuidade nas variáveis PCR e HAS. Valores em negrito demonstram $p < 0,05$.

4.2. Preditores de mortalidade

Considerando a primeira avaliação realizada ($n = 95$), o escore SOFA e a escala APACHE II foram maiores na UTI adulto ($n = 53$; $20,20 \pm [16,46 - 31,90]$ e $15 \pm [21,65 - 33,28]$, respectivamente) do que na UTI covid ($n = 42$; $0 \pm [6,62 - 22,93]$ e $9 \pm [13,45 - 25,49]$, respectivamente), apresentando maior predição de mortalidade ($p = 0,020$ para ambas as variáveis). Na última avaliação ($n = 73$), o escore SOFA e a SAPS II foram maiores na UTI covid ($n = 31$; $21,5 \pm [18,89 - 45,24]$ e $53 \pm [29,02 - 53,37]$, respectivamente) do que na UTI adulto ($n = 42$; $3,20 \pm [6,94 - 24,31]$ e $6,15 \pm [11,83 - 29,39]$, respectivamente) ($p = 0,044$ e $p = 0,031$, respectivamente) (Figura 4A). Na sequência, os instrumentos foram analisados quanto a sua relação com o desfecho clínico, sendo que os escores mais altos de SOFA na internação (alta hospitalar: $0 \pm [5,95 - 18,86]$; óbito: $20,20 \pm [17,99 - 35,22]$) e na última avaliação (alta hospitalar: $0 \pm [0,68 - 4,76]$; óbito: $33,30 \pm [33,15 - 57,68]$) foram relacionados ao óbito ($p = 0,005$ e $p < 0,0001$, respectivamente), o mesmo se repetiu para a escala APACHE II na internação (alta hospitalar: $8 \pm [13,05 - 24,53]$; óbito: $24 \pm [22,41 - 34,33]$) e na última avaliação (alta hospitalar: $8 \pm [7,18 - 10,66]$; óbito: $40 \pm [35,50 - 49,49]$) ($p = 0,012$ e $p < 0,0001$, respectivamente) e também para a escala SAPS II na internação (alta hospitalar: $10,60 \pm [14,25 - 27,58]$; óbito: $34,80 \pm [32,54 - 49,70]$) e na última avaliação alta hospitalar: $2,60 \pm [2,50 - 7,87]$; óbito: $66,10 \pm [48,12 - 66,01]$) ($p < 0,0001$ em ambas as análises) (Figura 4B). Com esses dados foi possível identificar que valores mais altos nos instrumentos de predição de mortalidade, SOFA, APACHE II e SAPS II, tendem a desfechos desfavoráveis, tanto na UTI covid quanto na UTI adulto, conforme demonstrado na figura 4.

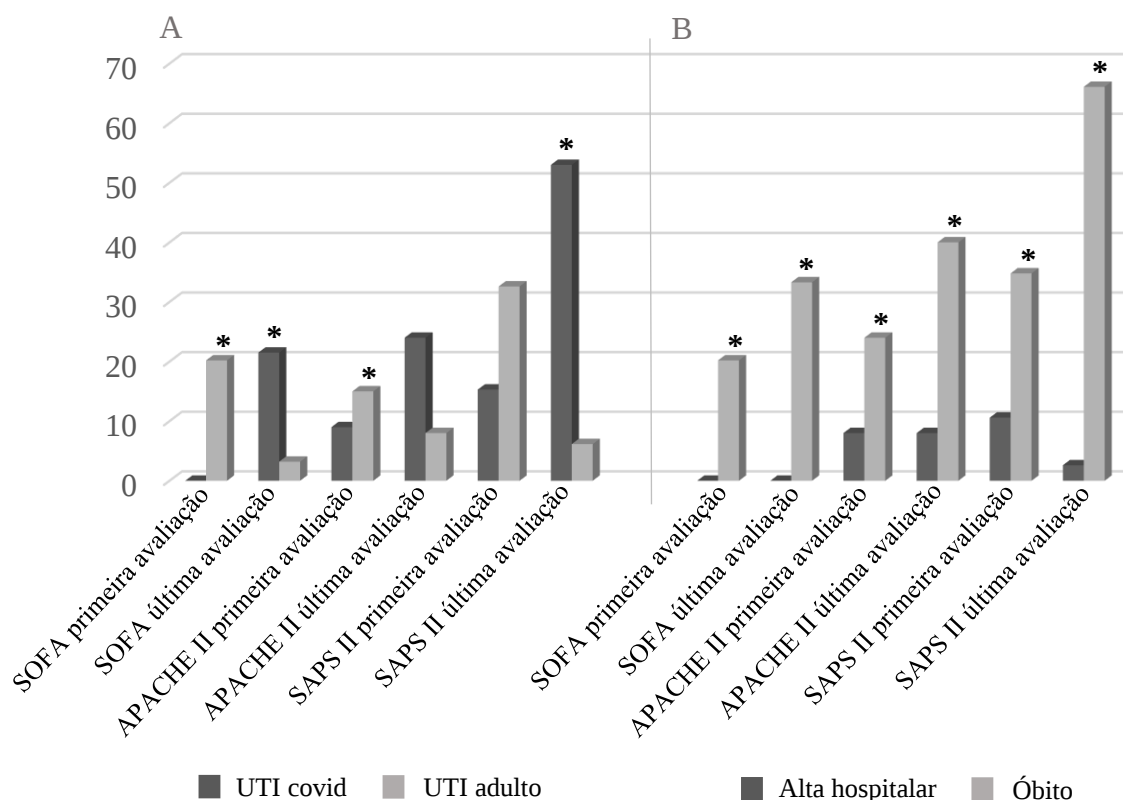


Figura 4: Interpretação dos instrumentos de predição de mortalidade comparando os dados da primeira e última avaliação da UTI covid e UTI adulto e a relação desses dados com o desfecho clínico.

Todas as análises estão expressas como MD $\pm$ IC95% e p-valor obtido pelo teste de Mann-Whitney. Legenda: SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; * p<0,05.

4.3. Estresse oxidativo

4.3.1. Estresse oxidativo entre as duas UTIs

Relacionado ao estresse oxidativo e a comparação entre as duas UTIs foi possível analisar que na última avaliação houve um maior dano a proteína nos indivíduos internados na UTI adulto, mensurado pelo carbonil ($2,511 \times 10^{-9} \pm [2,084 \times 10^{-9} - 3,307 \times 10^{-9}]$) do que naqueles internados na UTI covid ($1,856 \times 10^{-9} \pm [1,736 \times 10^{-9} - 2,381 \times 10^{-9}]$) (teste de Mann-Whitney, $p = 0,043$), ocorreu um aumento na contagem de MN na primeira avaliação ($57 \pm [50,44 - 57,53]$) e na última avaliação ($54 \pm [50,13 - 59,44]$) daqueles internados na UTI adulto, quando comparado a internação ($28,50 \pm [24,38 - 38,62]$) e última avaliação ($39 \pm [34,60 - 50,23]$) dos indivíduos internados na UTI covid ($p < 0,0001$ e $p = 0,015$, respectivamente). Em relação aos marcadores antioxidantes TAS e GSH, houve um aumento de ambos na primeira

($1,36 \pm [1,22 - 1,39]$ e $10,90 \pm [10,85 - 12,55]$, respectivamente, com $p < 0,0001$ para ambas as variáveis) e na última avaliação ($1 \pm [0,96 - 1,14]$, $p = 0,002$ e $10,25 \pm [9,67 - 11,95]$, $p < 0,0001$, respectivamente) nos indivíduos internados na UTI adulto, quando comparados com a primeira ($0,98 \pm [0,87 - 1,02]$ e $9 \pm [8,24 - 9,87]$, respectivamente) e última avaliação ($0,87 \pm [0,76 - 0,92]$ e $5,60 \pm [5,38 - 7,06]$, respectivamente) realizada com os indivíduos internados na UTI covid. E por fim, houve uma redução significativa em relação aos níveis séricos de vitamina D na UTI covid na primeira avaliação ($21,40 \pm [21,48 - 24,16]$) quando comparado com aqueles internados na UTI adulto ($23,90 \pm [23,36 - 26,05]$) e também em relação ao LDH em relação a UTI adulto ($551 \pm [449,86 - 590,04]$) quando comparado com a UTI covid ($660 \pm [590,22 - 718,31]$) na última avaliação ($p = 0,002$). Dados demonstrados na figura 5.

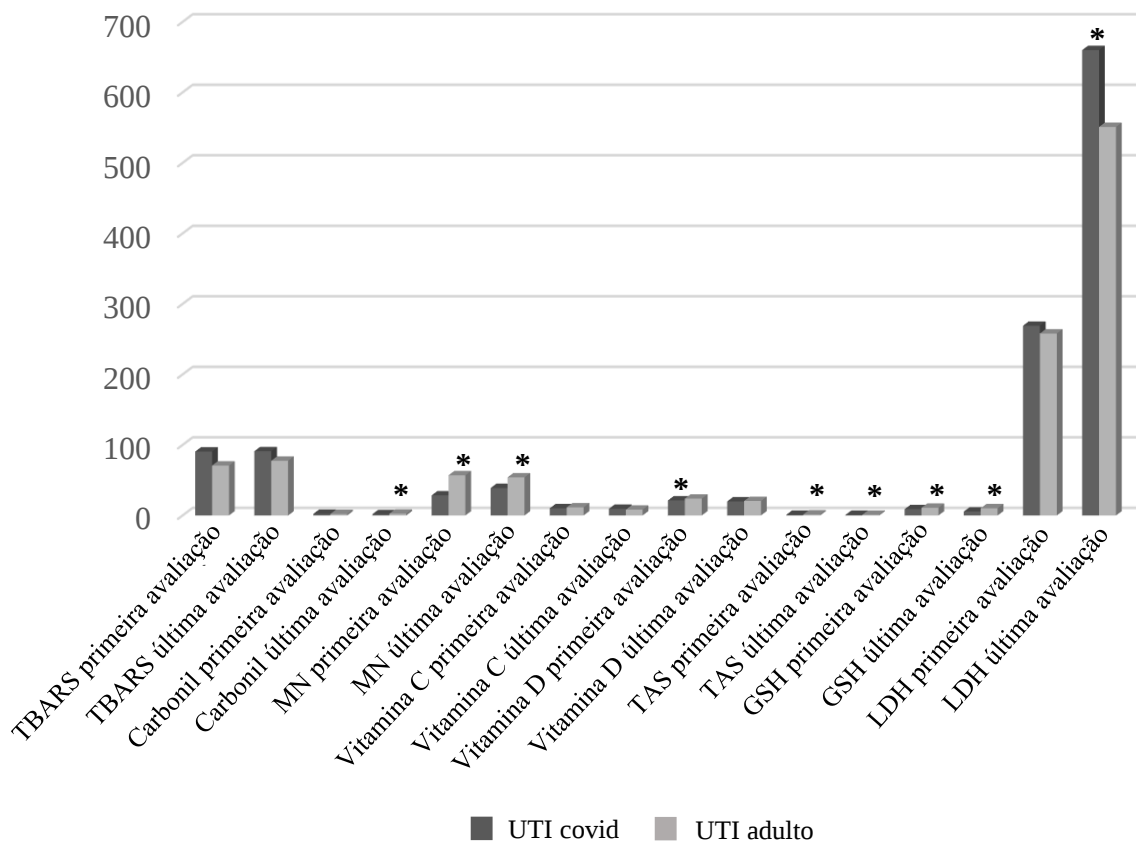


Figura 5: Parâmetros de estresse oxidativo na primeira e última avaliação do paciente na UTI covid e UTI adulto.

Dados expressos em MD $\pm$ IC95% e p-valor obtido pelo Teste de Mann-Whitney; TBARS: Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; Carbonil: Carbonilação de proteínas; MN: Micronúcleos; TAS: Status Antioxidante Total; GSH: Glutathiona total; LDH: Lactato Desidrogenase; *: $p < 0,05$

Vitamina C, vitamina D, TAS, GSH e LDH n total de 93 na primeira avaliação e 39 na última avaliação, sendo que na UTI covid na primeira avaliação o n foi composto por 42 indivíduos e na UTI adulto por 51 e na última avaliação, n de 19 na UTI covid e n de 20 na UTI adulto. Em relação ao TBARS, Carbonil e MN houve maior variação entre o n, sendo que o n total na primeira avaliação oscilou entre 89 e 92 e na última avaliação entre 60 e 62, sendo que, quando analisado esses valores nos grupos, a UTI adulto seguiu apresentando maior número de indivíduos em sua distribuição. Essa diferença ocorreu pois não tiveram amostras sanguíneas de alguns pacientes, tanto na internação quanto na última avaliação, uma vez que isso dependia da solicitação médica e isso pode ter interferido nos resultados. Além disso, como tínhamos acesso a amostra através do laboratório vinculado ao hospital, algumas amostras não foram suficientes para a realização de todos os testes. Ademais, alguns dados, como a contagem de MN, também apresentaram algumas interferências, pois devido a gravidade dos casos, algumas lâminas não foram possíveis de serem analisadas e/ou até mesmo preparadas pela qualidade do sangue para a realização do esfregaço.

4.3.2. Estresse oxidativo na UTI covid

Analisando o estresse oxidativo isoladamente em cada grupo, considerando os dados obtidos na primeira e na última avaliação, na UTI covid verificou-se o aumento no número de MN na última avaliação ($1,856 \times 10^{-9} \pm [1,736 \times 10^{-9} - 2,381 \times 10^{-9}]$) quando comparado com a primeira ($2,276 \times 10^{-9} \pm [1,911 \times 10^{-9} - 2,948 \times 10^{-9}]$) ($p = 0,004$), bem como um aumento significativo no LDH na última avaliação ($660 \pm [590,34 - 718,50]$), quando comparado com a primeira avaliação ($269 \pm 276,58 - 353,85$) ($p < 0,0001$) Ao contrário disso, houve uma redução significativa de GSH no momento da última avaliação ($5,60 \pm [5,38 - 7,06]$), considerando a primeira avaliação ($9 \pm [8,24 - 9,87]$) ($p = 0,001$), manifestado na figura 6.

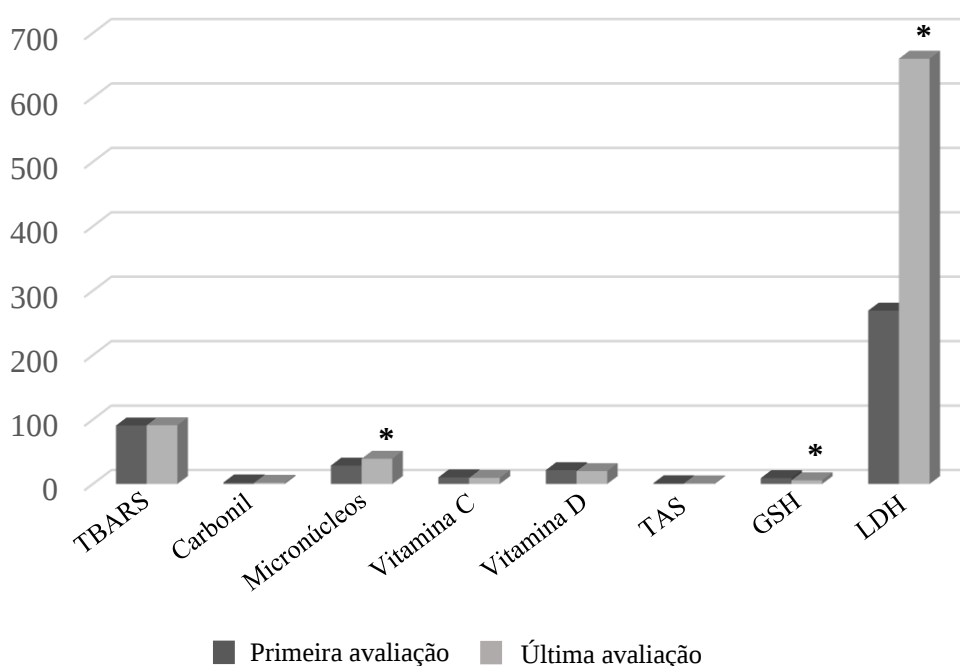


Figura 6: Comparação dos resultados do estresse oxidativo obtido na primeira e última avaliação realizada na UTI covid.

Dados expressos em MD±IC95% e p-valor obtido pelo Teste de Wilcoxon, considerando uma amostra com n=42 na primeira avaliação e n=19 na última avaliação para todas as variáveis, exceto TBARS e carbonil (primeira avaliação, n=40, última avaliação, n=27), MN (primeira avaliação, n=36, última avaliação, n=29); TBARS: Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; Carbonil: Carbonilação de proteínas; MN: Micronúcleos; TAS: Status Antioxidante Total; GSH: Glutathione total; LDH: Lactato Desidrogenase; *: p<0,05.

4.3.3. Estresse oxidativo na UTI adulto

Ponderando os achados relacionados ao estresse oxidativo encontrado na primeira avaliação e na última avaliação na UTI adulto, através da figura 7 identificou-se um aumento no dano a proteína verificado pelo carbonil na última avaliação ($2,511 \times 10^{-9} \pm [2,084 \times 10^{-9} - 3,307 \times 10^{-9}]$) quando comparado a primeira avaliação ($2,113 \times 10^{-9} \pm [1,720 \times 10^{-9} - 2,324 \times 10^{-9}]$) ($p = 0,033$), assim como nos níveis de LDH na última avaliação ($551 \pm [449,86 - 590,04]$) quando comparado a primeira avaliação ($258 \pm [261,64 - 328,17]$) ($p < 0,0001$). De maneira oposta, encontramos uma redução na contagem de MN na última avaliação ($54 \pm [50,13 - 59,44]$) quando comparada com a primeira ($57 \pm [50,44 - 57,33]$) ($p = 0,001$), houve redução na vitamina C na última avaliação ($8,30 \pm [5,80 - 10,44]$) comparada com a primeira ($11,50 \pm [10,29 - 13,86]$) ($p = 0,026$), assim como com a vitamina D, comparando a última avaliação ($20,55 \pm [17,21 - 24,11]$) com a primeira avaliação ($23,90 \pm [22,69 - 25,94]$) ($p = 0,030$) e

também houve redução de TAS na última avaliação ($1 \pm [0,96 - 1,14]$) contrastante com os valores encontrados na primeira avaliação ($1,36 \pm [1,22 - 1,39]$) ($p = 0,001$).

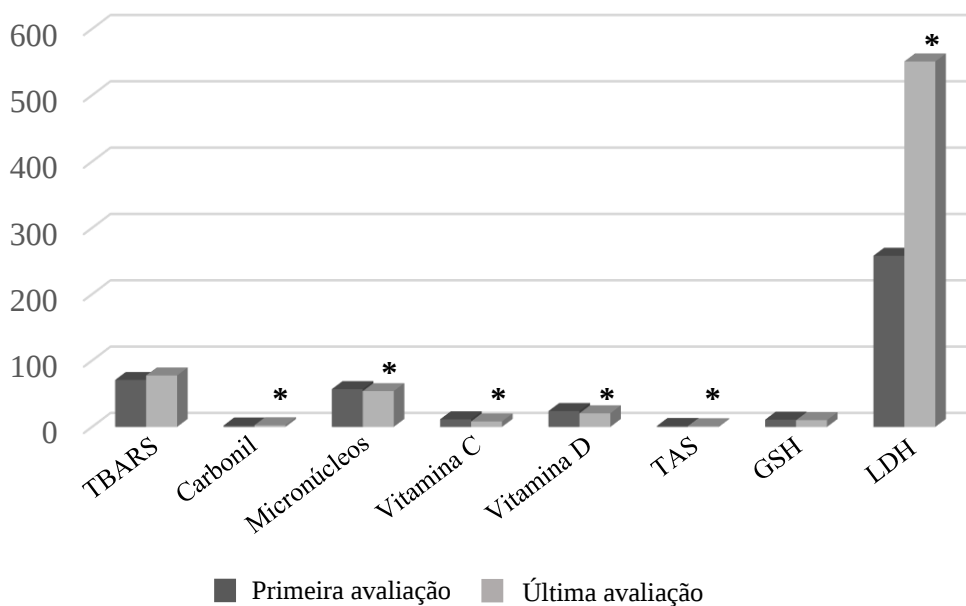


Figura 7: Comparação dos resultados do estresse oxidativo obtido na primeira e última avaliação realizada na UTI adulto.

Dados expressos em MD $\pm$ IC95% e p-valor obtido pelo Teste de Wilcoxon, houve variação no n amostral entre as variáveis na primeira avaliação/última avaliação identificadas a seguir conforme o teste: TBARS: 52/34; carbonil: 50/33; MN: 53/33; Vitamina C, Vitamina D, TAS, GSH e LDH: 51/20. TBARS: Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; Carbonil: Carbonilação de proteínas; MN: Micronúcleos; TAS: Status Antioxidante Total; GSH: Glutathiona total; LDH: Lactato Desidrogenase; *: $p < 0,05$.

4.4. Estado funcional

4.4.1. Estado funcional dos indivíduos internados na UTI covid

Conexo ao estado funcional, analisando os dados obtidos através da primeira e da última avaliação daqueles internados na UTI covid, visualizando tabela 2, foi possível identificar que houve uma redução na dinamometria à direita na última avaliação ($15 \pm [9,93 - 22,88]$) quando comparado a primeira avaliação ($19,50 \pm [17,24 - 27,27]$) ($p = 0,019$), assim como aconteceu com a dinamometria à esquerda que apresentou uma redução da última avaliação ($13 \pm [6,41 - 20,72]$) para a primeira ($18,25 \pm [14,99 - 25,58]$) ($p = 0,018$) e o mesmo se repete para o escore perme, identificando uma redução na mobilidade verificado quando comparamos a última ($0 \pm [4,33 - 12,67]$) com a primeira avaliação ($14 \pm [10,67 - 16,94]$) ($p = 0,002$).

Tabela 2: Comparação entre a funcionalidade da primeira e última avaliação na UTI covid.

	Primeira avaliação	Última avaliação	p-valor
FSS-ICU	(n= 29)	(n= 12)	0,400
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	26 ± [22,70 – 29,37] (7 - 35)	26 ± [20,90 – 30,94] (13 - 35)	
Barthel (pré)	(n= 26)	(n= 12)	1,000
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	100 ± [99,41 – 100,20] (95 - 100)	#	
Barthel (pós)	(n= 29)	(n= 12)	0,116
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	65 ± [57,81 – 78,19] (10 - 100)	62,50 ± [48,02 – 81,14] (15 - 100)	
MRC	(n= 29)	(n= 12)	0,260
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	57 ± [50,16 – 56,67] (31 - 60)	53,50 ± [49,31 – 56,02] (40 - 59)	
Dinamometria D	(n= 29)	(n= 11)	0,019
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	19,50 ± [17,24 – 27,27] (0,5 – 56,5)	15 ± [9,93 – 22,88] (1 – 35,5)	
Dinamometria E	(n= 16)	(n= 10)	0,018
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	18,25 ± [14,99 – 25,58] (0 – 48,5)	13 ± [6,41 – 20,72] (1,2 – 27,5)	
Perme	(n= 42)	(n= 30)	0,002
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	14 ± [10,67 – 16,94] (0 - 27)	0± [4,33 – 12,67] (0 - 29)	

Legenda: Todas as análises estão expressas como MD±IC95% e p-valor obtido pelo Teste Wilcoxon. FSS-ICU: Functional Status Score for the ICU (Escala de Estado Funcional para UTI); MRC: Medical Research Council; Valores em negrito representam $p < 0,05$; #: resultados que se mantiveram constantes.

4.4.2. Estado funcional dos indivíduos internados na UTI adulto

Relacionado com a funcionalidade na UTI adulto, houve diferença significativa entre a primeira e a última avaliação, apenas na variável perme, sendo que essa apresentou aumento significativo considerando a última avaliação ($5 \pm [7,74 - 14,41]$) em relação a primeira ($2 \pm [3,88 - 8,65]$) ($p < 0,0001$), assim como mostra a tabela 3.

Tabela 3: Comparação entre a funcionalidade da primeira e última avaliação na UTI adulto.

	Primeira avaliação	Última avaliação	p-valor
FSS-ICU	(n= 17)	(n= 25)	0,284
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	23 ± [17,21 – 27,85] (7 - 35)	20 ± [15,04 – 22,72] (5 - 35)	
Barthel (pré)	(n= 16)	(n= 21)	1,000
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	100 ± [94,59 – 101,03] (80 - 100)	100 ± [89,41 – 101,06] (45 - 100)	
Barthel (pós)	(n= 17)	(n= 25)	0,235
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	65 ± [41,31 – 69,87] (10 - 95)	55 ± [37,59 – 60,81] (10 - 100)	
MRC	(n= 16)	(n= 25)	0,237
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	54,50 ± [48,14 – 56,86] (38 - 60)	52 ± [42,06 – 53,46] (0 - 60)	
Dinamometria D	(n= 11)	(n= 24)	0,499
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	21 ± [15,56 – 28,06] (9 – 39,5)	13,75 ± [9,23 – 16,68] (0 – 35,5)	
Dinamometria E	(n= 14)	(n= 24)	0,483
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	18,25 ± [12,46 – 26,82] (0 – 40,5)	10,25 ± [7,84 – 14,77] (0 – 27,5)	
Perme	(n= 53)	(n= 41)	0,0001
MD±[IC95%] (mínimo-máximo)	2 ± [3,88 – 8,65] (0 - 26)	5 ± [7,74 – 14,41] (0 - 28)	

Legenda: Todas as análises estão expressas como MD±IC95% e p-valor obtido pelo Teste Wilcoxon. FSS-ICU: Functional Status Score for the ICU (Escala de Estado Funcional para UTI); MRC: Medical Research Council. Valores em negrito representam $p < 0,05$.

4.4.3. Análise comparativa do estado funcional dos indivíduos internados na UTI covid e UTI adulto

Após analisado de forma isolada a funcionalidade dos indivíduos internados em ambas as UTIs, a tabela 4 faz um paralelo entre os dois grupos e compará-los entre si. Dessa forma foi possível identificar um aumento significativo na funcionalidade dos indivíduos internados na UTI covid na última avaliação ($26 \pm [20,90 - 30,94]$) do que naqueles internados na UTI adulto ($20 \pm [15,04 - 22,72]$). Em relação a mobilidade, considerando a primeira avaliação os indivíduos que internavam na UTI covid apresentavam uma mobilidade maior ($14 \pm [10,67 - 16,94]$) do que aqueles que internavam na UTI adulto ($2 \pm [3,88 - 8,65]$). Ao contrário disso, na última avaliação os indivíduos internados na UTI adulto apresentavam maior mobilidade ($0 \pm [4,33 - 12,67]$) do que aqueles internados na UTI covid ($5 \pm [7,74 - 14,41]$).

Tabela 4: Comparação da funcionalidade entre a UTI covid e UTI adulto, tanto na primeira quanto na última avaliação.

	UTI covid		UTI adulto		UTI covid		UTI adulto	
	Primeira avaliação		p-valor		Última avaliação		p-valor	
FSS	(n= 29)	(n= 17)			(n= 12)	(n= 25)		
MD±[IC95%]	26 ±	23 ±			26 ±	20 ±		
(mínimo- máximo)	[22,70 – 29,37] (7 - 35)	[17,21 – 27,85] (7 - 35)	0,256		[20,90 – 30,94] (13 - 35)	[15,04 – 22,72] (5 - 35)	0,041	
Barthel (pré)	(n= 26)	(n = 16)			(n= 12)	(n= 21)		
MD±[IC95%]	100 ±	100 ±				100 ±		
(mínimo- máximo)	[99,41 – 100,20] (95 - 100)	[94,59 – 101,03] (80 - 100)	0,270		#	[89,41 – 101,06] (45 - 100)	0,385	
Barthel (pós)	(n= 29)	(n= 17)			(n= 12)	(n= 25)		
MD±[IC95%]	65 ±	65 ±			62,50 ±	55 ±		
(mínimo- máximo)	[57,81 – 78,19] (10 - 100)	[41,31 – 69,87] (10 - 95)	0,144		[48,02 – 81,14] (15 - 100)	[37,59 – 60,81] (10 - 100)	0,095	
MRC	(n= 29)	(n= 16)			(n= 12)	(n= 25)		
MD±[IC95%]	57 ±	54,50 ±			53,50 ±	52 ±		
(mínimo- máximo)	[50,16 – 56,67] (31 - 60)	[48,14 – 56,86] (38 - 60)	0,736		[49,31 – 56,02] (40 - 59)	[42,06 – 53,46] (0 - 60)	0,451	
Dinamometri a D	(n= 29)	(n= 11)			(n= 11)	(n= 24)		
MD±[IC95%]	19,50 ±	21 ±			15 ±	13,75 ±		
(mínimo- máximo)	[17,24 – 27,27] (0,5 – 56,5)	[15,56 – 28,06] (9 – 39,5)	0,929		[9,93 – 22,88] (1 – 35,5)	[9,23 – 16,68] (0 – 35,5)	0,334	
Dinamometri a E	(n= 16)	(n= 14)			(n= 10)	(n= 24)		
MD±[IC95%]	18,25 ±	18,25 ±			13 ±	10,25 ±		
(mínimo- máximo)	[14,99 – 25,58] (0 – 48,5)	[12,46 – 26,82] (0 – 40,5)	0,967		[6,41 – 20,72] (1,2 – 27,5)	[7,84 – 14,77] (0 – 27,5)	0,564	
Perme	(n= 42)	(n= 53)			(n= 30)	(n= 41)		
MD±[IC95%]	14 ±	2 ±			0 ±	5 ±		
(mínimo- máximo)	[10,67 – 16,94] (0 - 27)	[3,88 – 8,65] (0 - 26)	0,0001		[4,33 – 12,67] (0 - 29)	[7,74 – 14,41] (0 - 28)	0,049	

Legenda: Todas as análises estão expressas como MD±IC95% e p-valor obtido pelo Teste Wilcoxon. FSS-ICU: Functional Status Score for the ICU (Escala de Estado Funcional para UTI); MRC: Medical Research Council; Valores em negrito representam p<0,05; #: resultados que se mantiveram constantes.

5. DISCUSSÃO

Acompanhamos o processo de internação de indivíduos internados na UTI covid e na UTI adulto, com foco em identificar as alterações funcionais e o estresse oxidativo desses. Foi possível identificar que pacientes admitidos na UTI adulto eram mais críticos e esses apresentaram maior estresse oxidativo, ao contrário dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 no momento da internação. Entretanto, quando considerada a última avaliação, os pacientes com Covid-19 eram mais graves e aqueles que recebiam alta hospitalar apresentam fraqueza muscular e redução na mobilidade. Contudo, comparada a funcionalidade entre as duas UTIs, os pacientes com Covid-19 apresentavam melhor recuperação da funcionalidade do que aqueles que ficaram internados na UTI adulto.

No presente estudo, as principais doenças de base foram HAS, DM e obesidade (Tabela 1). A presença dessas, faz com que ocorra uma resposta imune inadequada e mais fraca, favorecendo uma replicação viral sustentada, potencializando as complicações relacionadas aos casos mais graves da doença (Blanco-Melo et al., 2020). Ademais, essas comorbidades apresentam relação direta com o estresse oxidativo e com a gravidade da doença, aumentando a produção de ERO e promovendo o desequilíbrio entre pró-oxidação e antioxidação, podendo ainda gerar uma inflamação sistêmica (Hertiš Petek et al., 2022). Os achados corroboram com o estudo, sendo que, 80% dos indivíduos que evoluíram a óbito e que estavam internados na UTI covid, estando essas relacionadas com altas taxas de óbitos em indivíduos que contraíram a Covid-19 (Zhou et al., 2020; Huang et al., 2020; Ishak et al., 2022).

Contribuindo com desfechos desfavoráveis, evidências apontam para uma taxa média mais rápida de declínio da carga viral entre indivíduos vacinados e infectados pelo SARS-CoV-2 em comparação com indivíduos não vacinados, os quais ficam mais vulneráveis à infecção (Lee et al., 2022). Esse dado contribui e pode justificar o alto índice de óbito na UTI covid, considerando que a maioria dos indivíduos estavam com esquema vacinal incompleto e que, conforme estudo de Bar-On et al., (2021) e Chenchula et al., (2022), o esquema vacinal completo está relacionado com a baixa gravidade da doença e consequentemente um melhor prognóstico.

Há diversos instrumentos que mensuram a gravidade do quadro clínico dos indivíduos, especialmente no momento da internação, como APACHE II e SAPS II (Takekawa et al., 2022),

mas também há aqueles que possuem a capacidade de acompanhar a gravidade durante o processo de internação, verificando a presença de disfunções orgânicas, como o escore SOFA (Vincent et al., 1996) e ambos os instrumentos foram reprodutíveis durante a pandemia da Covid-19 (Zou et al., 2020; Wilfong et al., 2021). Nossos dados mostram que nas primeiras avaliações houveram maiores valores nos escores SOFA e APACHE II na UTI adulto, o que indica que os indivíduos que internaram nessa UTI apresentavam uma maior gravidade no momento da internação (Figura 4A). Um dos fatores que pode ter contribuído para isso é a heterogeneidade do público atendido na unidade, uma vez que a mesma recebeu casos neurológicos (34%), cardíacos (26,4%), sistêmicos (18,9%), respiratórios (9,4%), traumáticos (5,7) e cirúrgicos (5,7%). Em contra partida, encontramos um aumento na SOFA e na SAPS II na última avaliação na UTI covid (Figura 4A), isso nos direciona a interpretação de que os indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 ficaram mais graves conforme o processo de internação (Taylor et al., 2021) e talvez por isso tenhamos encontrado um maior dano oxidativo na UTI adulto, onde os indivíduos já internavam graves.

Em seu estudo, Morkar et al., (2022), realizaram uma comparação entre os três instrumentos citados e encontraram uma melhor previsibilidade da mortalidade quando o escore SOFA e a SAPS II foram combinadas na avaliação, sendo que a APACHE II apresentou maior sensibilidade nas primeiras 48 horas de internação. Diante do exposto, mesmo que o SAPS II seja um instrumento aplicável no momento da internação, foi possível identificar que esse pode ser um instrumento importante de ser aplicado durante o processo de internação, assim como através do SOFA, principalmente nos primeiros 5 dias (Holder et al., 2017), além de que, é visível a aplicabilidade de ambos os instrumentos de forma combinada, o que permite acompanhar o quadro clínico do paciente durante todo o processo de internação hospitalar. A Figura 4B está relacionada a esses preditores e a relação com o desfecho clínico, sendo que, valores mais altos desses instrumentos foram diretamente relacionados com o óbito (Kądziołka et al., 2019). Por mais que muitos estudos tragam o SOFA como um preditor de mortalidade, o escore tem como objetivo a identificação de disfunções orgânicas (Vincent et al., 1996) e na sequência constatarem grande relação entre a presença de sepse e aumento na mortalidade (Ferreira, 2001). Por isso hoje conseguimos fazer essa associação entre a sepse e a mortalidade e levando em consideração o cenário pandêmico, o estudo de Beigmohammadi et al., (2022) identificou que o SOFA avaliado diariamente foi um melhor preditor de mortalidade do que o APACHE II em pacientes críticos e isso pode ser justamente pela avaliação ocorrer de forma recorrente.

Durante a análise do estresse oxidativo, foi possível identificar um maior dano à proteína nos indivíduos internados na UTI adulto verificado através da última avaliação (Figura 5), o que não era o esperado, contudo, isso indica que provavelmente o primeiro fator a ser alterado na Covid-19 é a cascata inflamatória e não o estresse oxidativo. Há grande relação entre o aumento na concentração de proteínas carboniladas e a sepse (Carr et al., 2020) e ao encontro disso, 45,3% dos avaliados na UTI adulto apresentaram quadro de sepse em algum momento da internação hospitalar, o que provavelmente contribuiu para esse dano. Em controvérsia, mesmo que a 57,1% dos indivíduos internados na UTI covid tenha apresentado quadro de sepse, os mesmos não apresentaram esse dano. Conforme sugere o mesmo estudo citado anteriormente, as ERO podem reagir de forma direta ou indireta para formar as porções carbonil e como a produção de superóxido é maior na presença de grandes concentrações de oxigênio (Carr et al., 2020), associamos que seja essa a justificativa, uma vez que os indivíduos da UTI adulto internaram de forma mais grave, identifica pelos escores SOFA e APACHE II. Somando-se a isso, o estudo de Spencer et al., (2022) aborda que os escores de predição de mortalidade estão correlacionados com as carbonilas de proteínas, se o escore identificar gravidade, haverá dano à proteína.

Contribuindo com as análises do estresse oxidativo, a frequência de micronúcleos (MN) apresenta relação direta com a gravidade da disfunção, bem como desbalanço redox (Deo et al., 2021). Conforme visualizado na Figura 5, houve um aumento significativo na contagem de MN na UTI adulto tanto na primeira quanto na última avaliação quando comparado com a UTI covid. Levando em consideração que os MN estão diretamente relacionados com a gravidade do quadro e que indivíduos que internaram na UTI adulto apresentavam predição para quadro séptico, bem como elevado índice de mortalidade, acreditamos que essa seja a principal justificativa para esse dado. Um dos mecanismos responsáveis pela formação dos MN é um defeito ou alteração em uma ou mais proteínas do aparelho mitótico (Kirsch-Volders & Fenech, 2021) e provavelmente devido a isso seja possível encontrar relação entre o dano à proteína e a frequência de MN (Deo et al., 2021). Presumindo isso e que houve um aumento no dano à proteína na última avaliação, era esperado que houvesse também um aumento significativo na contagem de MN nos indivíduos internados na UTI adulto e conseguimos confirmar essa relação quando a comparação foi realizada entre as duas UTIs. De forma contraditória, quando realizada uma comparação apenas na UTI adulto encontramos uma redução na frequência de

MN na última avaliação (Figura 7), acredita-se que isso tenha ocorrido pela relação dos MN com o sistema imune, bem como pelo tratamento intensivo que os indivíduos receberam.

Um maior número de MN pode influenciar o sistema imunológico e resultar em uma resposta imune ineficaz, favorecendo a proliferação de vírus de RNA, além de amplificar a tempestade de citocinas induzindo células imunes a uma resposta exacerbada, fazendo com que órgãos infectados sejam ainda mais exigidos, podendo os levar a falência (Kirsch-Volders & Fenech, 2021). Esse cenário foi reproduzido na UTI covid, onde foi possível visualizar um aumento na frequência de MN na última avaliação (Figura 6), correspondendo ao aumento da gravidade, já discutido anteriormente, através dos resultados dos escores SAPS II e SOFA na última avaliação.

A vitamina D apresenta efeitos antioxidantes, o que pode ser útil na atenuação dos sintomas da Covid-19, entretanto, uma deficiência dessa vitamina está associada a suscetibilidade e risco de mortalidade (de las Heras et al., 2020). Nosso estudo encontrou uma redução significativa nas concentrações de vitamina D na UTI covid na primeira avaliação, com uma mediana de 21,40, contra 23,90 da UTI adulto (Figura 5), o que pode ter contribuído para o desfecho clínico desfavorável desses indivíduos.

Há relação entre a redução nos níveis séricos de vitamina D com presença recorrente de processos infecciosos (Muntean & Săsăran, 2021), o que justifica a redução dessa vitamina encontrada na UTI adulto na última avaliação (Figura 7), visto que esse público foi aquele que apresentou maior índice de mortalidade na primeira avaliação, possivelmente em decorrência de diversos casos de disfunção orgânica. Isso se sustenta quando verificamos uma redução da vitamina C na última avaliação desses indivíduos e estudos trazem a relação entre essa redução em pacientes que apresentaram quadro séptico (Spencer et al., 2022). Essa relação não foi visualizada na UTI covid, pois a sepse ocorreu em maior parte durante o processo de internação e a alteração nos níveis séricos ocorrem após um período da disfunção e não de forma momentânea, se outras análises fossem realizadas, possivelmente encontraríamos essa mesma relação.

Apresentar um Status Antioxidante Total (TAS) mais elevado sugere uma resposta mais eficaz em relação a disfunções sistêmicas, tanto é que muitos estudam e sugerem a suplementação de antioxidantes para indivíduos que possuem crônicas ou que há predisposição

de evoluir de forma negativa (Zhong et al., 2022; Hertiš Petek et al., 2022). Contribuindo ao achado, quando comparado os níveis de TAS entre a UTI covid e adulto, essa apresentou níveis mais elevados e apoiou um desfecho clínico mais favorável que aquela. Ao serem analisados os dados apenas da UTI adulto, houve um efeito contrário em relação a primeira e última avaliação, onde se observou uma queda nos níveis de TAS (Figura 7). Cabe ressaltar que nem sempre uma redução nos níveis séricos desse antioxidante significa um dano oxidativo, por vezes pode significar que o mecanismo de defesa efetuou sua função de forma eficaz (Vasconcelos et al., 2007) e acreditamos nessa resposta, em razão de que obtivemos um bom índice de recuperação, principalmente se relacionarmos a UTI covid.

A glutathiona (GSH) é um antioxidante fisiológico com correlação positiva em alterações metabólicas, contribuindo para o dano de tecidos e células pode ser um importante marcados de disfunções, devido sua importância na manutenção do equilíbrio redox (Teskey et al., 2018) e encontramos altos níveis de GSH na UTI adulto tanto na primeira, quanto na última avaliação. Níveis elevados no momento da internação são esperados pela gravidade desses pacientes e a permanência desses níveis pode ser pelo comprometimento celular e danos decorrente do processo de internação. Ainda, a vitamina D possui grande função reguladora sobre os níveis de GSH, podendo interferir em sua atividade e evitar complicações geradas pela sua desregulação (Gu et al., 2022), sendo mais um fator que indica a suplementação como uma possível estratégia para amenizar as consequências geradas pelo estresse oxidativo.

Contudo, embora haja grande associação entre elevados níveis de GSH e o estresse oxidativo, há condições patológicas que se manifestam com níveis reduzidos de GSH, como a DM e o câncer. Isso ocorre, pois níveis reduzidos de GSH estão relacionados a disfunção mitocondrial e de forma respectiva haverá o aumento de ERO e dessa forma haverá também o estresse oxidativo (Teskey et al., 2018). Essa relação foi encontrada na UTI covid, sendo que verificou-se uma redução nos níveis de GSH na última avaliação.

Relacionado as lesões celulares, há associação com a gravidade da doença e elevadas concentrações de lactato desidrogenase (LDH), além desse ser um preditor de insuficiência respiratória em pacientes com Covid-19 (Poggiali et al., 2020) e por isso, muitos estudos associaram altos níveis de LDH ao óbito (Wang et al., 2021). Porém não encontramos relação entre o aumento de LDH e o desfecho clínico, isso pode ser justificado pelo estágio da doença em que os níveis de LDH foram analisados, posto que, tanto em indivíduos que sobreviveram,

quanto aqueles que não sobreviveram, ocorreu um aumento de LDH no estágio inicial da doença, apresentando uma redução nesses níveis a partir do 13º dia de infecção (Zhou et al., 2020).

Embora muito se tenha discutido sobre o equilíbrio entre compostos oxidantes e os mecanismos de defesa, principalmente daqueles que ficaram internados na UTI, é de suma importância visualizarmos o lado externo do nosso organismo e pensarmos na aplicabilidade de tudo que viemos estudando até agora, mas importante do que isso, identificarmos o quanto isso irá influenciar nas Atividades de Vida Diárias (AVDs) daqueles que em algum momento retornarão para casa. Há forte evidência de que indivíduos que tiveram estresse oxidativo podem apresentar processos patológicos crônicos como doenças auto-imune, câncer, cardiopatias, DM, HAS, dentre outras patologias (Vasconcelos et al., 2007; Pizzino et al., 2017).

A força muscular é reduzida em 3-11% em pacientes com SDRA criticamente enfermos (Fan et al., 2014), assim como aqueles infectados pelo SARS-CoV-2. O cenário foi reproduzido nesse estudo, sendo que houve uma perda muscular de 7,6% naqueles internados em virtude da Covid-19 (Tabela 2). Contribuindo com esse dano, a utilização de sedoanalgesia, bloqueadores neuromusculares, drogas vasoativas, hemodiálise, procedimentos invasivos e demais condutas rotineiras na terapia intensiva influencia diretamente nesse cenário de fraqueza muscular (Zhang et al., 2021), além de favorecer o imobilismo que é um dos fatores de risco mais associados a FA-UTI (Vanhorebeek et al., 2020).

Kara et al., (2021), baseou-se que, uma redução de força muscular mensurada pela dinamometria aumentou cerca de três vezes o risco da manifestação da forma mais grave da Covid-19. No estudo foi considerada como referência uma força média de indivíduos jovens saudáveis de 32 Kg em homens e 19 Kg em mulheres, reduções nesses valores foram considerados com as manifestações graves. Por ser uma ferramenta que se mostra eficaz para prever a força e a função da musculatura geral, incluindo a musculatura respiratória, as avaliações através da dinamometria na UTI covid mostraram uma redução significativa da força muscular em decorrência do processo de internação (Tabela 2). Mostrando a relação entre fraqueza muscular e a internação na UTI, o estudo de Ali et al., (2008), encontraram que homens deveriam apresentar força <11 Kg e as mulheres <7 Kg na avaliação pela dinamometria para considerarem como FA-UTI. Em nosso estudo, na UTI covid, encontramos uma força muscular

na última avaliação na dinamometria à D de 15 Kg (homens: 20 Kg e mulheres: 13,75 Kg) e à E de 13 Kg (homens: 17,50 Kg e mulheres: 7 Kg) e na UTI adulto, na dinamometria à D de 13,75 Kg (homens: 15 Kg e mulheres: 13,75 Kg) e à E de 10,25 Kg (homens: 12,75Kg e mulheres: 10,25 Kg).

Havia grande curiosidade em termos da relação da funcionalidade com o desfecho clínico, visto que alguns estudos trazem uma possível relação entre a função e o prognóstico (Monsees et al., 2022), contudo, devido a gravidade do quadro dos indivíduos internados na UTI covid, não foi possível obtermos dados da última avaliação funcional desses indivíduos antes que os mesmos evoluíssem a óbito. Mesmo não tendo números significativos, frisamos que, se houvesse essa avaliação, possivelmente encontraríamos uma relação entre baixa funcionalidade e pior prognóstico, pois esses indivíduos permaneceram mais tempo internados na UTI (Tabela 1), sob efeito de fármacos e uso de VMI, contribuindo para o imobilismo e a gravidade da doença (Kapp et al., 2020).

Em contra partida, menor tempo na UTI pode ser benéfico na recuperação (Eggmann et al., 2020), assim como demonstrado nos pacientes internados na UTI adulto que apresentaram menor tempo de internação na UTI (Tabela 1) e apresentaram um aumento significativo na mobilidade quando comparada a primeira com a última avaliação funcional (Tabela 3). Levando em consideração que a funcionalidade é um fator importante para o desfecho clínico, acreditamos que esse seria um potente instrumento para realizar esse acompanhamento, uma vez que encontramos diferenças significativas em ambas as UTIs comparando os resultados da primeira e da última avaliação (Tabelas 2 e 3), bem como quando comparamos os resultados entre elas. Além disso, os resultados foram diretamente relacionados ao desfecho clínico, sendo que, houve uma redução no escore perme da última avaliação na UTI covid e a mesma apresentou o maior índice de óbito, ao contrário da UTI adulto que apresentou um aumento no escore perme na última avaliação e apresentou maior taxa de alta hospitalar. Isso nos faz expandir nossos olhares quanto a capacidade de avaliação desse instrumento que permitiu realizar um acompanhamento do quadro clínico do paciente de uma forma fácil e rápida, deixando visível o domínio em que há maior limitação, além de ter apresentado relação com o desfecho clínico.

Torna-se relevante fazer algumas observações quanto as avaliações funcionais. A primeira delas é que antes da internação hospitalar os indivíduos apresentam funcionalidade

preservada, sendo possível identificar pelo índice de barthel pré que variou entre 80 e 100 nas duas UTIs (Tabelas 2 e 3). Além disso, tanto na primeira quanto na segunda avaliação foram considerados alguns fatores para que os dados fossem o mais fidedigno possível. Assim, desconsideramos a avaliação funcional de indivíduos não colaborativos, com nível de consciência abaixo de 12, avaliado pela escala de Glasgow, e com presença de Delirium, mensurado pela escala CAM-ICU. Ademais, também consideramos que pode haver interferência de outras variáveis, tais como presença de quadro algico, edema, acesso venoso periférico e procedimentos invasivos com restrições de mobilidade que podem ter mascarado alguns resultados.

Diversos estudos apontavam que indivíduos internados na UTI covid apresentam redução na força muscular e na funcionalidade (Disser et al., 2020; Huang et al., 2021), mas ainda não havia comparação entre indivíduos internados na UTI covid e na UTI adulto. A tabela 4 traz essa comparação e mostra que indivíduos com Covid-19 que receberam alta hospitalar apresentavam maior funcionalidade do que aqueles que não internaram pela doença. Considerando a alteração na função mitocondrial gerada pelo estresse oxidativo e sua relação com o quadro séptico, pode ser que haja uma relação entre o dano oxidativo, a sepse e a funcionalidade, pensando principalmente nos indivíduos que já internam apresentado disfunção orgânica.

O estudo de Timenetsky et al., (2021) mostra que indivíduos com Covid tendem a internar com menor mobilidade e a recuperam durante o processo de internação. Entretanto, quando realizamos uma relação entre as UTIs, indivíduos que internaram na UTI covid apresentavam maior mobilidade, mensurada pela perme, do que aqueles internados na UTI adulto e que esse dado foi inverso no momento da última avaliação. Ressaltamos que pode haver influência da gravidade dos casos em ambos os dados, uma vez que, não houve critérios de avaliação para o score perme como houve para os instrumentos de avaliação funcional, sendo assim, todos os pacientes foram incluídos e lembramos que no momento da internação os casos mais graves foram associados a UTI adulto e na última avaliação a UTI covid.

6. CONCLUSÃO

Identificamos que indivíduos admitidos na UTI adulto eram mais graves e apresentaram maior estresse oxidativo e menor funcionalidade do que pacientes com Covid-19. Isso sugere que pode haver uma relação entre o estresse oxidativo e a disfunção orgânica e não necessariamente a uma patologia em específico e que as alterações funcionais também ocorrerem como consequência de um processo e não de um ponto inerente.

7. FINANCIAMENTO

Programa de Auxílio da Pós-Graduação da UNIPAMPA (PAPG), bolsa CAPES, CNPq e FAPERGS

8. REFERÊNCIAS

- Akerboom, T. P. M., & Sies, H. (1981). [48] Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples (pp. 373–382). [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(81\)77050-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(81)77050-2)
- Ali, N. A., O'Brien, J. M., Hoffmann, S. P., Phillips, G., Garland, A., Finley, J. C. W., Almoosa, K., Hejal, R., Wolf, K. M., Lemeshow, S., Connors, A. F., & Marsh, C. B. (2008). Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(3), 261–268. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1829OC>
- Bar-On, Y. M., Goldberg, Y., Mandel, M., Bodenheimer, O., Freedman, L., Kalkstein, N., Mizrahi, B., Alroy-Preis, S., Ash, N., Milo, R., & Huppert, A. (2021). Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*, 385(15), 1393–1400. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
- Beigmohammadi, M. T., Amoozadeh, L., Rezaei Motlagh, F., Rahimi, M., Maghsoudloo, M., Jafarnejad, B., Eslami, B., Salehi, M. R., & Zendehtdel, K. (2022). Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. *Canadian Respiratory Journal*, 2022, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2022/5129314>
- Beltrán-García, J., Osca-Verdegai, R., Pallardó, F. v., Ferreres, J., Rodríguez, M., Mulet, S., Sanchis-Gomar, F., Carbonell, N., & García-Giménez, J. L. (2020). Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19-Associated Sepsis: The Potential Role of Anti-Oxidant Therapy in Avoiding Disease Progression. *Antioxidants*, 9(10), 936. <https://doi.org/10.3390/antiox9100936>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Möller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- Carr, A. C., Spencer, E., Mackle, D., Hunt, A., Judd, H., Mehrtens, J., Parker, K., Stockwell, Z., Gale, C., Beaumont, M., Kaur, S., Bihari, S., & Young, P. J. (2020). The effect of conservative oxygen therapy on systemic biomarkers of oxidative stress in critically ill patients. *Free Radical Biology and Medicine*, 160, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.018>
- Chenchula, S., Karunakaran, P., Sharma, S., & Chavan, M. (2022). Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 94(7), 2969–2976. <https://doi.org/10.1002/jmv.27697>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., & Rotondi, M. (2020). The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. In *Cytokine and Growth Factor Reviews* (Vol. 53). <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
- Cumpstey, A. F., Oldman, A. H., Martin, D. S., Smith, A., & Grocott, M. P. W. (2022). Oxygen Targets During Mechanical Ventilation in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*, 4(4), e0652. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000652>
- De las Heras, N., Martín Giménez, V. M., Ferder, L., Manucha, W., & Lahera, V. (2020). Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D. *Antioxidants*, 9(9), 897. <https://doi.org/10.3390/antiox9090897>
- De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 14, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Deo, P., Fenech, M., & Dhillon, V. S. (2021). Association between glycation biomarkers, hyperglycemia, and micronucleus frequency: A meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, 108369. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108369>

- Di Maria, E., Latini, A., Borgiani, P., & Novelli, G. (2020). Genetic variants of the human host influencing the coronavirus-associated phenotypes (SARS, MERS and COVID-19): Rapid systematic review and field synopsis. In *Human Genomics* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00280-6>
- Disser, N. P., de Micheli, A. J., Schonk, M. M., Konnaris, M. A., Piacentini, A. N., Edon, D. L., Toresdahl, B. G., Rodeo, S. A., Casey, E. K., & Mendias, C. L. (2020). Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 102(14), 1197–1204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
- Eggmann, S., Luder, G., Verra, M. L., Irincheeva, I., Bastiaenen, C. H. G., & Jakob, S. M. (2020). Functional ability and quality of life in critical illness survivors with intensive care unit acquired weakness: A secondary analysis of a randomised controlled trial. *PLOS ONE*, 15(3), e0229725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229725>
- Fan, E., Dowdy, D. W., Colantuoni, E., Mendez-Tellez, P. A., Sevransky, J. E., Shanholtz, C., Dennison Himmelfarb, C. R., Desai, S. v., Ciesla, N., Herridge, M. S., Pronovost, P. J., & Needham, D. M. (2014). Physical Complications in Acute Lung Injury Survivors. *Critical Care Medicine*, 42(4), 849–859. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000040>
- Faria, R. da S. B., & Moreno, R. P. (2013). Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(2), 137–147. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130025>
- Ferreira, F. L. (2001). Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*, 286(14), 1754. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Gu, J., Wu, Y., Huang, W., Fan, X., Chen, X., Zhou, B., Lin, Z., & Feng, X. (2022). Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(5). <https://doi.org/10.1002/jcla.24430>
- Gultekin, Y., Ozcelik, Z., Akinci, S. B., & Yorganci, H. K. (2018). Evaluation of stressors in intensive care units. *Turkish Journal of Surgery*. <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2017.3736>
- Hafner, C., Pramhas, S., Schaubmayr, W., Assinger, A., Gleiss, A., Tretter, E. V., Klein, K. U., & Scharbert, G. (2021). Brief High Oxygen Concentration Induces Oxidative Stress in Leukocytes and Platelets: A Randomized Cross-over Pilot Study in Healthy Male Volunteers. *Shock (Augusta, Ga.)*, 56(3), 384–395. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001728>
- Hertiš Petek, T., Petek, T., Močnik, M., & Marčun Varda, N. (2022). Systemic Inflammation, Oxidative Stress and Cardiovascular Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Antioxidants*, 11(5), 894. <https://doi.org/10.3390/antiox11050894>
- Holder, A. L., Overton, E., Lyu, P., Kempker, J. A., Nemati, S., Razmi, F., Martin, G. S., Buchman, T. G., & Murphy, D. J. (2017). Serial Daily Organ Failure Assessment Beyond ICU Day 5 Does Not Independently Add Precision to ICU Risk-of-Death Prediction. *Critical Care Medicine*, 45(12), 2014–2022. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002708>
- Hollinger, A., Gantner, L., Jockers, F., Schweingruber, T., Ledergerber, K., Scheuzger, J. D., Aschwanden, M., Dickenmann, M., Knotzer, J., van Bommel, J., & Siegemund, M. (2018). Impact of amount of fluid for circulatory resuscitation on renal function in patients in shock: evaluating the influence of intra-abdominal pressure, renal resistive index, sublingual microcirculation and total body water measured by bio-impedance analysis on haemodynamic parameters for guidance of volume resuscitation in shock therapy: a protocol for the VoluKid pilot study—an observational clinical trial. *Renal Replacement Therapy*, 4(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s41100-018-0156-9>
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- 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). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y.-M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H.-L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 113, 154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
- Ishak, A., Mehendale, M., AlRawashdeh, M. M., Sestacovschi, C., Sharath, M., Pandav, K., & Marzban, S. (2022). The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*, 836, 146674. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146674>
- Kądziołka, I., Świstek, R., Borowska, K., Tyszecki, P., & Serednicki, W. (2019). Validation of APACHE II and SAPS II scales at the intensive care unit along with assessment of SOFA scale at the admission as an isolated risk of death predictor. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(2), 107–111. <https://doi.org/10.5114/ait.2019.86275>
- Kapp, C. M., Zaeh, S., Niedermeyer, S., Punjabi, N. M., Siddharthan, T., & Damarla, M. (2020). The Use of Analgesia and Sedation in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesia & Analgesia*, 131(4), e198–e200. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005131>
- Kara, Ö., Kara, M., Akın, M. E., & Özçakar, L. (2021). Grip strength as a predictor of disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *Heart & Lung*, 50(6), 743–747. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.06.005>
- Kawaguchi, Y. M. F. (2017). *Validação cultural e confiabilidade das versões em português das escalas de mobilidade na UTI: Perme Intensive Care Unit Mobility Score e Intensive Care Unit Mobility Scale (IMS)* [Universidade de São Paulo]. <https://doi.org/10.11606/D.5.2017.tde-26102017-093929>
- Kirsch-Volders, M., & Fenech, M. (2021). Inflammatory cytokine storms severity may be fueled by interactions of micronuclei and RNA viruses such as COVID-19 virus SARS-CoV-2. A hypothesis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 788, 108395. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108395>
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818–829.
- Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., Benoliel, J. J., & Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. In *Nature Reviews Immunology* (Vol. 20, Issue 9). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0407-1>
- Lee, C. J., Woo, W., Kim, A. Y., Yon, D. K., Lee, S. W., Koyanagi, A., Kim, M. S., Tizaoui, K., Dragioti, E., Radua, J., Lee, S., Smith, L., & il Shin, J. (2022). Clinical manifestations of COVID-19 breakthrough infections: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 94(9), 4234–4245. <https://doi.org/10.1002/jmv.27871>
- Levine, R. L. (2002). Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease^{2,3} 2Guest Editor: Earl Stadtman 3This article is part of a series of reviews on “Oxidatively Modified Proteins in Aging and Disease.” The full list of papers may be found on the homepage of the journal. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(9), 790–796. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(02\)00765-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(02)00765-7)
- Ma, Y., Deng, J., Liu, Q., Du, M., Liu, M., & Liu, J. (2022). Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6865. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116865>
- Monsees, J., Moore, Z., Patton, D., Watson, C., Nugent, L., Avsar, P., & O'Connor, T. (2022). A systematic review of the effect of early mobilization on length of stay for adults in the intensive care unit. *Nursing in Critical Care*. <https://doi.org/10.1111/nicc.12785>
- Morkar, D. N., Dwivedi, M., & Patil, P. (2022). Comparative Study of Sofa, Apache Ii, Saps Ii, as a Predictor of Mortality in Patients of Sepsis Admitted in Medical ICU. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11–12.

- Muntean, C., & Săsăran, M. (2021). Vitamin D Status and Its Role in First-Time and Recurrent Urinary Tract Infections in Children: A Case-Control Study. *Children*, 8(5), 419. <https://doi.org/10.3390/children8050419>
- Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
- Oldman, A. H., Martin, D. S., Feelisch, M., Grocott, M. P. W., & Cumpstey, A. F. (2021). Effects of perioperative oxygen concentration on oxidative stress in adult surgical patients: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 126(3), 622–632. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.050>
- Papali, A., Adhikari, N. K. J., Diaz, J. v., Dondorp, A. M., Dünser, M. W., Jacob, S. T., Phua, J., Romain, M., & Schultz, M. J. (2019). Infrastructure and Organization of Adult Intensive Care Units in Resource-Limited Settings. In *Sepsis Management in Resource-limited Settings* (pp. 31–68). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03143-5_3
- Peiris, J. S. M., Guan, Y., & Yuen, K. Y. (2004). Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*, 10(S12), S88–S97. <https://doi.org/10.1038/nm1143>
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C. M., Divatia, J. V., Shrestha, B. R., Arabi, Y. M., Ng, J., Gomersall, C. D., Nishimura, M., Koh, Y., & Du, B. (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 8, Issue 5). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
- Pileggi, C. A., Hedges, C. P., D'Souza, R. F., Durainayagam, B. R., Markworth, J. F., Hickey, A. J. R., Mitchell, C. J., & Cameron-Smith, D. (2018). Exercise recovery increases skeletal muscle H₂O₂ emission and mitochondrial respiratory capacity following two-weeks of limb immobilization. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.012>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica Chimica Acta*, 509, 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.012>
- Rabi, F. A., al Zoubi, M. S., Al-Nasser, A. D., Kasasbeh, G. A., & Salameh, D. M. (2020). Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. In *Pathogens* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Reis, N. F. dos. **Avaliação das propriedades psicométricas do índice de Barthel para terapia intensiva.** 2019. 77p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- Rincón, J., Correia, D., Arcaya, J. L., Finol, E., Fernández, A., Pérez, M., Yaguas, K., Talavera, E., Chávez, M., Summer, R., & Romero, F. (2015). Role of Angiotensin II type 1 receptor on renal NAD(P)H oxidase, oxidative stress and inflammation in nitric oxide inhibition induced-hypertension. *Life Sciences*, 124, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.005>
- Romero-Cordero, S., Noguera-Julian, A., Cardellach, F., Fortuny, C., & Morén, C. (2021). Mitochondrial changes associated with viral infectious diseases in the paediatric population. *Reviews in Medical Virology*, 31(6). <https://doi.org/10.1002/rmv.2232>
- Schmid, W. (1975). The micronucleus test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 31(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(75\)90058-8](https://doi.org/10.1016/0165-1161(75)90058-8)
- Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B., & Yadav, T. P. (2021). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 93, Issue 1). <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>

- Spencer, E., Rosengrave, P., Williman, J., Shaw, G., & Carr, A. C. (2022). Circulating protein carbonyls are specifically elevated in critically ill patients with pneumonia relative to other sources of sepsis. *Free Radical Biology and Medicine*, 179, 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.029>
- Takekawa, D., Endo, H., Hashiba, E., & Hirota, K. (2022). Predict models for prolonged ICU stay using APACHE II, APACHE III and SAPS II scores: A Japanese multicenter retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 17(6), e0269737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269737>
- Tataranno, M., Oei, J., Perrone, S., Wright, I., Smyth, J., Lui, K., Tarnow-Mordi, W., Longini, M., Proietti, F., Negro, S., Saugstad, O., & Buonocore, G. (2015). Resuscitating preterm infants with 100% oxygen is associated with higher oxidative stress than room air. *Acta Paediatrica*, 104(8), 759–765. <https://doi.org/10.1111/apa.13039>
- Taylor, E. H., Marson, E. J., Elhadi, M., Macleod, K. D. M., Yu, Y. C., Davids, R., Boden, R., Overmeyer, R. C., Ramakrishnan, R., Thomson, D. A., Coetzee, J., & Biccard, B. M. (2021). Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 76(9), 1224–1232. <https://doi.org/10.1111/anae.15532>
- Teskey, G., Abraham, R., Cao, R., Gyurjian, K., Islamoglu, H., Lucero, M., Martinez, A., Paredes, E., Salaiz, O., Robinson, B., & Venketaraman, V. (2018). *Glutathione as a Marker for Human Disease* (pp. 141–159). <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004>
- Timenetsky, K. T., Serpa Neto, A., Lazarin, A. C., Pardini, A., Moreira, C. R. S., Corrêa, T. D., Caserta Eid, R. A., & Nawa, R. K. (2021). The Perme Mobility Index: A new concept to assess mobility level in patients with coronavirus (COVID-19) infection. *PLOS ONE*, 16(4), e0250180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250180>
- Topcu, A. C., Bolukcu, A., Ozeren, K., Kavasoglu, T., & Kayacioglu, I. (2021). Normoxic management of cardiopulmonary bypass reduces myocardial oxidative stress in adult patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion*, 36(3), 261–268. <https://doi.org/10.1177/0267659120946733>
- Vanhorebeek, I., Latronico, N., & van den Berghe, G. (2020). ICU-acquired weakness. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 637–653. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>
- Vasconcelos, S. M. L., Goulart, M. O. F., Moura, J. B. de F., Manfredini, V., Benfato, M. da S., & Kubota, L. T. (2007). Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química Nova*, 30(5), 1323–1338. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000500046>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., de Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996a). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., de Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996b). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Wang, L., Yang, L. M., Pei, S. F., Chong, Y. Z., Guo, Y., Gao, X. L., Tang, Q. Y., Li, Y., & Feng, F. M. (2021). CRP, SAA, LDH, and DD predict poor prognosis of coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis from 7739 patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 81(8), 679–686. <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.2000635>
- Webster, J. M., Fenton, C. G., Langen, R., & Hardy, R. S. (2019). Exploring the Interface between Inflammatory and Therapeutic Glucocorticoid Induced Bone and Muscle Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5768. <https://doi.org/10.3390/ijms20225768>
- Wilfong, E. M., Lovly, C. M., Gillaspie, E. A., Huang, L.-C., Shyr, Y., Casey, J. D., Rini, B. I., & Semler, M. W. (2021). Severity of illness scores at presentation predict ICU admission and mortality in COVID-19. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 5, 7–7. <https://doi.org/10.21037/jeccm-20-92>

- Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. In *Infection* (Vol. 49, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
- Zhang, W., Tang, Y., Liu, H., Yuan, L. ping, Wang, C. chu, Chen, S. fan, Huang, J., & Xiao, X. yuan. (2021). Risk prediction models for intensive care unit-acquired weakness in intensive care unit patients: A systematic review. *PLOS ONE*, 16(9), e0257768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257768>
- Zhong, O., Hu, J., Wang, J., Tan, Y., Hu, L., & Lei, X. (2022). Antioxidant for treatment of diabetic complications: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(6). <https://doi.org/10.1002/jbt.23038>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zou, X., Li, S., Fang, M., Hu, M., Bian, Y., Ling, J., Yu, S., Jing, L., Li, D., & Huang, J. (2020). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*, 48(8), e657–e665. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004411>

ANEXO A

1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Capacidade funcional e força muscular de pacientes pós covid

Pesquisador responsável: Marta Fioravante Carpes

Pesquisadores participantes: Pietra de Vargas Minuzzi, Rafael Tamborena Malheiros e Vanusa Manfredini

Instituição: Universidade Federal do Pampa – Unipampa

Telefone celular do pesquisador para contato: Pietra de Vargas Minuzzi – (55) 996348198

O Sr. (a) (ou responsável) está sendo convidado (a) à participar da pesquisa “Capacidade funcional e força muscular de pacientes pós Covid”, coordenada pela Profa Dra Marta Fioravanti Carpes e executado por Pietra de Vargas Minuzzi, discente de mestrado do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, sob orientação da Profa Dra Vanusa Manfredini.

Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, caso o Sr. (a) (ou responsável) aceite fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

A pesquisa tem por objetivo avaliar as repercussões da internação hospitalar por Covid-19 na capacidade funcional dos pacientes que receberam alta da UTI e hospitalar. A avaliação permitirá um maior conhecimento quanto às consequências decorrentes da internação hospitalar, a qual facilitará a identificação de alterações na capacidade funcional e na força muscular. Havendo essas alterações, o participante poderá ser encaminhado, pela equipe responsável da pesquisa, para um serviço de reabilitação especializado, a fim de recuperar sua funcionalidade e melhorar sua qualidade de vida, reduzindo os comprometimentos gerados pela internação.

Por meio deste documento e a qualquer tempo o Sr. (a) (ou responsável), poderá solicitar esclarecimentos adicionais sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar. Também poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento, sem sofrer qualquer tipo de penalidade ou prejuízo, podendo fazê-lo por meio de telefonema, incluindo ligações a cobrar. A participação nesta pesquisa não acarretará custos, assim como nenhum tipo de gratificação financeira pela sua participação.

No estudo iremos avaliar a força muscular de modo não invasivo e indolor, avaliaremos sua capacidade de realizar atividades cotidianas como mudar de posição sozinho, sentar sozinho, manter-se em pé, dar uma pequena caminhada e faremos análise do hemograma completo, da contagem de plaquetas e do estresse oxidativo das células, através de uma amostra de sangue que sobrou da coleta solicitada na rotina clínica pelo seu médico assistente. Essas avaliações serão feitas no dia da internação, 5 e 10 dias depois e no momento da alta da UTI, da alta hospitalar e por telefone em 30, 60, 90 e 180 dias após sua alta hospitalar (as avaliações podem seguir o intervalo de 5 dias caso permaneça mais tempo internado). Após a alta hospitalar haverá apenas a reavaliação da capacidade funcional, sem envolver uma nova coleta de sangue. Todas essas avaliações serão de forma gratuita, não havendo despesa alguma por parte do avaliado ou de seus familiares.

O estudo não lhe expõe a risco físico, podendo haver incômodo pelos constantes contatos, por aproximadamente um ano, do pesquisador para avaliar sua capacidade de realizar atividades cotidianas no decorrer do tempo. Se houver algum dano, decorrente da presente pesquisa, você terá direito à indenização, através das vias judiciais, como dispõem o Código Civil, o Código de Processo Civil, na Resolução nº 466/2012, vide item II.7, IV.3 h; IV.4 c, V.7), e na Resolução nº 510/2016, no item Art 19, §2), do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Além disso, a assistência será conforme a resolução 466/2012: II.3.1 - assistência imediata – é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações

2 de 2

em que este dela necessite; e II.3.2 - assistência integral – é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa.

Caso o Sr. (a) (ou responsável) aceite participar, nos permitirá acesso ao prontuário com o intuito de coletar alguns dados pessoais como nome, idade, telefone e informações sobre como chegou até a internação na UTI, bem como os sintomas e o quadro clínico que apresentou e apresenta naquele momento. Após, daremos início à avaliação física e laboratorial.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido permanentemente em um banco de dados de pesquisa, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador, sendo que esses dados serão utilizados apenas para fins do presente estudo.

Os resultados deste estudo serão apresentados às autoridades competentes, bem como aos participantes envolvidos através de uma ligação telefônica ou evento público (a ser decidido, seguindo as medidas de segurança solicitadas pela secretaria de saúde), a fim de melhorar a condição de vida e acesso à saúde dos indivíduos que estiveram internados em decorrência da Covid 19, bem como em congressos e revistas de divulgação científica.

Frente ao exposto, expressei meu consentimento favorável em relação à participação nesta pesquisa, autorizando o uso dos dados e amostras coletadas e declaro ter recebido uma cópia deste termo.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou de seu responsável

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador
Responsável

Uruguaiana, ____ de ____ de ____

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unipampa. O Comitê é formado por um grupo de pessoas que têm por objetivo defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e assim, contribuir para que sejam seguidos padrões éticos na realização de pesquisas.

Tel do CEP/Unipampa: (55) 3911-0202, voip 2289

E-Mail: cep@unipampa.edu.br

<https://sites.unipampa.edu.br/cep/>

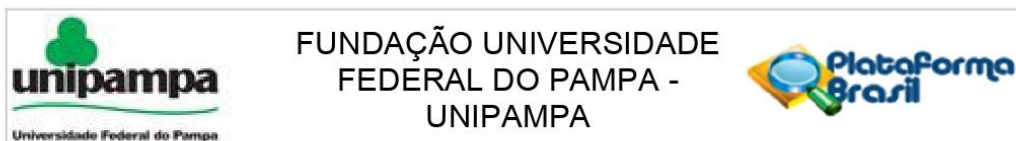
Endereço: Campus Uruguaiana – BR 472, Km 592

Prédio Administrativo – Sala 7A

Caixa Postal 118 Uruguaiana – RS

CEP 97500-970

ANEXO B

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Capacidade funcional e força muscular de pacientes pós covid

Pesquisador: Marta Fioravanti Carpes

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 51961921.4.0000.5323

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Pampa UNIPAMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.177.577

Apresentação do Projeto:

As afirmações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivos da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1801159, de 14/12/2021).

As consequências e os comprometimentos tardios causados pela infecção pelo novo coronavírus, em especial para aqueles que tiveram internação hospitalar, ainda não estão completamente elucidados. Além da evidente crise sanitária vigente, acredita-se que a longa permanência desses pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e leitos clínicos causarão impacto a longo prazo, devido a fraqueza muscular, baixa funcionalidade, sequelas neuropsicológicas e dificuldade de interação social, com consequente redução da qualidade de vida e laboral. O presente estudo tem como objetivos avaliar a capacidade funcional, limitações físicas e/ou cognitivas dos pacientes com diagnóstico de Covid-19 que estiveram internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e leitos clínicos do Hospital Santa Casa de Caridade de Uruguaiana (HSCCU). A fim de atingir esses objetivos, o presente estudo será dividido em três momentos distintos: Primeiro, entrevista via contato telefônico com os pacientes que estiveram internados no HSCCU com diagnóstico de Covid-19 desde o início da pandemia. Segundo: avaliação presencial dos pacientes internados por Covid-19 em leitos clínicos e que estejam prestes a receber alta hospitalar. Terceiro: avaliação presencial dos pacientes internados em decorrência da Covid-19 na UTI do HSCCU e reavaliação destes na enfermaria quando estiverem para receber alta. Nos três momentos os indivíduos serão

Endereço: BR 472 - Km 585 - Campus Uruguaiana

Bairro: Prédio Administrativo - Sala 23 - Caixa

UF: RS

Município: URUGUAIANA

CEP: 97.501-970

Telefone: (55)3911-0202

E-mail: cep@unipampa.edu.br



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PAMPA -
UNIPAMPA



Continuação do Parecer: 5.177.577

contactados para reavaliação via telefônica em 30, 60 e 90 dias após a primeira avaliação. Para as três fases haverá ficha de avaliação elaborada especialmente para o estudo e que atende a população que teve Covid-19, abordando pontos específicos para a doença, bem como suas complicações. Em decorrência do longo tempo de permanência em UTI, com necessidade de múltiplos substitutos de funções orgânicas, além dos aspectos específicos da Covid- 19, acredita-se que os pacientes, ao saírem da UTI, apresentem importantes limitações nas atividades de vida diária que interferirão diretamente na qualidade de vida, relações sociais e laborais. Espera-se que o estudo obtenha as principais limitações daqueles que necessitaram dos cuidados do HSCCU e que com isso esses indivíduos tenham as orientações e os cuidados necessários para sua reabilitação funcional.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as repercussões da internação hospitalar por Covid-19 na capacidade funcional dos pacientes que receberam alta da UTI e hospitalar

Objetivo Secundário:

Avaliar a força muscular no momento da alta da UTI e enfermarias; Comparar o grau de dispneia antes da internação em decorrência da Covid-19 com a dispneias após a alta da UTI e hospitalar; Mensurar o desempenho físico pelo Short Physical Performance Battery (SPPB) no momento da alta da UTI e enfermarias; Avaliar a funcionalidade pela Functional Status Score for the ICU Intensiva (FSS-ICU) no momento da alta da UTI e enfermarias; Identificar a dependência funcional para realização das AVD's antes da internação em decorrência da Covid-19 e após a alta da UTI e hospitalar; Correlacionar força muscular e testes funcionais com parâmetros clínicos, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, tempo de sedação, falhas de desmame ventilatório e re-internação; Avaliar o estresse oxidativo no decorrer da internação e correlacionar com força muscular e testes funcionais; Correlacionar dados da avaliação clínica e exames laboratoriais com as variáveis citadas; Acompanhar desfechos de sobrevida, re-internação, capacidade funcional, retorno laboral em 30, 60, 90 e 180 dias pós alta hospitalar.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Durante a avaliação pode haver algum quadro de dispneia devido a execução de algumas atividades propostas pelos instrumentos de avaliação, como o sentar e levantar do instrumento SPPB, bem como algum desconforto muscular na realização do mesmo teste. O indivíduo

Endereço: BR 472 - Km 585 - Campus Uruguaiana

Bairro: Prédio Administrativo - Sala 23 - Caixa

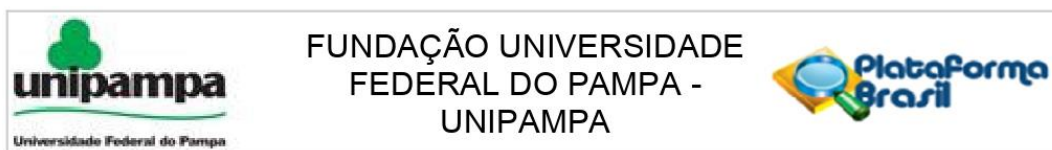
CEP: 97.501-970

UF: RS

Município: URUGUAIANA

Telefone: (55)3911-0202

E-mail: cep@unipampa.edu.br



Continuação do Parecer: 5.177.577

apresentando qualquer um desses fatores, o teste será suspenso imediatamente, serão tomadas as medidas necessárias para a estabilização do quadro do paciente, conforme previsto na Resolução 466/2012: II.3.1 - assistência imediata – é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite; e II.3.2 - assistência integral – é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa. Independente do momento em que ocorrer o episódio, as demais avaliações que possam comprometer o quadro, não serão realizadas, justificando a suspensão da avaliação através de um breve relato do ocorrido.

Benefícios:

Com as avaliações será possível verificar a capacidade funcional e a força muscular do paciente, promovendo o conhecimento de uma possível alteração músculo-esquelética e tendo a chance de receber a devida orientação profissional para auxiliar na recuperação funcional. Além disso, o estudo poderá fornecer dados relevantes aos profissionais, o que irá mostrar de uma forma mais clara o que poderá ser feito para reduzir as consequências da internação por Covid-19

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo de coorte com indivíduos que estiveram internados no Hospital Santa Casa de Caridade de Uruguaiana a partir de julho de 2020. Total de participantes: 300. Financiamento próprio, período do estudo: agosto de 2021 a novembro de 2023.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

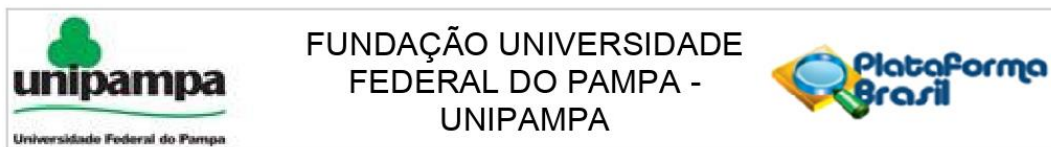
Trata-se de análise de resposta ao parecer pendente nº 5.154.857 emitido pelo CEP em 14/12/2021.

Demandas atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe a pesquisadora responsável encaminhar os relatórios parciais e final da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Norma Operacional CNS nº 001/13, item XI.2.d.

Endereço: BR 472 - Km 585 - Campus Uruguaiana
Bairro: Prédio Administrativo - Sala 23 - Caixa **CEP:** 97.501-970
UF: RS **Município:** URUGUAIANA
Telefone: (55)3911-0202 **E-mail:** cep@unipampa.edu.br



Continuação do Parecer: 5.177.577

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1801159.pdf	14/12/2021 23:36:39		Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias_3.pdf	14/12/2021 23:36:28	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	14/12/2021 23:35:59	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias_2.pdf	23/11/2021 16:37:37	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_marcado.pdf	23/11/2021 16:35:10	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	23/11/2021 16:35:02	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
Outros	Carta_respostas_pendencias.pdf	27/10/2021 12:24:52	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Instrumentos.pdf	04/10/2021 16:53:24	Pietra de Vargas Minuzzi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Poscovid.pdf	14/09/2021 10:08:39	Marta Fioravanti Carpes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_confidencialidade.pdf	09/09/2021 16:54:41	Marta Fioravanti Carpes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Co_participante.pdf	09/09/2021 16:53:21	Marta Fioravanti Carpes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

URUGUAIANA, 19 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Rafael Lucyk Maurer
(Coordenador(a))

Endereço: BR 472 - Km 585 - Campus Uruguaiiana

Bairro: Prédio Administrativo - Sala 23 - Caixa

CEP: 97.501-970

UF: RS

Município: URUGUAIANA

Telefone: (55)3911-0202

E-mail: cep@unipampa.edu.br

Data da avaliação: ____/____/____	Avaliador: _____	FLA: _____
Nome: _____	Data de nascimento: ____/____/____	Idade: _____
Estado civil: _____	Telefone: _____	Raça/etnia: _____
Vacina: () Não () Sim. Qual? _____	() 1ª dose () 2ª dose	
Início dos sintomas: ____/____/____	Data do diagnóstico: ____/____/____	Data da internação: ____/____/____
Data da alta hospitalar: ____/____/____	Dias de internação: _____	Data da alta da UTI: ____/____/____
Reinternação: () Sim () Não	1ª internação: ____/____/____	Dias de internação: _____
Peso pré-covid: _____	Peso pós-covid: _____	Complicações durante internação: _____
Altura: _____		
Comorbidades: _____		

ANEXO C

Momento da avaliação	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Dia pós diagnóstico				
Classificação tomo / clínica				
Comprometimento pulmonar				
Sedação				
Nível de consciência				
Drogas vasoativas				
Suplemento proteico				
Suporte ventilatório + parâmetros + interface: VM/TGI/CAF/VNI/O2				
Nº de pronas				
Gasometria				
PH				
PCO2				
PO2				
HCO3				
BE				
P/F				
SOFA				
PaO2/FiO2				

Plaquetas (10³)						
Bilirrubina (BT)						
Cardiovascular (PAM)						
Glasgow						
Creatinina ou Débito urinário						
APACHE II						
T°C						
PAM						
FC						
FR						
A-aPO2 (FiO2>50%) ou PaO2 (FiO2<50%)						
PH ou HCO3						
Na+ sérico (mEq/l)						
K+ sérico (mEq/l)						
Creatinina sérica						
Hematócrito						
Leucócitos - (10^9/l)						
Glasgow						
Idade						
SAPS II						
Idade						
FC (bpm)						
PAS (mmHg)						
T °C						
Em VM (P/F)						
Diurese (ml/dia)						
Uréia (mg/dl)						
Leucócitos						
K+						
Na+						
HCO3						
Bilirrubina (BT)						
Glasgow						
Doença crônica						
Admissão						
FSS-UTI						
Rolamento						
Transferência de posição supina para sentada						

Transferência de posição sentada para em pé						
Sentar-se na beira da cama						
Caminhar						
Bartel Total						
Alimentação Pré/Pós						
Banho Pré/Pós						
Ativ. Rotineiras Pré/Pós						
Vestir-se Pré/Pós						
Intestino Pré/Pós						
Urinário Pré/Pós						
Uso do toilet Pré/Pós						
Cama para cadeira Pré/Pós						
Mobilidade Pré/Pós						
Escadas Pré/Pós						
Dinamometria (mão dominante)						
MRC total						
Abdução de ombro D/E						
Flexão do cotovelo D/E						
Extensão de punho D/E						
Flexão de quadril D/E						
Extensão de joelho D/E						
Dorsiflexão do tornozelo D/E						
Escore Pemme (pontuação)						
Estado mental (3) Não responsivo = 0 Letárgico = 1 Acordado e alerta = 2 <u>Seguir 2 entre 3 comandos?</u> Não = 0 / Sim = 1						
Potenciais barreiras a mobilidade (4) <u>Paciente em VM ou VNI?</u> Sim = 0 / Não = 1 <u>Dor?</u> Sim = 0 / Não = 1 <u>Apresenta dois ou mais circuitos:</u> (O2, TOT, TQT, cateteres...) Sim = 0 / Não = 1						

<u>Infusão endovenosa?</u> (drogas vasopressoras, sedativos, antibióticos, transfusão...) Sim = 0 / Não = 1					
Força funcional (4) É capaz de erguer as pernas contra a gravidade por 20°, com joelho estendido (D e E) Não = 0 / Sim = 1 É capaz de elevar os braços contra a gravidade aproximadamente 45° com cotovelo estendido (D e E) Não = 0 / Sim = 1					
Mobilidade no leito (6) <u>Supino para sentado:</u> <u>Equilíbrio estático sentado à beira leito:</u> Não avaliado ou assistência total = 0 Máxima assistência = 1 Moderada assistência = 2 Mínima assistência = 3					
Transferências (9) <u>Sentado para em pé:</u> <u>Equilíbrio estático em pé:</u> <u>Cadeira para o leito ou vice-versa:</u> Não avaliado ou assistência total = 0 Máxima assistência = 1 Moderada assistência = 2 Mínima assistência = 3					
Marcha Não avaliado ou assistência total = 0 Máxima assistência = 1 Moderada assistência = 2 Mínima assistência = 3					
Endurance Distância percorrida em 2 minutos, independente do nível de assistência Incapaz de deambular ou não avaliado = 0 Distância entre 1 – 15m = 1 Distância entre 15 – 30 m = 2 Distância > 30 = 3					
Delirium – CAM-ICU					

ANEXO D

Índice de Barthel

Atividade	Pré internação	Pós internação
ALIMENTAÇÃO 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc. Dieta modificada 10 = independente		
BANHO 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)		
ATIVIDADES ROTINEIRAS 0 = precisa de ajuda para higiene pessoal 5 = independente rosto, cabelos, dentes, barbear		
VESTIR-SE 0 = dependente 5 = precisa de ajuda, mas consegue fazer uma parte sozinho 10 = independente, inclusive botões, zíperes, laços, etc		
INTESTINO 0 = incontinente (precisa de enema) 5 = acidentes ocasionais 10 = continente		
URINÁRIO 0 = incontinente, cateterizado ou incapaz de manejo 5 = acidentes ocasionais 10 = continente		
USO DO TOILET 0 = dependente 5 = precisa de ajuda parcial 10 = independente		
TRANSFERÊNCIA (DA CAMA PARA CADEIRA E VICE VERSA) 0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado 5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas) 10 = pouca ajuda (verbal ou física) 15 = independente		
MOBILIDADE (EM SUPERFÍCIES PLANAS) 0 = imóvel ou menos de 50 metros 5 = cadeira de rodas, mas independente, inclusive esquinas, mais de 50 metros 10 = caminha com a ajuda verbal ou física de uma pessoa por mais de 50 metros 15 = independente, mas pode precisar de ajuda como bengala, anda mais de 50 metros		
ESCADAS 0 = incapacitado 5 = precisa de ajuda verbal ou física ou ser carregado 10 = independente		
Total		

Fonte: Reis, 2019.

ANEXO E

ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL EM UTI (FSS-ICU)	
Escore	Tarefa
	1. Rolar 2. Transferência da posição supina para sentada 3. Transferência da posição sentada para posição de pé 4. Sentar na beira da cama 5. Andar
Valor Total	
Escore	Definição
0	Incapaz de tentar ou concluir a tarefa completa em razão de fraqueza
1	Dependência total
2	Assistência máxima (o paciente realiza $\leq 25\%$ do trabalho)
3	Assistência moderada (o paciente realiza 26% - 74% do trabalho)
4	Assistência mínima (o paciente realiza $\geq 75\%$ do trabalho)
5	Apenas supervisão
6	Independência modificada
7	Independência total

ANEXO F

Tabela 1 – *Escore do Medical Research Council (MRC)*

Movimentos avaliados
■ Abdução do ombro
■ Flexão do cotovelo
■ Extensão do punho
■ Flexão do quadril
■ Extensão do joelho
■ Dorsiflexão do tornozelo
Grau de força muscular
■ 0 = Nenhuma contração visível
■ 1 = Contração visível sem movimento do segmento
■ 2 = Movimento ativo com eliminação da gravidade
■ 3 = Movimento ativo contra a gravidade
■ 4 = Movimento ativo contra a gravidade e resistência
■ 5 = Força normal

ANEXO G

Perme score

Página 1	Nome do paciente ou número:	Data: Horário:	
ESTADO MENTAL Pontuação máxima = 3	1. Estado de alerta no começo da avaliação Não responsivo=0 Letárgico = 1 Acordado e alerta = 2		
	2. O paciente consegue seguir 2 entre 3 comandos? Não = 0 Sim = 1		
POTENCIAIS BARREIRAS A MOBILIDADE Pontuação máxima = 4 * No momento do contato inicial com o paciente ou a qualquer momento durante as intervenções de mobilidade.	3. O paciente está em Ventilação Mecânica OU Ventilação Não-Invasiva? * Sim = 0 Não = 1		
	4. Dor * Incapaz de determinar dor ou o paciente indica sentir dor = 0 Sem dor = 1		
	5. O paciente apresenta 2 ou mais dos seguintes:* (circule) Dispositivos de oxigenoterapia, Cateter de Foley, TOT, Traqueostomia, cateter central, cateter periférico, pressão arterial invasiva, cateter de diálise, CCIP, SGP, SJP, sonda nasogástrica, dreno de tórax, marcapasso temporário, cateter de artéria pulmonar, cateter epidural (PCA), BIA, DAVE, TSRC, ventriculostomia, dreno lombar, curativo a vácuo para feridas (VAC), ou outros. Sim = 0 Não = 1		
FORÇA FUNCIONAL Pontuação máxima = 4	6. O paciente está em infusão endovenosa? (infusão endovenosa contínua: vasopressores, inotrópicos, insulina, antiarrítmicos, sedação, antibióticos, fluidos, reposição de eletrólitos, transfusão de sangue, etc) Sim = 0 Não = 1		
	7. Pernas – O paciente é capaz de erguer a perna contra a gravidade por aproximadamente 20 graus, <u>com o joelho estendido?</u> Não = 0 Sim = 1	Esquerdo	Direito
	8. Braços – O paciente é capaz de elevar o braço contra a gravidade por aproximadamente 45 graus, <u>com o cotovelo estendido?</u> Não = 0 Sim = 1	Esquerdo	Direito

Tubo Oro-traqueal (TOT), cateter central inserido perifericamente (CCIP), Sonda de gastrostomia percutânea (SGP), Sonda de jejunostomia percutânea (SJP), Cateter epidural (Patient controlled analgesia- PCA), Balão intra-aórtico (BIA), Dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), Terapia de substituição renal contínua (TSRC), Curativo a vácuo de feridas (VAC).

Página 2		
MOBILIDADE NO LEITO Pontuação máxima = 6	9. Supino para sentado Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
	10. Equilíbrio estático uma vez estabelecida a posição sentado à beira do leito Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
TRANSFERÊNCIAS Pontuação máxima = 9	11. Sentado para em pé Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
	12. Equilíbrio estático uma vez estabelecida a posição em pé Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
	13. Transferência do leito para a cadeira OU da cadeira para o leito Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
MARCHA Pontuação máxima = 3	14. Marcha Não avaliado OU Assistência total (<25%) = 0 Máxima assistência (25 a 50%) = 1 Moderada assistência (50 a 75%) = 2 Mínima assistência (>75%) OU Supervisão = 3	
ENDURANCE Pontuação máxima = 3	15. Endurance (Distância percorrida em 2 minutos, independentemente do nível de assistência exigido, incluindo períodos de descanso (em pé ou sentado), com ou sem uso de dispositivo de auxílio) Incapaz de deambular OU Não avaliado = 0 Distância percorrida entre 1 – 15 metros = 1 Distância percorrida entre 15 – 30 metros = 2 Distância percorrida ≥ 30 metros = 3	
PONTUAÇÃO MÁXIMA 32	PONTUAÇÃO TOTAL	
COMENTÁRIOS:		

ANEXO H

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (C)	> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Pressão arterial média mmHg	>160	139-159	110-129		70-109		50-69		< 40
Frequência cardíaca bpm	> 180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	< 39	
Frequência respiratória irpm (ventilados ou não)	> 50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9		< 5	
Oxigenação A-aDO2									
a) FiO2 > 0,5 A-aDO2	>500	350-499	200-349		< 200				
b) FiO2< 0,5 PaO2					>70	61-70		55-60	< 55
pH Arterial	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sódio sérico (mEq/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potássio sérico (mEq/L)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dL) dobrar pontos se IRA	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	> 60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Número de leucócitos	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow para o coma (CGS)									
(A) Total do escore fisiológico agudo (APS) = soma dos valores									
Bicarbonato sérico (mEq/L) (usar se não coletar gasometria)	> 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
(B) Pontos por Idade									
Idade(Anos)	Pontos								
<= 44	0								
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
>=75	6								
(C) Pontos por doença crônica									
Se o paciente tem uma história de insuficiência grave de órgãos ou é imunocomprometido; assinalar pontos como se segue:									
a) Para pacientes não cirúrgicos ou pós-operatórios de emergência: 5 pontos									
b) Para pacientes de pós-operatórios eletivos: 2 pontos									

Escore (pontos)	Risco de mortalidade
0-4	aproximadamente 4 %
5-9	aproximadamente 8 %
10-14	aproximadamente 15 %
15-19	aproximadamente 25 %
20-24	aproximadamente 40 %
25-29	aproximadamente 55 %
30-34	aproximadamente 75 %
> 34	aproximadamente 85 %

Fonte: Knaus et al., 1985.

ANEXO I

Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II

SAPS II	0 pontos	Pontos de valor anormais				
Anos de idade)	< 40	50–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
		7 pontos	12 pontos	15 pontos	16 pontos	18 pontos
Frequência cardíaca (bpm)	70–119	40–69	120–159	≥ 160	< 40	
		2 pontos	4 pontos	7 pontos	11 pontos	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	100–199	≥ 200	70–99	< 70		
		2 pontos	5 pontos	13 pontos		
Temperatura corporal (°C)	< 39	≥ 39				
		3 pontos				
Somente se em ventilação mecânica: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100–199	< 100		
		6 pontos	9 pontos	11 pontos		
Débito urinário (L/dia)	≥ 1	0,5–0,9	< 0,5			
		4 pontos	11 pontos			
Nitrogênio ureico no sangue (mmol/l)	< 10	10–29,9	≥ 30			
		6 pontos	10 pontos			
Glóbulos brancos (/mm ³)	1–19,9	≥ 20	< 1,0			
		3 pontos	12 pontos			
Potássio (mmol/L)	3–4,9	< 3 ou ≥ 5				
		3 pontos				
Sódio (mmol/L)	125–144	≥ 145	< 125			
		1 ponto	5 pontos			
Bicarbonato (mmol/L)	≥ 20	15–19	< 15			
		3 pontos	6 pontos			
Bilirrubina (μmol/L)	< 68,4	68,4–102,5	≥ 102,6			
		4 pontos	9 pontos			
Escala de Coma de Glasgow	14–15	11–13	9–10	6–8	< 6	
		5 pontos	7 pontos	13 pontos	26 pontos	
SAPS II	0 pontos	Pontos de valor anormais				
Doença crônica		Câncer metastático	Malignidade hematológica		AUXILIA	
		9 pontos	10 pontos		17 pontos	
Tipo de admissão	Cirurgia programada	Médico	Cirurgia não programada			
		6 pontos	8 pontos			

Fonte: Hollinger et al., 2018.

ANEXO J

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

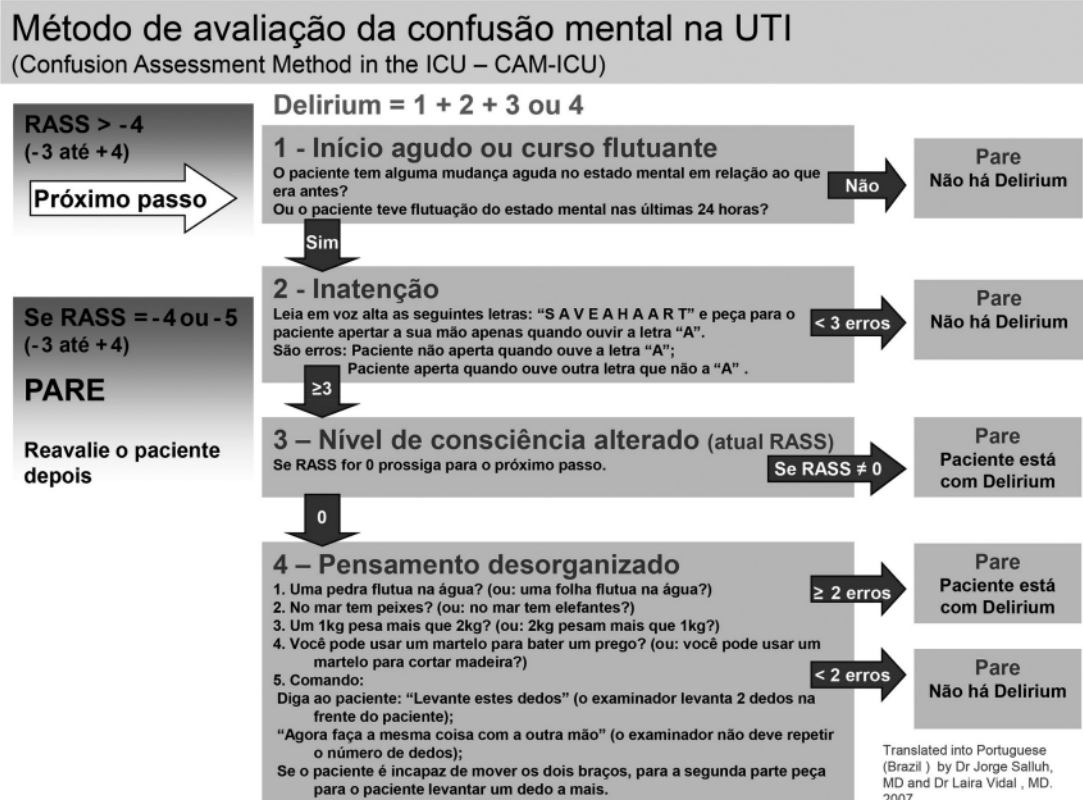
Table 3 The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (> 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Fonte: Vincent et al., 1996.

ANEXO K



Fonte: Faria & Moreno, 2013.