



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CAMPUS TOLEDO

CURSO DE MEDICINA



PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE A COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados à COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

Título original: Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) Confirmed using an IgM-IgG Antibody Test

Autores: XIE, Jiajia; DING, Chengchao; LI, Jing; *et al.*

Publicado em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25930>. April 24, 2020

DOI: 10.1002/jmv.25930

Características de pacientes com a Doença do Coronavírus (COVID-19) confirmada com uso de teste de anticorpo IgM-IgG

RESUMO

A doença do Coronavírus (COVID-19), causada por um novo betacoronavírus, SARS-CoV-2, evoluiu rapidamente para uma pandemia desde que foi relatada em dezembro de 2019. O teste de ácido nucleico é o método padrão para o diagnóstico de infecções virais. No entanto, este método tem uma baixa taxa de positividade. Para aumentar a sensibilidade dos diagnósticos da COVID-19, desenvolvemos um ensaio IgM-IgG combinado e testado em paciente com suspeita de infecção por SARS-CoV-2. No total, 56 pacientes foram incluídos neste estudo e o SARS-CoV-2 foi detectado pelo uso de ambos os testes, anticorpos IgM-IgG e ácido nucleicos. Dados clínicos e laboratoriais

foram coletados e analisados. Nossos achados sugerem que pacientes que desenvolvem a doença grave podem sofrer tempos de exposição ao vírus mais extensos e desenvolver uma resposta inflamatória mais grave. O teste IgM-IgG é um método preciso e sensível de diagnóstico. Uma combinação dos testes de ácido nucleico e IgM-IgG é uma abordagem mais sensível e precisa para o diagnóstico e tratamento precoce da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; SAR-CoV-2; IgM; IgG; diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Desde que o coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) emergiu pela primeira vez em Wuhan, China, em 12 de dezembro de 2019, se espalhou rapidamente pelo mundo e se transformou em uma pandemia¹⁻³. A Organização

Mundial da Saúde (OMS) anunciou um novo nome para a doença: doença por coronavírus (COVID-19). Até 31 de março de 2020, mais de 700.000 casos de COVID-19 foram confirmados em mais de 100 países e regiões. Até o momento, a rápida disseminação do SARS-CoV-2 causou danos consideráveis à saúde pública e à economia ^{4, 5}. Manifestações clínicas da COVID-19 incluem febre, tosse seca e fadiga. Aproximadamente metade dos pacientes infectados desenvolveram pneumonia grave e quase um terço dos pacientes desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ⁶⁻⁸. No entanto, não existe atualmente tratamento específico para a COVID-19. Devido ao obstáculo da coleta de amostras de *swab* de garganta de alta qualidade em diferentes estágios de infecção, o teste de ácido nucleico para SARS-CoV-2 apresentou alta taxa de falsos negativos. É difícil identificar e colocar os indivíduos infectados em quarentena para efetivamente quebrar a cadeia de propagação e reduzir a infecção. Portanto, é urgente a necessidade de desenvolver um método diagnóstico mais sensível que possa identificar rapidamente pacientes infectados com SARS-CoV-2 com alta precisão.

Atualmente, o teste de PCR em tempo real de ácido nucleico viral (RT-PCR) baseado em *swabs* de nasofaringe e garganta do paciente é o método padrão para o diagnóstico clínico da COVID-19. Apesar de seu papel crucial na identificação da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes no início da epidemia, as limitações desse método logo se tornaram óbvias. Por exemplo, um estudo recente demonstrou que o RT-PCR mostrou apenas uma taxa de teste positivo de 38% em um total de 4880 amostras com um número significativo de casos

falsos negativos ⁹. Considera-se que a IgM seja a imunoglobulina precoce na resposta à invasão do vírus e IgG tenha as maiores atividades de opsonização e neutralização na resposta imune humoral. Estudos anteriores relataram que a soroconversão de IgM-IgG pode começar tão cedo quanto 4 dias após o início da Infecção por SARS ¹⁰. Li *et al.* desenvolveram um imunoenensaio de fluxo lateral de atendimento rápido capaz de detectar os níveis de IgM e IgG em 15 minutos pelo rápido rastreamento da infecção por SARS-CoV-2 em diferentes estágios ¹¹. Portanto, testes para anticorpos específicos para a proteína de SARS-CoV-2 em amostras de soro de pacientes podem ser um método alternativo para diagnóstico laboratorial rápido e altamente sensível.

Atualmente, existem relativamente poucos relatos de diagnósticos de pacientes com COVID-19 através de testes sorológicos. Aqui, descrevemos retrospectivamente as características clínicas e laboratoriais de 56 pacientes com COVID-19 diagnosticados com o uso de testes de anticorpos IgM-IgG. Todos os pacientes foram admitidos na Unidade Z6 no *Cancer Center of Wuhan Union Hospital*. Este estudo pode fornecer uma referência para perfis clínicos de pacientes com COVID-19 confirmados usando detecção de anticorpos.

MÉTODOS E MATERIAIS

Pacientes

Neste estudo, 56 pacientes foram incluídos na Unidade Z6 do *Cancer Center of Wuhan Union Hospital* entre 15 e 25 de fevereiro de 2020. A maioria dos pacientes foram internados no hospital devido a febre ou sintomas

respiratórios. *Swabs* de nasofarínge e de garganta foram utilizados para testes de patógenos respiratórios. Níveis séricos de anticorpos IgM-IgG direcionados para SARS-CoV-2 foram testados na admissão do paciente. A história médica sobre quando os sintomas clínicos apareceram foi solicitada e o intervalo de tempo entre os sintomas clínicos e o teste de anticorpos foi registrado em detalhes. Achados físicos e resultados hematológicos e bioquímicos também foram coletados. Todos os pacientes incluídos neste estudo foram diagnosticados de acordo com a *5th edition of the Guideline on diagnosis and treatment of COVID-19*, estabelecida pela Comissão Nacional de Saúde da China, incluindo a história epidêmica do paciente, características clínicas, tomografia computadorizada do tórax (TC) e achados laboratoriais. Os pacientes com a doença grave da COVID-19 foram definidos tendo um dos seguintes critérios: (a) dificuldade respiratória com frequência respiratória (FR) ≥ 30 / min, (b) saturação de oxigênio do oxímetro de pulso $\leq 93\%$ em repouso, ou (c) índice de oxigenação (pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, PaO₂ / FiO₂) ≤ 300 mm Hg. As características clínicas foram comparadas entre casos graves e não graves.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética dos Primeiros Afiliados Hospital do USTC. Este é um estudo retrospectivo e observacional e o consentimento esclarecido foi obtido.

Ensaio de reação em cadeia de polimerase reversa em tempo real (RT-PCR).

A presença de SARS-CoV-2 foi detectada usando RT-PCR. O RNA viral foi extraído de *swabs* da nasofarínge e da

garganta usando o kit de RNA viral QIAamp (Qiagen, Heiden, Alemanha). O quadro de leitura aberto 1ab (ORF1ab) e a proteína do nucleocapsídeo (N) foram simultaneamente amplificadas e testadas usando RT-PCR. Os seguintes *primers* foram utilizados: Alvo 1 do *primer* senso (ORF1ab):

5'-CCCTGTGGGTT TTACACTTAA-3'; *primer* antissenso:

5'-ACGATTGTGCATCAGCTGA-3'; sonda:

5'-VIC-CCGTCTGCGGTATGTGGAAAGGTTATGG-BHQ1-3

'; Alvo 2 (N) *primer* senso:

5'-GGGGAAGTCTCTCTGCTAGAAT-3'; *primer* antissenso:

5'-CAG ACATTTTGCTCTCAAGCTG-3'; sonda:

5'-FAM-TTGCTGCTGCTTGACAGAT T-TAMRA-3'. As condições para a amplificação foram de 50 °C por 20 minutos, 95 °C por 10 minutos, seguidos por 40 ciclos de desnaturação a 95 °C por 15 segundos e extensão e coleção de luz de fluorescência a 60 °C.

Teste IgM-IgG para SARS-CoV-2

Os ensaios de IgG e IgM anti-humanos foram adquiridos na YHLO *Biological Technology Co., Ltd.*, Shenzhen, China. Em todos os pacientes, anticorpos IgG e IgM contra o envelope (E) e a proteína nucleocapsídeo (N) do SARS-CoV-2 em amostras de soro foram medidas utilizando imunoensaio de quimiluminescência. O valor de corte para um resultado positivo foi 10, e amostras com valores ≥ 10 UA/mL foram considerados positivos para infecção por SARS-CoV-2.

Análise estatística

As variáveis categóricas são apresentadas com números (%) e medições contínuas em medianas (intervalo interquartil [IIQ]). A concentração de anticorpos foi relatada como a média geométrica (DP). As variáveis

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

contínuas foram analisadas usando teste de Mann-Whitney ou teste t não pareado. A correlação de detecção quantitativa de IgM e IgG com perfis hematológicos foi analisada utilizando a correlação de Pearson. O *Graphpad Prism* 8.3 foi utilizado para todas as análises estatísticas. Um valor α menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Comparação de anticorpos IgM-IgG com teste de ácido nucleico

Os resultados de níveis de anticorpos IgM-IgG e testes de ácido nucleico estão resumidos na Tabela 1. De 56 pacientes, 40 (71,43%) apresentaram testes de ácido nucleico negativos e 16 (28,57%) foram positivos. Entre os 40 pacientes negativos, 34 (85%) testaram positivo para a presença de anticorpos IgM. Entre os 16 pacientes que testaram positivo com testes de ácido nucleico, um paciente apresentou nível IgM negativo. O teste de anticorpo IgG foi positivo em todos os 56 pacientes.

Características clínicas de pacientes com COVID-19.

Entre os 56 pacientes hospitalizados com confirmação clínica para a COVID-19, a idade média foi de 56,5 anos (IIQ, 49,25-64,75) e 32 (57,14%) dos pacientes eram mulheres. Além disso, 34 (60%) pacientes tiveram sintomas graves devido à disfunção orgânica. Menos da metade dos pacientes possuíam doenças de base (14 [25,00%]), incluindo hipertensão (3 [5,36]), diabetes (7 [12,5%]), hiperlipidemia (1 [1,79%]), hiperuricemia (1 [1,79%]), mieloma múltiplo (1 [1,79%]), infecção crônica pelo vírus da hepatite B (1 [1,79%]). Os sintomas iniciais mais comuns foram febre (42 [75%]), tosse (23 [41,07%]) e aperto no peito (20 [35,71%]). Os sintomas menos comuns foram fadiga (16 [28,57%]), distensão abdominal e diarreia (9 [16,07%]), dor de garganta (7 [12,5%]), dor muscular (4 [7,14%]) e calafrios (3 [5,36%]) (Tabela 2).

Interessantemente, houveram diferenças nos resultados laboratoriais entre grupos com sintomas da COVID-19 grave e não grave. Isso incluiu maior

contagem de neutrófilos, porcentagem de neutrófilos (NEU%) e níveis de fibrinogênio e menores contagens de linfócitos e porcentagens linfocíticas (LYM%) ($P < 0,05$) (Figura 1). O nível médio de dímero D foi aumentado no grupo com sintomas graves, mas a diferença não foi significativa. Níveis de procalcitonina e proteína C-reativa hipersensível (hsCRP) estavam na faixa normal na maioria dos pacientes (Tabela 3).

Níveis de anticorpos IgM-IgG em pacientes nos grupos com sintomas graves e não graves durante o mesmo período de tempo são mostrados na Figura 2a. IgG mantém altos níveis após a infecção por SARS-CoV-2. IgM aumentou em uma semana e então começou a decair 4 a 5 semanas depois do estabelecimento da doença. Em contraste com os perfis de respostas imunes contra infecções virais agudas, uma resposta de IgG simultânea ou precoce contra o SARS-CoV-2, comparada com IgM, foi observada. Níveis de IgM-IgG entre os dois grupos foram posteriormente analisadas e diferenças significativas foram notadas (Figura 2b e c). A correlação de Pearson foi utilizada para explorar a relação entre ativação imune e infecção por SARS-CoV-2. Níveis de IgG mostraram nenhuma correlação com NEU% e LYM% em qualquer grupo, enquanto níveis de IgM mostraram uma fraca correlação com NEU% em pacientes do grupo grave ($R=0,34$, $P=0,0468$), sugerindo que IgM deve ser considerado um indicador de inflamação grave durante a infecção aguda (Tabela 4, Figura 2d).

DISCUSSÃO

Nesse estudo, nós analisamos as características clínicas e imunológicas de 56 pacientes com COVID-19. Apesar de resultados negativos em testes de ácidos nucleicos, todos os pacientes apresentaram altas concentrações de IgG específicos, sugerindo infecção por SARS-CoV-2. Dos 56 pacientes, mais de 50% desenvolveram a doença grave e necessitaram de atendimento intensivo. Sintomas comuns foram febre, tosse e aperto no peito, sendo consistente com estudos prévios^{4, 6, 12}. Comparados com pacientes com sintomas não graves, pacientes no grupo da doença grave possuíam inúmeras anormalidades laboratoriais, tal como níveis maiores de contagem de neutrófilos, NEU%, níveis de

fibrinogênio, menor contagem de linfócitos e menor LYM%. IgM estava mais baixo enquanto IgG estava mais alto em pacientes com sintomas graves. Adicionalmente, uma fraca correlação entre IgM e NEU% foi notada. Esses achados sugerem que pacientes no grupo da doença grave podem sofrer um tempo maior de exposição ao vírus e desenvolver uma resposta inflamatória mais severa.

Atualmente, o teste de ácido nucleico baseado em coletas de *swabs* individuais de nasofaringe e de garganta é o método padrão de diagnóstico para a COVID-19. Embora o método RT-PCR seja sensível e efetivo, ele ainda sofre certas limitações tais como ser trabalhoso e demorado. Além disso, o trato respiratório pode não ser a única rota para a transmissão de SARS-CoV-2¹³. Enquanto a testagem de ácidos nucleicos de *swabs* faríngeos sugere resultados negativos, se os indivíduos carregam o vírus em outros órgãos, tal como o intestino, permanece incerto. Portanto, métodos de detecção rápidos, de baixo custo e universais para o SARS-CoV-2 são necessários. Nossos estudos demonstraram que o teste anticorpo vírus-específico possuiu taxas significativamente maiores de resultados positivos em comparação ao teste de ácido nucleico. Em adição a autolimitação dos *kits* de testes PCR, o tempo para a coleta de amostras e a detecção por PCR também gera grande impacto nos resultados do PCR. Em nosso estudo, devido as condições de urgência e limitação do fornecimento de *kits* PCR em Wuhan, a maioria dos pacientes podem perder a chance para rastreio precoce de SARS-CoV-2. Amostras coletadas em estágios tardios da doença, quando as cópias virais podem ter declinado abaixo dos limites detectáveis, podem levar a baixas taxas positivas para PCR e altos títulos de IgM e IgG. Além disso, essa pode ser uma das possíveis explicações para a larga proporção de casos severos em nosso estudo.

Dois resultados negativos consecutivos de teste de ácido nucleico em um intervalo de 24 horas são considerados como livres da COVID-19. Entretanto, diversos relatórios mostraram que uma pequena porção desses pacientes recuperados testaram positivo para infecção mais uma vez por meio do teste de ácido nucleico em uma visita

de seguimento. Esses resultados apenas indicam a presença do vírus SARS-CoV-2 nos pacientes e não se houve reinfeção ou se ocorreu recorrência. Uma possível solução para isso é detectar o título de IgG nesses pacientes, pois os níveis de IgG geralmente aumentam com a reinfeção do mesmo vírus.

Embora os testes IgM-IgG sejam índices importantes para o diagnóstico da COVID-19, ainda existem limitações. A variação de metodologia e antígenos utilizados nos *kits* de detecção de anticorpos IgM e IgG são essenciais para a sensibilidade e especificidade da testagem. Li *et al.* relataram a sensibilidade do teste como 88,66% e a especificidade como 90,63% nos *kits* de teste de anticorpos combinados IgM-IgG utilizando o domínio de ligação ao receptor da proteína Spike do SARS-CoV-2 como antígeno¹¹. Outro estudo sugeriu uma sensibilidade muito baixa do teste rápido VivaDiag de IgM-IgG da COVID-19, o qual não pode ser recomendado para o diagnóstico da COVID-19¹⁴. Considerando os *kits* utilizados em nosso estudo, a proteína E funciona para reunir os virions, e a proteína N é a mais conservada e estável entre as proteínas estruturais da CoV. Entretanto, falsos positivos podem aparecer se ocorrer reação cruzada com outros coronavírus. Consequentemente, mais estudos com amostras maiores e controles são necessários para futura verificação da especificidade e acurácia desse teste. Em resumo, a combinação de testagem de ácidos nucleicos e o teste de anticorpos IgM-IgG é o método ideal para diagnosticar infecção de SARS-CoV-2.

FINANCIAMENTO

Esse trabalho foi financiado pela *Special Project for Emergency Scientific and Technological Research on New Coronavirus Infection* (Nº YD2070002017) e pelo *Hefei Comprehensive National Science Center*.

CONTRIBUIDORES

Hongliang He e Yong Gao garantiram o financiamento para este trabalho, projetaram o estudo, participaram da análise dos dados e revisaram extensivamente o manuscrito. Jiajia Xie e Chengchao Ding analisaram os dados e redigiram o artigo. Outros autores contribuíram

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

para a aquisição de dados clínicos e laboratoriais e revisaram o artigo.

RECONHECIMENTOS

Nós agradecemos os trabalhadores da área da saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento de pacientes da COVID-19 no *First Affiliated Hospital of USTC* e *Wuhan Union Hospital*.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Não declaramos interesses concorrentes.

Referências

1. Lu H, Stratton C W, Tang Y W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020,92(4):401-402.DOI:10.1002/jmv.25678.
2. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020,579(7798):270-273.DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(8):727-733.DOI:10.1056/NEJMoa2001017.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020,323(11):1061.DOI:10.1001/jama.2020.1585.
5. Lai C, Shih T, Ko W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020,55(3):105924.DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *The Lancet*, 2020,395(10223):497-506.DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Science China Life Sciences*, 2020,63(3):364-374.DOI:10.1007/s11427-020-1643-8.
8. Zhang J, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS- CoV-2 in Wuhan, China[J]. *Allergy*, 2020.DOI:10.1111/all.14238.
9. Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020,505:172-175.DOI:10.1016/j.cca.2020.03.009.
10. Hsueh P R, Huang L M, Chen P J, et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2004,10(12):1062-1066.DOI:10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x.
11. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020.DOI:10.1002/jmv.25727.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *The Lancet*, 2020,395(10223):507-513.DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
13. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected

patients: implication of multiple shedding routes[J]. Emerg Microbes Infect, 2020,9(1):386-389.DOI:10.1080/22221751.2020.1729071.

14. Cassaniti I, Novazzi F, Giardina F, et al. Performance of VivaDiag COVID-19 IgM/IgG Rapid Test is

inadequate for diagnosis of COVID-19 in acute patients referring to emergency room department[J]. J Med Virol, 2020.DOI:10.1002/jmv.25800.

Tabela 1. Comparação de anticorpos IgM-IgG com teste de ácido nucleico.

Nº (%)	IgM		IgG	
	+	-	+	-
Detecção de ácido nucleico				
40 negativos (71,43%)	34 (85%)	6 (15%)	40 (100%)	0
16 positivos (28,57%)	15 (93,75%)	1 (6,25%)	16 (100%)	0
Total	49 (87,5%)	7 (12,5%)	56 (100%)	0

Os dados são apresentados como Nº (%). Nº é o número de pacientes com dados disponíveis.

Tabela 2. Características da linha de base de 56 pacientes COVID-19.

	Nº (%)		
	Total (n=56)	Grave (n=34)	Não grave (n=22)
Mediana da idade em anos (IIQ)	56,5 (49,25-64,75)	60 (50,75-67,0)	54,0 (46,5-58,75)
Sexo			
Feminino	32 (57,14%)	16 (47,06%)	16 (72,73%)
Masculino	24 (42,86%)	18 (52,94%)	6 (27,27%)
Doença médica crônica	14 (25,00%)		
Pressão alta	7 (12,50%)	6 (17,65%)	1 (4,55%)
Diabetes	3 (5,36%)	2 (5,88%)	1 (4,55%)
Hiperlipidemia	1 (1,79%)	1 (2,94%)	0
Hiperuricemia	1 (1,79%)	1 (2,94%)	0
Mieloma múltiplo	1 (1,79%)	1 (2,94%)	0
Infecção Crônica por Vírus da Hepatite B	1 (1,79%)	0	1 (4,55%)
Sinais e sintomas			
Febre (°C)			
<37,3	14 (25,00%)	9 (26,47%)	5 (22,73%)
37,3-38,0	28 (50,00%)	16 (47,06%)	12 (54,55%)
38,1-39,0	12 (21,43%)	7 (20,59%)	5 (22,73%)
>39,0	2 (3,57%)	2 (5,88%)	0
Tosse	23 (41,07%)	15 (44,12%)	12 (54,55%)
Aperto no peito	20 (35,71%)	12 (35,29%)	8 (36,36%)
Fadiga	16 (28,57%)	7 (20,59%)	9 (40,91%)
Distensão abdominal e diarreia	9 (16,07%)	3 (8,82%)	5 (22,73%)
Dor de garganta	7 (12,50%)	6 (17,65%)	1 (4,55%)
Dor muscular	4 (7,14%)	3 (8,82%)	1 (4,55%)
Calafrios	3 (5,36%)	2 (5,88%)	1 (4,55%)

Abreviaturas: COVID-19, doença do coronavírus; IIQ, intervalo interquartil.

Acesse: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19/>

Os dados são apresentados como mediana (IIQ) ou Nº. (%). Nº é o número de pacientes com dados disponíveis.

Tabela 3. Achados laboratoriais de pacientes covid-19 em internação hospitalar					
Sangue de rotina	Varição normal	Mediana (IIQ)			Valor de P
		Total (n=56)	Grave (n=34)	Não grave (n=22)	
Leucócitos, $\times 10^9/L$	3,5-9,5	5,61 (4,54-7,16)	6,46 (4,67-7,51)	5,13 (4,46-5,98)	0,0685
Neutrófilos, $\times 10^9/L$	1,8-6,3	3,33 (2,63-4,68)	4,31 (2,88-5,47)	2,78 (2,35-3,56)	0,001**
Porcentagem de neutrófilos, %	40-75,0	63,26 (56,26-69,23)	64,74 (61,6-73,82)	56,31 (50,07-63,96)	0,0001***
Linfócitos, $\times 10^9/L$	1,1-3,2	1,44 (1,06-1,75)	1,22 (0,93-1,68)	1,62 (1,31-1,88)	0,008**
Porcentagem de Linfócitos, %	20-50,0	24,65 (19,08-31,15)	21,65 (15,88-25,25)	30,35 (26-34,78)	<0,0001****
Plaquetas, $\times 10^9/L$	125-350,0	204,5 (157,5-262,8)	210 (154,5-308,8)	204,5 (161-243)	0,5856
Hemoglobina, g/L	115-150,0	120 (116,0-131,0)	125 (117,0-135,0)	117,5 (113,3-120,5)	0,0185*
CD3, %	58,17-84,22	75 (70,57-79,61)	74,68 (70,81-78,92)	77,18 (68,35-82,03)	0,2459
CD4, %	25,34-51,37	45,49 (40,59-52,52)	44,92 (40,46-53,49)	46,29 (40,7-52,36)	0,9303
CD8, %	14,23-38,95	24,56 (17,37-30,52)	23,52 (17,8-30,23)	25,16 (16,15-31,41)	0,9967
CD4/CD8	0,41-2,721,94	(1,42-2,88)	1,88 (1,39-2,85)	1,99 (1,52-3,19)	0,8581
Função de coagulação					
Tempo de tromboplastina parcial ativado, s	28-43,5	35,6 (32,90-38,45)	36 (34,05-39,85)	34,15 (32,48-36,95)	0,0802

Tabela 3. Continuação.

Tempo de protrombina, s	11-16,0	13,25 (12,80-13,78)	13,4 (12,68-13,9)	13,1 (12,8-13,6)	0,3388
D-Dímero, mg/L	< 0,5	0,43 (0,22-0,80)	0,59 (0,22-1,0)	0,34 (0,22-0,54)	0,1796
Fibrinogênio, g/L	2,0-4,0	4,06 (3,13-5,25)	4,51 (3,39-5,45)	3,51 (2,90-4,39)	0,0154*
Bioquímica sanguínea					
Alanina aminotransferase, UI/L	8-40,0	30,5 (20-52,75)	33,5 (21-62,75)	26 (17,5-43,5)	0,3974
Aspartato aminotransferase, UI/L	5-35,0	26,50 (21-39,25)	28 (22-40,75)	23,5 (18,75-36,75)	0,1794
Creatinina sérica, µmol/L	44-106,0	69,5 (62-79,75)	70,95 (60,75-84)	67,95 (62-77,5)	0,4407
Creatina quinase, UI/L	22,0-269,0	52 (33,25-70,75)	50,5 (33-73,25)	52 (37-62,75)	0,9635
Creatina quinase-MB, ng/mL	< 6,6	0,5 (0,3-0,7)	0,45 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,93)	0,4376
Lactato desidrogenase, U/L	109-245,0	194 (155-232,5)	200 (168-244)	188 (145,8-206,8)	0,1223
Troponina Hipertensiva I, ng/L	< 26,2	2,15 (1,2-4,38)	3 (1,2-5,9)	1,6 (1,08-3,43)	0,0994
Biomarcadores relacionados a infecção					
Proteína C reativa, mg/L	0-8,0	33,1 (11,83-67,45)	33,1 (15,40-80,20)	30,08 (8,26-51,9)	0,8235
Proteína C reativa hipertensiva, mg/L	< 4,0	1,9 (0,98-3,31)	2,61 (1,56-3,69)	1,25 (0,08-2,5)	0,147
Procalcitonina, ng/mL	0-0,5	0,2 (0,19-0,21)	0,2 (0,19-0,21)	< 0,13	/

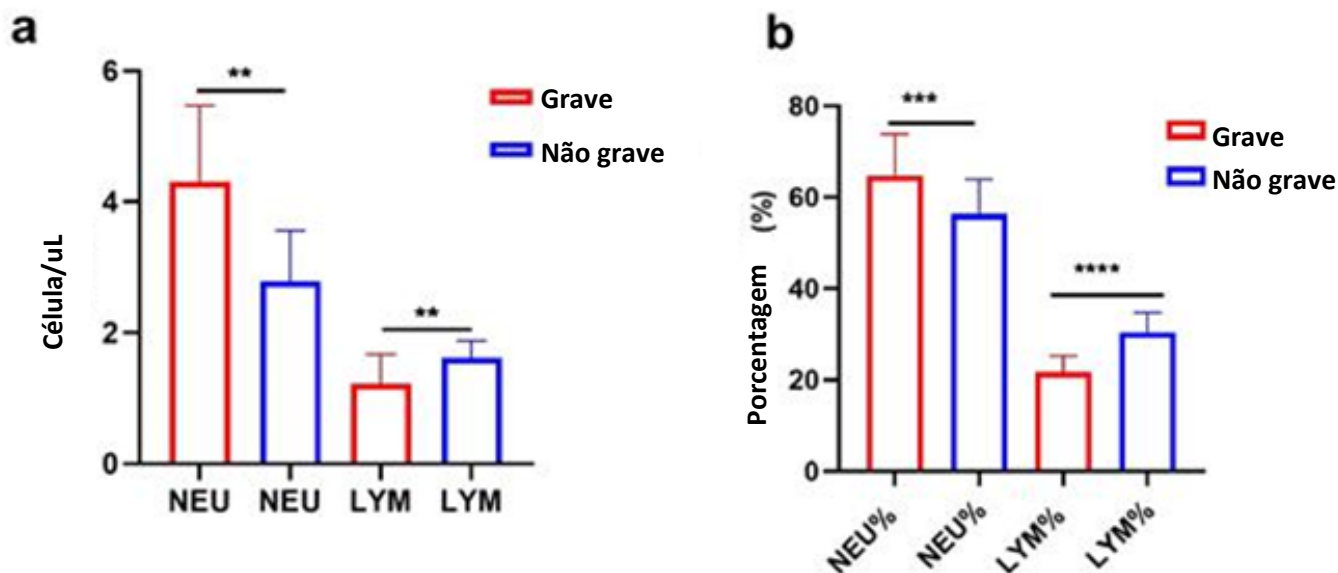
Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil [IIQ]). A análise estatística foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney. Os valores de P indicam diferenças entre pacientes graves e não graves (* p<0,05, ** p<0,005, *** p<0,001, ****p<0,0001). * P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 4. Análise de correlação de Pearson entre anticorpos IgM-IgG e perfis laboratoriais.

Marca r	IgM Total		IgG Total		IgM-Grave		IgG-Grave		IgM-Não-Grave		IgG-Não-Grave	
	R	Valor de P	R	Valor de P	R	Valor de P	R	Valor de P	R	Valor de P	R	Valor de P
NEU	-0,3	0,0333			0,0468	-0,1						
%	3	*	0,21	0,19	0,34	*	7	0,33	-0,35	0,12	0,21	0,36
LYM			-0,2		-0,2							
%	0,27	0,08	1	0,19	5	0,15	0,17	0,35	0,30	0,18	-0,26	0,24

As análises estatísticas foram realizadas utilizando correlação de Pearson. * P < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

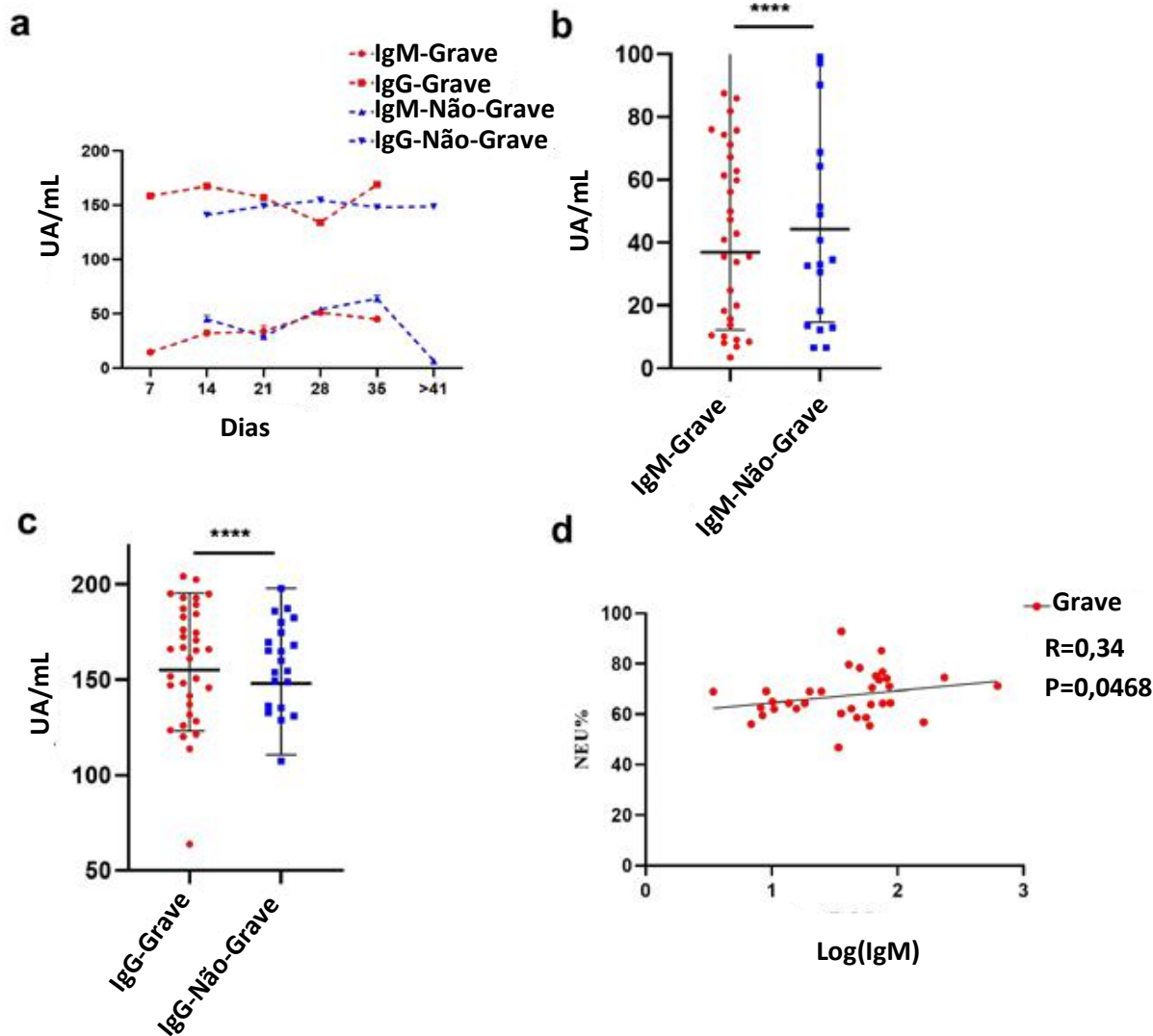
Figuras



Abreviaturas: percentual de linfócitos, LYM%; percentual de neutrófilos, NEU%; IIQ, intervalo interquartil.

Figura 1. Diferenças nos achados laboratoriais entre grupos graves e não graves.

(a) Contagem de células NEU e LYM, (b) percentual de NEU e LYM. Os dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil [IIQ]) e foram analisados por meio do teste de Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o GraphPad Prism 8.3 (** p<0.005, *** p<0.001, ****p<0.0001). P <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.



Abreviação: DP, desvio padrão.

Figura 2. Análise dos achados de IgM-IgG em grupos graves e não graves.

(a) Análise cinética de anticorpos IgM-IgG em grupos graves e não graves, (b) diferenças nos níveis totais de IgM entre grupos graves e não graves, (c) diferenças nos níveis totais de IgG entre grupos graves e não graves e (d) correlação entre IgM e NEU% em pacientes no grupo grave. A concentração de anticorpos foi apresentada como média geométrica (DP) e analisada por meio de um teste t não pareado. A correlação de IgM-IgG com perfis hematológicos foi analisada por meio da correlação de Pearson. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o GraphPad Prism 8.3 (****p<0,0001). P <0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Traduzido por¹: Brenda Malucelli Rocha, Christyan H.T. Takahashi, Giovanna Dias Escarante

Revisado por¹: Erika Yumi Takahashi e João Vitor Taffarel

Supervisão²: Dra. Ana Paula Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.