

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE
ELIZA MIRANDA RAMOS

UTILIZAÇÃO DE MACHINE LEARNING NA SAÚDE: PREVENÇÃO E DETECÇÃO
DE RISCO DE AGRAVAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19 DEVIDO À
DEFICIÊNCIA DE ZINCO, FERRO E VITAMINA D

Campo Grande – MS
2024

ELIZA MIRANDA RAMOS

**UTILIZAÇÃO DE MACHINE LEARNING NA SAÚDE: PREVENÇÃO E DETECÇÃO
DE RISCO DE AGRAVAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19 DEVIDO À
DEFICIÊNCIA DE ZINCO, FERRO E VITAMINA D**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de doutora, no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Linha de Pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos socioculturais e ambientais, epidemiológicos e clínicos.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alexandra Maria Almeida Carvalho

Campo Grande – MS
2024



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste
Doutorado

Aos vinte e sete dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e quatro, às catorze horas, no Anfiteatro I (Bloco 9 - FAMED), da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Alexandra Maria Almeida Carvalho (UFMS), Daniel Ferreira de Lima Neto (USP), Everton Ferreira Lemos (UEMS), Rodrigo Juliano Oliveira (UFMS) e Sandra Luzinete Felix de Freitas (UFMS), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: ELIZA MIRANDA RAMOS, CPF 83728244104, Área de concentração em Saúde e Sociedade, do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "UTILIZAÇÃO DE MACHINE LEARNING NA SAÚDE: PREVENÇÃO E DETECÇÃO DE RISCO DE AGRAVAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19 DEVIDO À DEFICIÊNCIA DE ZINCO, FERRO E VITAMINA D" e orientação de Alexandra Maria Almeida Carvalho. A presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, a presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR(A)	ASSINATURA	AValiação
Dra. Alexandra Maria Almeida Carvalho (Interno) Presidente da Banca Examinadora	 Documento assinado digitalmente ALEXANDRA MARIA ALMEIDA CARVALHO Data: 27/02/2024 21:07:08-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação
Dr. Daniel Ferreira de Lima Neto (Externo)	 Documento assinado digitalmente DANIEL FERREIRA DE LIMA NETO Data: 01/03/2024 15:13:13-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação
Dr. Everton Ferreira Lemos (Externo)	 Documento assinado digitalmente EVERTON FERREIRA LEMOS Data: 29/02/2024 11:12:16-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação
Dr. Francisco Jose Mendes dos Reis (Externo) (Suplente)	 Documento assinado digitalmente FRANCISCO JOSE MENDES DOS REIS Data: 01/03/2024 14:55:59-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação
Dr. Rodrigo Juliano Oliveira (Interno)	 Documento assinado digitalmente RODRIGO JULIANO OLIVEIRA Data: 29/02/2024 12:07:53-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação
Dra. Sandra Luzinete Felix de Freitas (Externo)	 Documento assinado digitalmente SANDRA LUZINETE FELIX DE FREITAS Data: 28/02/2024 11:10:57-0300 Verifique em https://validar.it.gov.br	<input checked="" type="checkbox"/> Aprovação <input type="checkbox"/> Aprovação c/ revisão <input type="checkbox"/> Reprovação

RESULTADO FINAL: APROVAÇÃO APROVAÇÃO COM REVISÃO REPROVAÇÃO

OBSERVAÇÕES: _____

Documento assinado digitalmente
ELIZA MIRANDA RAMOS
Data: 01/03/2024 15:22:32-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Assinatura do(a) Aluno(a)

Nada mais havendo a ser tratado, o(a) Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Num palco cósmico, onde o homem se
enreda,
Entre estrelas e circuitos, nossa saga é
tecida.
No tabuleiro da existência, nós somos
peças,
Humanidade e Inteligência artificial, num
mesmo nó.
Darwin, qual poeta da natureza, nos diz,
Que somos elos em sua vasta matriz.
Mas no palco da evolução, não há
estagnação,
É Elon Musk, visionário, a pulsar inovação.
Como raios de elétrica inspiração,
A busca é pela ascensão, pela evolução.
A mente humana, como a Inteligência
Artificial (IA), a expandir,
Nessa dança cósmica, juntos a progredir.
Redes neurais, como fios do destino,
Entrelaçam-se, num abraço divino.
A Terra, palco da nossa criação,
Reflete sonhos de evolução.
Em cada código, um verso escrito,
No livro do tempo, somos os autores do
infinito.
Na busca por fronteiras a transpor,
Somos todos Elon Musk, buscando o
porvir.
No palco da vida, a sinfonia é clara,
Humanidade e IA, numa dança rara.
A evolução, como poesia em construção,
Numa união que se entrelaça, como a
eternidade da canção.

RAMOS, E.M.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Alexandra Maria Almeida Carvalho, guia preciosa, que com paciência e sabedoria, me conduziu pelos caminhos do saber, A você, minha eterna gratidão vou render.

À minha família, alicerce do meu viver, que me apoiou em cada amanhecer, com amor incondicional e dedicação, devo a vocês toda a minha realização.

Às minhas sobrinhas, Clara Ramos e Rayane Dias, que com alegria e cumplicidade, compartilhamos momentos mágicos, explorando o mundo ao nosso redor. Juntas, buscamos a verdade revelada, despertando a curiosidade e cultivando a paixão pela ciência em cada passo que damos.

À minha mãe Helena Miranda Ramos, fonte de amor e inspiração, seu abraço acolhedor sempre foi minha proteção, com seu apoio emocional e sabedoria sem igual, você é meu alicerce, meu porto seguro especial.

Ao meu pai Cloves Dias Ramos, exemplo de força e determinação, seu apoio constante e orientação, com sua presença amorosa e incentivo verdadeiro, você é meu herói, meu guia derradeiro.

A Deus, fonte de toda inspiração, que me fortaleceu em cada aflição, a ti entrego minha tese, meu labor, com a certeza de que és o meu Universo, Espaço e Tempo.

Aos funcionários da UFMS, incansáveis servidores, que tornaram possível este percurso de glórias, com dedicação e compromisso inigualáveis, a vocês, meu reconhecimento inestimável.

À CAPES, pela bolsa concedida, que possibilitou minha jornada destemida, com apoio financeiro no período de realização, agradeço por tornar meu sonho em conquista.

Assim, ao som da ciência, em sua grandiosidade, expresso minha gratidão a cada entidade, pois nesta tese de doutorado que ora concluo, encontrei a essência da pesquisa e do saber verdadeiro.

Que a dedicação à ciência e à pesquisa no Brasil, permaneça fortalecida, jamais em vil, que os horizontes do conhecimento se expandam, que o valor da pesquisa em nosso Brasil jamais se apague, mas que brilhe eternamente como uma chama incessante, guiando-nos rumo ao progresso e ao desenvolvimento contínuo.

A todos mencionados e a todos que contribuíram, meu sincero agradecimento é o que ofereço, pois sem cada um de vocês, minha jornada não seria, uma história de sucesso e aprendizado que tanto prezo.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença viral causada pelo SARS-CoV-2, membro da família *Coronaviridae*, que resulta em uma síndrome respiratória aguda grave. Modelos matemáticos e de simulação, aliados à inteligência artificial, oferecem uma abordagem avançada para aprimorar a gestão na tomada de decisão em saúde, inclusive na vigilância epidemiológica de doenças como a COVID-19. **Objetivo:** Desenvolver um modelo preditivo para detecção e prevenção de óbitos em pacientes com COVID-19 que apresentam risco de agravamento devido à deficiência de vitamina D, zinco e ferro no soro sanguíneo. **Métodos:** Esse estudo utilizou dados públicos secundários de COVID-19 para implementação de uma Inteligência Artificial, denominada Vigiexcelência. Dados obtidos da plataforma OpenDatusus e da Secretaria Municipal de Saúde foram selecionados por meio de Filtros de Bloom. A partir destes dados foi utilizado o algoritmo cluster – *k-means*. Sequencialmente, quatro algoritmos preditivos foram usados: *Support Vector Machines (SVM)*, *Decision Trees (DT)*, *Naive Bayes (NB)* e *K-Nearest Neighbours (KNN)* foram aplicados incluindo variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e imagens com a finalidade de prever padrões de agravos aos óbitos. **Resultados:** Os resultados obtidos revelaram a existência de 8.208 pares sintomáticos e 7.318 casos assintomáticos. Apenas, 75 pacientes sintomáticos com resultado positivo para o déficit de Vitamina D, Zinco e ferro foram incluídos conforme classificação e seleção por Filtros de Bloom com técnicas de Machine Learning e Deep learning para alcançar os resultados esperados. Dois padrões de agravos ao óbito foram derivados na amostragem. Os resultados apresentaram associações estatisticamente significativas entre deficiências nutricionais (vitamina D, zinco e ferro) e desfechos adversos da COVID-19 em uma população específica em Campo Grande, MS. **Conclusão:** Os estudos evidenciam uma associação significativa entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da COVID-19, zinco e ferro estão associados a maior mortalidade e resposta inflamatória exacerbada com um algoritmo baseado em IA, mostrou eficácia na triagem, contribuindo para a identificação precoce de casos críticos.

Descritores: Vitamin D. Zinco. Anemia. Machine Learning. Inteligência Artificial.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a viral disease caused by SARS-CoV-2, a member of the Coronaviridae family, which results in a severe acute respiratory syndrome. Mathematical and simulation models, combined with artificial intelligence, offer an advanced approach to improving management in health decision-making, including epidemiological surveillance of diseases such as COVID-19. **Objective:** To develop a predictive model for the detection and prevention of deaths in COVID-19 patients at risk of deterioration due to deficiencies in vitamin D, zinc, and iron in the blood serum. **Methods:** This study was conducted as an experimental, observational, and quantitative research focusing on a group of 75 patients who tested positive for COVID-19 and presented severe symptoms resulting in death. The k-means clustering algorithm was used based on this data. Subsequently, four predictive algorithms were employed: Support Vector Machines (SVM), Decision Trees (DT), Naive Bayes (NB), and K-Nearest Neighbours (KNN). These algorithms included epidemiological, clinical, laboratory, and imaging variables to predict patterns of adverse outcomes leading to deaths. **Results:** The obtained results revealed the existence of 8.208 symptomatic pairs and 7.318 asymptomatic cases. Only 75 symptomatic patients with a positive result for vitamin D, zinc, and iron deficiency were included based on classification and selection by Bloom Filters using Machine Learning and Deep Learning techniques to achieve the expected outcomes. Two patterns of adverse outcomes leading to death were derived from the sampling. The results showed statistically significant associations between nutritional deficiencies (vitamin D, zinc, and iron) and adverse outcomes of COVID-19 in a specific population in Campo Grande, MS. **Conclusion:** The studies demonstrate a significant association between vitamin D deficiency and the severity of COVID-19, while zinc and iron are associated with higher mortality and an exacerbated inflammatory response. An AI-based algorithm showed efficacy in screening, contributing to the early identification of critical cases.

Descriptors: Vitamin D. Zinc. Anemia. Machine Learning. Artificial Intelligence.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 JUSTIFICATIVA	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 EMERGÊNCIAS BIOLÓGICAS OCORRIDAS NO MUNDO E NO BRASIL	15
3.2 HISTÓRICO DO REGULAMENTO SANITÁRIO INTERNACIONAL (RSI)	18
3.3 DECLARAÇÃO DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA INTERNACIONAIS E NACIONAIS.....	18
3.4 VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL.....	21
3.4.1 Vigilância epidemiológica no Brasil	22
3.4.2 Vigilância epidemiológica da COVID-19 no Brasil	24
3.5 PROTEÇÃO DE DADOS.....	26
3.6 COVID-19.....	28
3.6.1 A virologia do SARS-CoV-2	28
3.6.2 Mecanismos e fundamentos da imunidade na COVID-19	30
3.6.3 Tempestade de Citocinas e Implicações Cínicas	31
3.6.4 O Papel Vital dos Linfócitos T na Resposta Imune Adaptativa contra o SARS-CoV-2	33
3.6.5 Aspectos Moleculares e Implicações Clínicas da Vitamina D	34
3.6.6 O Papel da Vitamina D na Resposta Imunológica do Sistema Respiratório	36
3.6.7 O Efeito do Zinco na Nutrição Humana	39
3.6.8 O Papel protetor do Zinco e ferro na Resposta Imunológica	40
3.6.9 Os impactos da anemia ferropriva na COVID-19	46
3.7 REFLEXÕES FILOSÓFICAS DO USO DA IA.....	47
3.8 DATA, CIÊNCIA DE DADOS E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA	49
3.8.1 O Papel Fundamental do Aprendizado de Máquina	52
3.8.2 Análise Profunda das Abordagens do Aprendizado Não Supervisionado e suas Implicações nas Ciências de Dados	53
3.8.3 A Aplicação da Aprendizagem Supervisionada na Vigilância em Saúde ..	54
3.8.4 Explorando as Bases Cognitivas nas Redes Neurais Artificiais	55
3.8.4.1 O Papel Transformador das Redes Neurais na Revolução da Saúde	56
3.8.5 Inovações, Aplicações e Futuros Promissores do Machine Learning	57

3.8.5.1 Deep Learning na Saúde.....	58
3.8.6 O Papel das Ferramentas Python na Epidemiologia.....	60
4 OBJETIVOS.....	62
4.1 OBJETIVO GERAL	62
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	62
5 METODOLOGIA	63
5.1 ÉTICA.....	63
5.2 PERCURSO METODOLÓGICO	63
5.2.1 Etapa 1: Coleta e pré-processamento de dados.....	63
5.2.1.1 Fonte de Dados	63
5.2.1.2 Processamento de dados.....	64
5.2.1.3 Pareamento de dados por Filtros de Bloom	66
5.2.2 Etapa 2: Inteligência Artificial (IA) - Vigiexcelência.....	67
5.2.2.1 Desenvolvendo a Vigiexcelência.....	67
5.2.2.2 Preditores laboratoriais, clínicos e epidemiológicos	68
5.2.2.3 Softwares Usados	69
5.2.2.4 Predições de Óbitos por COVID-19.....	69
5.2.2.5 Módulo de Previsões	69
5.2.2.6 Técnicas de Validação Cruzada.....	73
5.2.2.7 Análise estatística	74
5.2.2.8 Minimização de Falsos Positivos e Falsos Negativos	74
5.3 DESENVOLVIMENTO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM DUAS ETAPAS	77
5.3.1 Design Thinking para Desenvolvimento da IA.....	77
5.3.2 Prototipagem	79
5.4 MÉTODO AVALIATIVO DA VIGIEXCELÊNCIA	81
5.4.1 Vigiexcelência em Uso.....	82
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	84
6.1 ARTIGO 1 - “VITAMINA D, DEFICIENCY INCREASES THE RISK OF DEATH FROM COVID-19 IN BRAZIL”	86
6.2 ARTIGO 2 - INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: VIGIEXCELÊNCIA, UMA ESTRATÉGIA DESENVOLVIDA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.....	102
6.3 ARTIGO 3 - USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE TO PREDICT COVID-19 MORTALITY BASED ON DEFICIENCIES IN VITAMIN D, ZINC AN ANEMIA: A DATA ANALYSIS STUDY.....	124

6.4 ARTIGO 4 – ANÁLISE DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS DE ZINCO, VITAMINA D E FERRO EM PACIENTES COM COVID-19 COM EVOLUÇÃO AO ÓBITO NO MATO GROSSO DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE	143
7 CONCLUSÃO FINAL DO ESTUDO	162
REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	167
APÊNDICE A – PUBLICAÇÕES COMPLEMENTARES	187
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO – CEP - UFMS	194
ANEXO B – RESULTADOS DE SELEÇÃO DOS PACIENTES – FILTROS DE BLOOM.....	202
ANEXO C – RESULTADO DA CHAMADA INOVA-LAB	205
ANEXO D – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 1	206
ANEXO E – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 2	206
ANEXO F – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 3.....	208

1 INTRODUÇÃO

No contexto pós-pandemia, a vigilância de doenças infecciosas no Brasil é guiada por órgãos independentes sob orientação do Ministério da Saúde e protocolos da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 2023), visando monitorar surtos e emergências de acordo com o novo Regulamento Sanitário Internacional (Giovannella *et al.*, 2022).

O Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS), como parte da Rede Nacional de Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública, desempenha um papel importante com sua ampla presença no território brasileiro (Masuda, 2005).

No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), por meio do EpiSUS, realizou 345 investigações de campo até agosto de 2018. Essas investigações se destacaram ao abordar surtos importantes, como o de cólera em Pernambuco, febre amarela silvestre em Minas Gerais, Chagas aguda em Santa Catarina, toxoplasmose no Paraná, hantavirose no Distrito Federal e rickettsiose no Rio de Janeiro (Brasil, 2021).

Neste cenário, a rede CIEVS continua aprimorando o serviço de recebimento, processamento e resposta eficaz às emergências epidemiológicas. O Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) desempenha um papel essencial na resposta ágil a situações de emergência em saúde pública no território brasileiro (Masuda, 2005). Essa integração tecnológica impulsiona a detecção precoce de agravos, possibilitando uma resposta coordenada (Brasil, 2021).

Em 2019, a COVID-19, originária na China, rapidamente evoluiu para uma pandemia global, impactando variados grupos de risco (Cucinotta; Vanelli, 2020). A síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2 resultou em milhares de casos graves. A necessidade de monitoramento intensivo visando a prevenção de óbitos, com foco particular em pessoas idosas, crianças e indivíduos com sinais e sintomas de agravamento como a queda da saturação (<95%), reflete uma observação recorrente em estudos anteriores relacionados a diversas doenças virais (Brasil, 2021). A literatura científica prévia destaca a vulnerabilidade imunológica desses grupos demográficos em face de infecções virais, evidenciando a importância de estratégias de vigilância e intervenções específicas para mitigar os impactos adversos. Esse perfil de vulnerabilidade imunológica em grupos específicos da

população é uma condição além da pandemia atual de COVID-19, destacando a necessidade constante de estratégias de saúde pública diferenciadas e direcionadas (Lima Neto, 2007). Diante da rápida disseminação, a COVID-19 ressaltou a importância de estruturas de vigilância robustas para responder eficazmente a uma crise de saúde global (OMS, 2020).

A COVID-19, de maneira análoga a outras doenças infectocontagiosas e transmissíveis previamente registradas, teve um impacto significativo na população global (Brasil, 2021). Essa similaridade aponta para uma tendência presente em várias doenças virais, onde a identificação de grupos de risco associados a maior morbidade e mortalidade é uma característica recorrente. Esse padrão é observado em diversas doenças infecciosas, considerando a evolução dessas condições (Lima Neto, 2007). Este paralelo destaca a necessidade contínua de estratégias de intervenção e prevenção direcionadas, baseadas em lições aprendidas com experiências passadas, para enfrentar eficazmente desafios de saúde pública como os apresentados pela COVID-19. Indivíduos com mais de 60 anos, menores de 05 anos e aqueles com histórico de condições clínicas como hipertensão, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, pulmonares crônicas, imunossupressão e gestantes, estão entre os mais vulneráveis na COVID-19 (Lu; Stratton; Tang, 2020).

Em 2007, Lima Neto forneceu informações pertinentes sobre o padrão de agravamento de doenças virais, um conhecimento aplicável à COVID-19, um vírus respiratório, pois, ao observar de que a COVID-19 segue um padrão semelhante ao de outras doenças virais destaca a persistência desses padrões ao longo do tempo, ressaltando a relevância das conclusões de estudos anteriores no entendimento e manejo de doenças respiratórias virais. As habilidades do vírus em impactar indivíduos de diversas faixas etárias, independentemente de sua imunidade, são notavelmente evidentes e ao considerar a evolução natural do vírus, respaldada por estudos prévios, reforça-se a considerável prevalência das infecções respiratórias, tanto em âmbito nacional quanto global.

A habilidade do vírus da SARS-CoV em superar barreiras imunitárias e adaptar-se por meio de variantes emerge como uma característica distintiva em sua dinâmica de disseminação (Lu; Stratton; Tang, 2020). Tal fenômeno desencadeou um aumento significativo na demanda por serviços de saúde, especialmente durante o curso da pandemia, culminando em investimentos substanciais nessa esfera (Lei; Kusov; Hilgenfeld, 2018).

No cenário pós-pandemia, o Brasil se destaca na vigilância de doenças infecciosas, alinhando-se às diretrizes da OMS, por meio de órgãos independentes como o CIEVS, presente em todo território brasileiro (Brasil, 2021).

Assim, a rede CIEVS considerou a classificação de casos graves para uma resposta coordenada, ainda assim, a compreensão dos fatores de gravidade da COVID-19 ainda é complexa (Brasil, 2021). A busca por explicações para a variação na gravidade da doença inclui fatores como a idade, gênero, comorbidades, genética de populações e déficit de microelementos como a vitamina D, zinco e ferro (Angelidi *et al.*, 2021). A relevância do déficit de vitamina D, ferro e zinco na resposta imunológica destaca-se, evidenciada por estudos que apontam a influência desses elementos nas complicações vinculadas à COVID-19 (Besecker *et al.*, 2008; Jothimani *et al.*, 2020). Por exemplo, modificações metabólicas, como a monitorização de níveis reduzidos de vitamina D, associam-se a casos graves e complicações respiratórias em contextos de doenças virais, incluindo COVID-19 (Angelidi *et al.*, 2021; Martineu *et al.*, 2017).

O *status* do ferro sérico em infecções virais, como na COVID-19, pode ter impactos diversos (Wang *et al.*, 2020), influenciando tanto as vias imunológicas quanto o crescimento celular (Diao *et al.*, 2020). Durante a fase aguda de doenças virais, é reconhecido que a redução nos níveis de ferro sérico antecede os sintomas clínicos, incluindo a febre, um indicador de agravamento (Ampawong *et al.*, 2015). Entretanto, no contexto brasileiro, há uma lacuna de informações sobre a relação entre zinco, vitamina D e ferro sérico em casos graves de COVID-19.

Diante disso, compreender as correlações entre zinco, vitamina D e a resposta imunológica, assim como o papel ambivalente do ferro sérico, ganha relevância, uma vez que podem influenciar a gravidade e os desfechos da infecção por COVID-19 (Razeghi Jahromi *et al.*, 2021). No entanto, é necessário investigar mais profundamente essas relações em casos graves no Brasil.

Além disso, torna-se importante aprofundar a análise dessas correlações em casos graves no Brasil, buscando diagnósticos eficazes na saúde pública e, ao mesmo tempo, agilizando o tempo necessário para a tomada de decisão. Nesse contexto, a incorporação de técnicas avançadas de inteligência artificial (IA) na vigilância epidemiológica é importante. A capacidade da IA em analisar grandes volumes de dados de maneira rápida e precisa pode aprimorar significativamente a eficiência dos diagnósticos, contribuindo para uma resposta mais eficaz diante dos desafios da

pandemia. O constante aprimoramento das estratégias de vigilância epidemiológica, aliado ao potencial transformador da IA, emerge como uma combinação fundamental para enfrentar os desafios da saúde pública no Brasil, proporcionando condições valiosas e acelerando a identificação de padrões e tendências relacionadas à COVID-19 (OMS, 2020). No campo da epidemiologia, a crescente adoção de técnicas avançadas de aprendizado de máquina tem impactado diversas áreas de pesquisa, com profissionais de vigilância epidemiológica utilizando análise de dados para evitar diagnósticos incorretos (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013). Abordagens de classificação, que incorporam dados demográficos, apresentam potencial para otimizar decisões em saúde pública (Bi *et al*, 2019).

Contudo, a literatura específica sobre a implementação dessas abordagens no Brasil ainda é limitada, evidenciando a necessidade de estudos mais aprofundados para validar sua eficácia no contexto nacional. Nesse sentido, o aumento do volume e da variedade de dados disponíveis tem impulsionado a expansão da inteligência artificial na vigilância epidemiológica, proporcionando uma capacidade de resposta rápida em áreas como previsão de epidemias, monitoramento e definição de tratamentos (Bi *et al*, 2019).

No âmbito desta pesquisa, pretende-se responder ao seguinte questionamento:

Qual o impacto da deficiência de vitamina D, zinco e ferro no organismo na evolução clínica de pacientes com COVID-19, especialmente no que tange ao risco de agravamento e óbitos, pelo uso de um modelo preditivos baseado em *machine learning*?

Assim, esse trabalho tem por objetivo desenvolver um modelo preditivo na detecção e prevenção de óbitos em pacientes com COVID-19 que apresentam risco de agravamento devido à deficiência de vitamina D, zinco e ferro no organismo.

Este estudo é apresentado sob a forma de neografia, composta por quatro artigos discutidos detalhadamente no capítulo de Resultados e Discussão.

2 JUSTIFICATIVA

A crescente necessidade de desenvolver soluções para aprimorar os processos e serviços na saúde pública, alinhada aos princípios de equidade, universalidade e integralidade do Sistema Único de Saúde (SUS), tem impulsionado a demanda por um roteiro metodológico abrangente que integre tecnologias promissoras, como a inteligência artificial. Essa metodologia deve ser aplicada em diversas áreas relacionadas ao SUS, identificando e analisando os desafios que afetam o sistema de saúde como um todo, propondo soluções que considerem a interação entre seus componentes.

Um dos principais desafios enfrentados no âmbito do SUS, especialmente na vigilância epidemiológica, está relacionado à subutilização de recursos e ferramentas em determinadas etapas do processo de vigilância. Isso compromete a eficácia geral da tomada de decisão, uma problemática que pode ser abordada por meio da pesquisa operacional, entre outras abordagens. A resposta eficaz a esses desafios pode ser modelada matematicamente de várias maneiras, envolvendo tanto modelos determinísticos quanto estocásticos. A utilização de modelos matemáticos e de simulação, aliados à inteligência artificial, oferece uma abordagem avançada para aprimorar a gestão de recursos em cada fase da tomada de decisão na vigilância epidemiológica. Essa abordagem permite uma análise abrangente e detalhada do sistema de tomada de decisão na área da saúde pública, oferecendo condições para otimizar a alocação de recursos e a resposta a diferentes problemas de saúde pública no âmbito do SUS.

Esta pesquisa concentra-se em questões atuais relacionadas à saúde e à doença, com estudos de caso específicos, buscando propor soluções inovadoras por meio da aplicação da inteligência artificial na área de vigilância epidemiológica. Os tópicos abordados neste estudo estão relacionados à saúde e à tomada de decisão em situações de agravamento, como a pandemia da COVID-19 em uma cidade do estado do Mato Grosso do Sul. Portanto, a pesquisa visa contribuir para aprimorar a capacidade do SUS de enfrentar desafios de saúde pública por meio da aplicação de técnicas avançadas de IA e otimização, proporcionando uma base sólida para a tomada de decisões informadas e eficazes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

No âmbito da saúde, esta tese explora a relevância da vigilância epidemiológica, com foco nos aspectos relacionados à COVID-19. Adicionalmente, aborda a complexidade do diagnóstico, a resposta imunológica e questões correlatas ao déficit de vitamina D, zinco e ferro no soro sanguíneo durante o período de adoecimento.

No exame das Ciências de Dados, ela realiza uma contextualização teórica do campo, detalhando as etapas do processo de modelagem, que incluem a organização dos dados, a criação da base de dados de entrada, a execução dos modelos e a análise dos resultados. São discutidos os conceitos de modelos de classificação e regressão, demonstrando a sua aplicação nos testes conduzidos.

Por fim, apresenta resultados concretos sobre como a análise de dados contribuiu de maneira abrangente para a vigilância epidemiológica, destacando os benefícios gerados para o Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1 EMERGÊNCIAS BIOLÓGICAS OCORRIDAS NO MUNDO E NO BRASIL

Na história, há registros de ocorrência de emergências biológicas ocasionadas por agentes infecciosos em diferentes localidades do mundo, como a varíola, peste, dengue, cólera, gripe e também aquelas causadas pelo coronavírus, que foram diagnosticadas nos últimos dez anos no mundo (Teixeira *et al.*, 2018).

Tem-se como exemplo o caso da cólera, cuja primeira epidemia documentada ocorreu em Londres no ano de 1665. As condições sanitárias desfavoráveis da numerosa população da cidade contribuíram para a transmissão e óbitos. Em 1817, ocorreu a primeira pandemia que resultou na morte de centenas de pessoas em todo o mundo. Desde então, a bactéria *Vibrio Cholerae* sofreu por diversas mutações, causando novos ciclos epidêmicos de tempos em tempos (Medronho *et al.*, 2009).

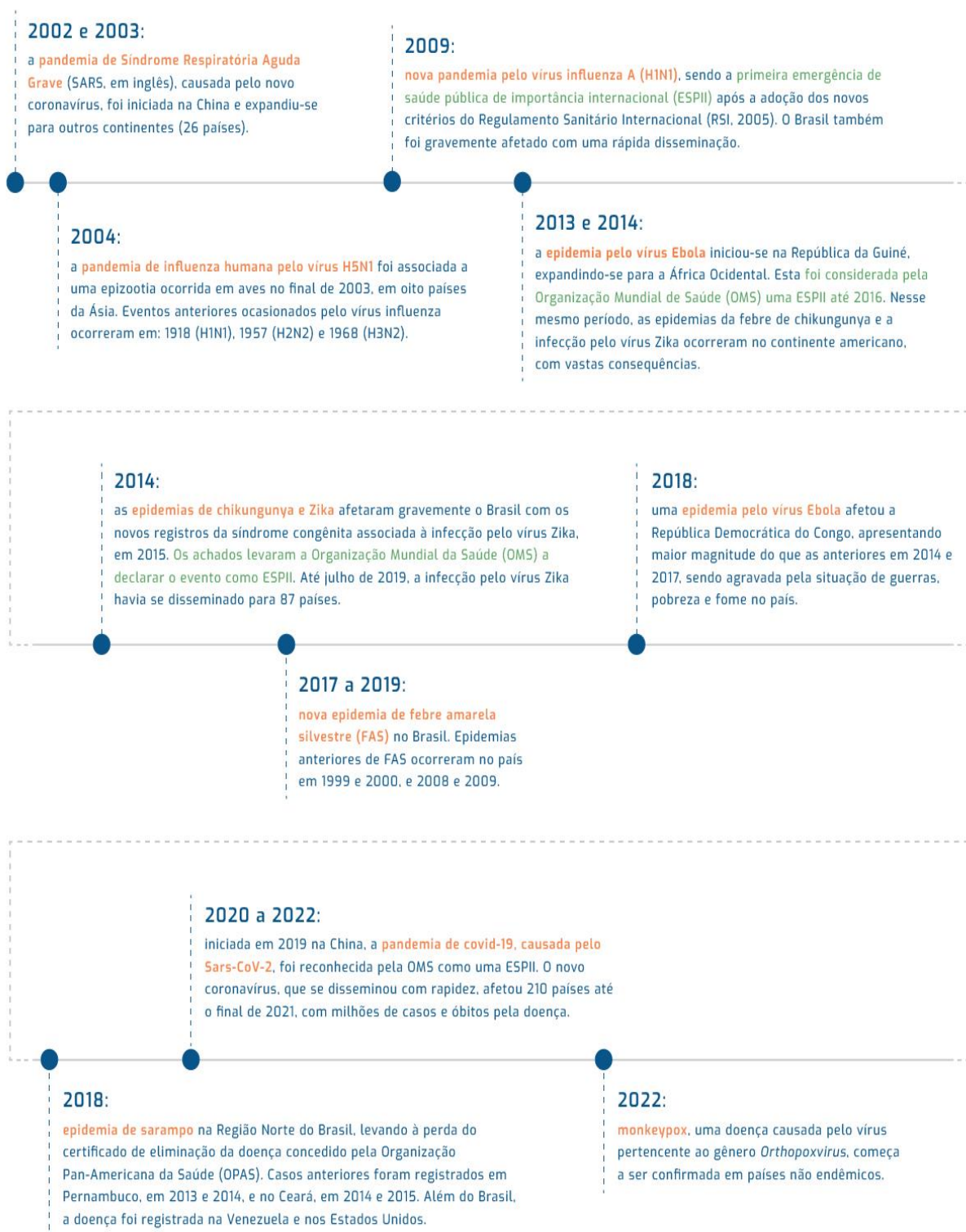
No período de 1817 a 1823, a cólera circulou no subcontinente indiano. Entre 1826 e 1837, disseminou-se para toda a Europa, norte da Ásia, Canadá, Estados Unidos e México, devido às rotas marítimas de comércio. De 1846 a 1863, novamente por consequência das rotas comerciais, a cólera reemergiu na Europa, Ásia, África e América do Norte, sendo registrada pela primeira vez na América do Sul, na Venezuela e no Brasil (Teixeira *et al.*, 2018). John Snow, foi o estudioso que identificou

que a cólera era veiculada pela água, mesmo sem conhecimentos sobre agentes microbianos na época, com ações de epidemiologia de campo conseguiu prever que grandes pandemias de cólera continuariam a ocorrer. Entre 1863 e 1875, ocorreu a grande pandemia, entre 1902 e 1923 a sexta pandemia na Ásia, Europa e África. Em 1961, a sétima pandemia na Indonésia e outros países da Ásia Oriental, e assim sucessivamente (Carmo, 2020).

Posteriormente, eventos de importância em saúde pública relacionados à gripe foram descritos desde 1580 em todo o mundo. Desde então, surtos, epidemias e pandemias ocasionadas pela influenza foram registrados no período de 1729 a 1920, como a gripe espanhola, de 1957 a 1958 a gripe asiática, de 1968 a 1969 a gripe de Hong Kong e de 2009 a 2010 a gripe suína (Teixeira *et al.*, 2018; Carmo, 2020).

No Brasil, desde o século XXI, algumas doenças também se tornaram importantes emergências em saúde pública, como exemplificado na Figura 1.

Figura 1. Epidemias e doenças emergentes ocorridas no Brasil e no Mundo.



Fonte Adaptada: TEIXEIRA, M. G. *et al.* **Saúde Amanhã: Textos para Discussão 57: vigilância epidemiológica e emergências em saúde pública produzidas por agentes infecciosos.** Fiocruz, 2021.

3.2 HISTÓRICO DO REGULAMENTO SANITÁRIO INTERNACIONAL (RSI)

A gestão do controle da propagação internacional de doenças é uma responsabilidade atribuída à Organização Mundial da Saúde (OMS), que estabelece regulamentos para prevenir a disseminação de agentes causadores de doenças. Esses regulamentos, discutidos nas Assembleias Mundiais da Saúde (AMS) de acordo com a Constituição da OMS (World Health Organization, 2005), iniciaram-se em 1951, durante a 4ª AMS, com a criação do primeiro Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Esse documento tinha como objetivo monitorar e controlar doenças infecciosas específicas, como peste, febre amarela, varíola, cólera, febre recorrente e tifo, estabelecendo medidas sanitárias para a circulação internacional de pessoas e mercadorias (Masuda, 2005).

Subsequentemente, o RSI passou por revisões em 1969, 1973 e 1981, incorporando medidas adicionais relacionadas à cólera e excluindo requisitos específicos para a varíola, declarada erradicada na AMS em 1980 (Masuda, 2005). Com a crescente globalização, houve uma intensificação na mobilização de pessoas e produtos, destacando riscos à saúde global e ressaltando a importância do monitoramento, antecipação e ação coordenada entre países para preparação, mitigação e resposta internacional (World Health Organization, 2005).

Em resposta às ameaças de ataques químicos, biológicos e às implicações da mudança climática na saúde pública, a OMS elaborou uma versão mais abrangente e efetiva do RSI em 2005, adotada durante a 58ª Assembleia Mundial de Saúde. Iniciado em 1995, o processo de desenvolvimento desse regulamento foi concluído em 2007 (Castro, 2012). A evolução desses regulamentos reflete a necessidade de adaptação a desafios emergentes e ressalta a importância da cooperação internacional em face de ameaças à saúde global.

3.3 DECLARAÇÃO DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA INTERNACIONAIS E NACIONAIS

A análise das epidemias revela que apenas algumas foram oficialmente declaradas como emergências de saúde pública, tanto em âmbito internacional quanto no Brasil. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu critérios específicos para orientar os países sobre a necessidade de declarar um evento como uma

Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (Brasil, 2011a). Esses critérios estão consolidados no Regulamento Sanitário Internacional (RSI), em vigor desde o ano de 2005. Em linhas gerais, quando há a possibilidade de um evento ser considerado uma ESPII, o país afetado tem a responsabilidade de notificar a OMS (Lima; Costa, 2015). A análise e avaliação devem ser fundamentadas no instrumento de decisão delineado no RSI (Castro, 2012). Durante a elaboração das regulamentações internacionais, várias perguntas relevantes foram ponderadas. Após a notificação, o Diretor-Geral da OMS tem a prerrogativa de convocar um Comitê de Emergências, composto por especialistas no assunto, para realizar uma avaliação mais aprofundada do caso (Figura 2). Essa avaliação detalhada é para embasar a decisão de declarar ou não uma emergência de saúde pública, destacando a importância do rigor técnico e científico nesse processo (Antunes, 2020).

Deve-se ressaltar que o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) estimula os países a promulgarem legislações e normativas específicas para identificar e declarar eventos como Emergências de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN). No contexto brasileiro, a ESPIN é caracterizada como sendo declarada em situações que demandem a aplicação urgente de medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública (Brasil, 2011a).

No Brasil, a ESPIN foi declarada em três ocasiões: no ano de 2016, devido à epidemia de Zika, principalmente motivada pela ocorrência de casos de microcefalia em bebês nascidos de mães notificadas pela doença. Em 2020, em resposta ao SARS-CoV-2, o coronavírus causador da COVID-19. No ano de 2023, devido à desassistência à população Yanomami (World Health organization, 2023). Nas duas primeiras situações, a declaração de ESPIN foi alinhada com as decisões da Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual também declarou à Zika e a COVID-19 como Emergências de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) (Figura 2).

Fígura 2. Declaração da OMS em saúde como ESPII.



Fonte Adaptada: ANTUNES, A. **Emergência Sanitária.** EPSJV/Fiocruz. 2020. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/dicionario-jornalistico/emergencia-sanitaria> Acesso em: 5 ago. 2023.

Sendo assim, considera-se importante monitorar eventos em saúde pública em nível nacional e internacional, envolvendo especialistas e a sociedade de maneira articulada, precoce e democrática. A fundamentação é pactuar ações adequadas à diversidade dos territórios, preservando os direitos e protegendo as populações vulneráveis (Fiocruz, 2021).

3.4 VIGILÂNCIA EM SAÚDE NO BRASIL

O estabelecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, com o propósito de assegurar os direitos fundamentais da população, conforme previsto na Constituição Federal de 1988 (Brasil, 1988), representa um marco sem precedentes na história do país (Monken; Barcellos, 2005). Desde sua criação, o SUS passou por transformações significativas nas políticas de saúde, resultando em conquistas, como a redução da mortalidade infantil, o controle de doenças infecciosas e a implementação bem-sucedida de programas na atenção básica, como imunização e combate à DST/AIDS (Teresa *et al.*, 2003).

Apesar desses avanços, a incorporação de estratégias no âmbito do SUS trouxe tanto progressos quanto desafios na gestão (Carvalho *et al.*, 2005). Essas iniciativas, embora tenham promovido melhorias, exacerbaram a fragmentação das ações de saúde, reforçando a necessidade de uma abordagem mais unificada (Siqueira, 2022). O atual panorama epidemiológico, marcado pela coexistência de doenças transmissíveis, agudas e causas externas, demanda uma resposta coesa, rápida e coordenada, tornando a Vigilância em Saúde (VS) uma abordagem promissora nesse contexto (Okumoto; Brito; Garcia, 2018).

A criação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) pelo Ministério da Saúde (MS) em 2003 objetivou fortalecer a vigilância em saúde e reorganizar a saúde pública no Brasil (Dermindo, 2019). Apesar dos avanços observados, os desafios políticos e técnicos persistem, exigindo uma abordagem mais integrada e holística no território brasileiro (Carvalho *et al.*, 2005). A eficácia da vigilância em saúde não se limita apenas à formulação de modelos conceituais, mas também à reconfiguração dos métodos de trabalho para superar obstáculos relacionados à centralização normativa e possibilitar uma gestão mais eficiente e abrangente do sistema de saúde (Gondim, 2008).

Em consequência, a emergência das estratégias no contexto do SUS refletiu em um cenário de dualidade: o progresso e a fragmentação das ações de saúde. A coexistência de doenças agudas, condições crônicas e causas externas no panorama epidemiológico atual ressalta a importância de uma abordagem coesa. A vigilância em saúde, com sua capacidade de coordenação e adaptação às especificidades regionais, destaca-se como uma ferramenta promissora nesse contexto, buscando equilibrar a abrangência das ações e as demandas locais (Teixeira *et al.*, 2018).

A implantação da Superintendência de Vigilância em Saúde (SVS) em 2003 no Ministério da Saúde teve como objetivo fortalecer a vigilância em saúde e revitalizar o setor público de saúde (Silva, 2008). Apesar dos avanços percebidos, os desafios políticos e técnicos persistiram, demandando uma abordagem abrangente e integrada no território brasileiro. Destaca-se a efetivação da vigilância em saúde não apenas na formulação conceitual, mas também na reestruturação operacional, visando superar barreiras de centralização normativa e possibilitar uma gestão mais eficaz e integradora dos sistemas de saúde (Teixeira *et al.*, 2018).

3.4.1 Vigilância epidemiológica no Brasil

O desenvolvimento da vigilância epidemiológica no Brasil e em diversos países esteve inicialmente associado às doenças transmissíveis (Teixeira *et al.*, 1998). Até os anos 1940, o conceito de vigilância epidemiológica se limitava à observação sistemática de contatos de doentes, mas evoluiu para evidenciar um acompanhamento mais abrangente de eventos adversos à saúde nas décadas de 1950 e 1960, consolidando a ideia de vigilância epidemiológica como função estratégica (Waldman, 2012).

Entretanto, a mudança no Brasil ocorreu em 1968 com a criação do Centro de Investigação Epidemiológica (CIE), que estabeleceu o primeiro sistema nacional de notificação semanal de doenças transmissíveis, uma evolução rumo à vigilância epidemiológica abrangente (Brasil, 2019). Mas, foi apenas na década de 1970 que o termo informações para ação foi oficialmente associado à vigilância epidemiológica no Brasil, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE), apoiado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (Wakimoto, 1997).

O período de 1990 trouxe o estabelecimento do Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi) e a implantação da Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde (Carmo, 2020). Essa norma conferiu autonomia técnico-gerencial ao sistema municipal de vigilância epidemiológica, destacando a importância da descentralização para abordar questões de saúde específicas de cada área. Contudo, a consolidação da vigilância epidemiológica ainda enfrentava desafios na descentralização efetiva das ações para estados e municípios (Alves *et al.*, 1998). Apesar do progresso, é notório que o método de trabalho na vigilância epidemiológica

no Brasil continuou centralizado na coleta de informações, limitando a vigilância epidemiológica a notificações e investigação de casos específicos. Essa abordagem, embora importante, necessita de uma ampliação do escopo, superando a focalização em doenças específicas e promovendo um trabalho coletivo e integrado que dialogue com outras áreas de saúde (Filho; Porto, 2015).

Diante disso, a vigilância epidemiológica evoluiu para uma atuação mais abrangente, considerando a complexidade dos agravos e seus determinantes territoriais. Oliveira e Casanova (2009) enfatizam que essa abordagem promoveu a interlocução com outras áreas de saúde, com a finalidade de proporcionar respostas eficazes e impulsionar a mudança no modelo de atenção à saúde. É essencial, portanto, que o campo prático das ações de saúde não seja fragmentado, mas sim integrado e colaborativo (Oliveira; Casanova, 2009).

Ao longo do ano de 2015, dois eventos marcantes surgiram como marcos importantes no contexto das emergências em saúde pública. Primeiramente, houve a criação do Centro de Operações de Emergências (COE) para Zika, em resposta à epidemia de infecção pelo Zika e ao aumento de casos de microcefalia em recém-nascidos. Outra ação significativa foi a atuação frente ao desastre da barragem de Fundão, na cidade de Mariana em Minas Gerais (Antunes, 2020).

Em paralelo, em 2018, destaca-se a institucionalização do treinamento do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde (EpiSUS), voltado para capacitar profissionais a lidar com investigações epidemiológicas em situações de surtos e emergências em saúde pública (Ministério da Saúde, 2020). No mesmo ano, foi estabelecida a Política Nacional da Vigilância em Saúde (PNVS), por meio da portaria GM/MS no. 1430 e resolução MS/CNS no. 588, EpiSUS e política nacional de vigilância e saúde, representando uma política pública de caráter universal, transversal e orientadora do modelo de atenção nos territórios, sob a responsabilidade exclusiva do poder público (Okumoto; Brito; Garcia, 2018).

Em 2019, outro desastre impactante ocorreu com o rompimento da barragem da Vale de Brumadinho, diante disso, foi criado o COE - barragem da Vale, coordenado pela Coordenação Geral de Emergência em Saúde Pública. A chegada do ano 2020 trouxe consigo o desafio global representado pela pandemia de COVID-19 (Brasil, 2021). O SARS-CoV-2 testou os limites da estrutura de saúde pública em todo o mundo, sublinhando a importância de investir nas etapas de preparação, vigilância e resposta rápida na emergência de saúde (Carmo, 2020).

Essa situação possibilitou o fortalecimento da Coordenação Geral de Emergência em Saúde Pública por meio de seus cinco pilares de atuação: CIEVS, Renaveh, Profesp, Vigidesastres e EpiSUS. No ano subsequente, em 2021, uma iniciativa de grande relevo foi estabelecida; a rede VigiarSUS. Essa iniciativa visa fortalecer, expandir e modernizar a vigilância em saúde no Brasil, representando mais um passo rumo à melhoria da capacidade de resposta e atuação em emergências e situações críticas (Brasil, 2023).

Focalizando agora no Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS), é essencial destacar suas competências distintas. Dentre elas, emerge a capacidade de identificar indícios e ocorrências que possam vir a constituir emergências no âmbito da saúde pública (Brasil, 2021).

Adicionalmente, o CIEVS se destaca na seleção e avaliação da pertinência desses indícios e eventos, bem como na verificação de informações relevantes. O centro também desempenha um papel na avaliação do risco inerente a esses eventos, e na subsequente formulação de produtos e ações de comunicação rápida para informar a população (Lucena, 2022). O CIEVS não apenas identifica e avalia, mas também presta apoio vital à resposta diante desses eventos de saúde pública, colaborando na coordenação de medidas e estratégias de enfrentamento. Disso, tem uma função de monitorar continuamente os eventos que são julgados como relevantes, assegurando uma vigilância constante e eficaz que guia as ações e decisões tomadas para proteger a saúde da população brasileira (Brasil, 2022).

3.4.2 Vigilância epidemiológica da COVID-19 no Brasil

No contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil, a atuação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde desempenhou um papel central. Desde janeiro de 2020, a SVS emitiu boletins epidemiológicos com orientações e diretrizes baseadas nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, abordando temas como monitoramento internacional, prevenção da transmissão e a importância da notificação (Brasil, 2021). Contudo, ao longo do tempo, divergências e mudanças nas estratégias, como a transição do distanciamento social ampliado para o seletivo, revelaram desafios na coordenação da resposta à pandemia. A gestão da crise sanitária também foi caracterizada por desafios na divulgação de dados epidemiológicos, bem como pelo embate entre estratégias de contenção e pressões

de ordem econômica (Dermindo, 2019). A mudança de ministros da saúde e orientações contraditórias exacerbaram a situação, enquanto a judicialização e a crise de coordenação nacional entre o Ministério da Saúde e as secretarias estaduais agravaram a gestão da crise (Dermindo, 2019).

Além disso, a interiorização da pandemia e a necessidade de proteção social para os mais vulneráveis também emergiram como desafios importantes. Nesse contexto, a adoção de medidas integradas, apoio à Atenção Primária de Saúde e a atenção aos determinantes sociais da exposição e infecção pelo vírus poderiam ter tido um impacto positivo na resposta à pandemia. A atuação da SVS, embora tenha emitido diretrizes relevantes, enfrentou obstáculos na implementação eficaz das medidas, ressaltando a complexidade de enfrentar uma crise de saúde pública de tal magnitude (Schramm; Borges, Fortes, 2020).

Carrara (2020) oferece uma análise perspicaz sobre como a pandemia de COVID-19 no Brasil foi moldada por uma perspectiva individualista. Ele destaca como a Saúde Pública frequentemente trata a pandemia por meio de categorias simplificadas, como susceptíveis, infectados, sobreviventes e mortos, negligenciando as complexas configurações sociais e marcadores como raça, gênero e classe social.

Carrara aponta para iniciativas de ciências sociais que abordaram essa lacuna, como o livro da Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Ciências Sociais (Anpocs) e o Observatório Social do Coronavírus do Conselho Latino-Americano de Ciências Sociais (Clacso), enfatizando a necessidade de uma abordagem mais contextualizada e inclusiva.

Este contexto de análise das ciências sociais encontra eco na criação do Observatório COVID-19 da Fiocruz e sua colaboração com a Rede COVID-19 Humanidades MCTI (Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação) da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Ambos os esforços destacam a importância de analisar e enfrentar a pandemia por meio de lentes interdisciplinares e contextualizadas (PPGS, 2020). Por exemplo, o Observatório da Fiocruz abrange quatro eixos de trabalho, que vão desde cenários epidemiológicos até impactos sociais da pandemia. Essa abordagem holística busca entender as complexidades e desigualdades envolvidas na crise, não apenas em termos sanitários, mas também socioeconômicos, políticos e culturais, reforçando a necessidade de respostas situadas e participativas.

3.5 PROTEÇÃO DE DADOS

O vírus SARS-CoV-2 demonstra uma notável capacidade de propagação, tornando a contenção de sua disseminação uma prioridade global. Diante desse desafio, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde (MS) desenvolveram diversas estratégias para aumentar a capacidade de uso de bancos de dados no rastreamento, monitoramento e tomada de decisões (World Health Organization, 2023).

O rastreamento usando informações de bancos de dados, como o uso do *contact tracing*, tem sido eficaz para identificar pessoas contaminadas e aquelas que tiveram contato com o vírus, permitindo notificações e a implementação adequada de medidas de isolamento. Entretanto, a utilização dessas abordagens tecnológicas para monitorar o cumprimento das medidas de isolamento e distanciamento social levantou preocupações em relação à preservação do direito à privacidade (Azad *et al.*, 2020).

Para efetuar esse monitoramento, os órgãos governamentais teriam acesso a informações pessoais dos indivíduos, o que gerou debates acerca do equilíbrio entre saúde pública e privacidade (Azad *et al.*, 2020). Durante essa pandemia, foram investigados protocolos de monitoramento, especialmente por meio de aplicativos de rastreamento de contatos, que foram projetados em conformidade com os princípios legais de proporcionalidade presentes no sistema constitucional brasileiro e em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) (Almeida *et al.*, 2020).

A inviolabilidade da intimidade, vida privada, honra e imagem das pessoas é garantida pelo artigo 5º da Constituição Federal de 1988 (Almeida *et al.*, 2020). Vale ressaltar que o direito à privacidade não conflita com a proteção da honra e imagem (Brasil, 2021), pois esses são âmbitos distintos de proteção. No contexto da saúde, o direito à privacidade busca proteger, de forma variável, o controle de informações pessoais derivadas da esfera íntima e privada dos indivíduos (Antoniassi; Antoniassi, 2020b). A rápida evolução da tecnologia digital transformou significativamente a vida e as interações dos cidadãos no Brasil. Essa transformação trouxe avanços na coleta, processamento e uso de dados, aumentando a circulação de informações e, simultaneamente, gerando preocupações sobre a garantia da privacidade à medida que o escopo de proteção se ampliou (Vieira de Lorenzi Cancelier, 2017).

Além disso, é importante reconhecer que a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), promulgada em 2018, estabeleceu diretrizes essenciais para o uso responsável e ético dos dados pessoais, inclusive no âmbito da saúde (Antoniassi; Antoniassi, 2020b).

Nesse contexto, compreender que a utilização adequada dos dados públicos relacionados à saúde, como no caso da pandemia de COVID-19, pode desempenhar um papel fundamental em pesquisas e análises epidemiológicas. A plataforma OpenDataSUS oferece acesso a dados agregados, o que significa que as informações pessoais dos indivíduos são protegidas, minimizando os riscos de exposição e garantindo a privacidade. Esse aspecto é fundamental para estabelecer um equilíbrio entre a necessidade de utilizar dados para fins de pesquisa e a obrigação de proteger a privacidade dos cidadãos (Almeida *et al.*, 2020). A segurança no uso desses dados é assegurada por protocolos rígidos de conformidade com regulamentações como a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) (Antoniassi; Antoniassi, 2020b). Além disso, a utilização de dados públicos para fins de pesquisa é geralmente supervisionada por comitês de ética e pode estar sujeita a revisões rigorosas para garantir que todas as diretrizes legais e éticas sejam cumpridas. A plataforma OpenDataSUS, ao disponibilizar dados sobre casos, internações, tratamentos e outros aspectos relacionados à saúde, possibilita análises epidemiológicas avançadas, identificação de padrões de disseminação do vírus e avaliação de eficácia das medidas de controle (Basso Pompeu *et al.*, 2021). Isso, por sua vez, contribuiu para embasar estratégias de saúde pública, direcionar recursos de forma mais eficiente e informar as decisões dos gestores de saúde.

Em resumo, o uso de dados públicos provenientes da plataforma OpenDataSUS oferece uma abordagem responsável e segura para a pesquisa em saúde, especialmente no contexto da pandemia de COVID-19. Ao respeitar os princípios de proteção de dados e ao seguir diretrizes legais e éticas, é possível extrair informações valiosas que contribuem para a compreensão da doença, o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento e, em última instância, para a preservação da saúde pública.

3.6 COVID-19

A COVID-19 é uma enfermidade infecciosa ocasionada pelo SARS-CoV-2, apresentando sintomas primários, como febre, astenia, perda do olfato e/ou paladar e tosse seca, conforme as diretrizes da OMS (2020). O agravamento clinicamente, manifesta-se como uma pneumonia atípica, caracterizada por febre ($>38^{\circ}\text{C}$), tosse seca persistente e dispneia progressiva (Li *et al.*, 2020).

Devido à sua elevada capacidade de transmissão, o COVID-19 disseminou-se rapidamente pelo Brasil e pelo mundo, resultando em casos que evoluíram para óbito devido à inflamação pulmonar grave, conhecida como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), além do acometimento cardíaco e renal, sobretudo em indivíduos dos grupos de risco, como idosos e portadores de comorbidades neurológicas, imunológicas, cardíacas, renais e metabólicas (Chan *et al.*, 2020). Adicionalmente aos sintomas mencionados, observam-se manifestações menos frequentes, tais como perda do paladar ou olfato, congestão nasal, conjuntivite, dor de garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, variadas erupções cutâneas, náuseas ou vômitos, diarreia, calafrios ou tonturas (World Health Organization, 2023).

No ano de 2021, a Organização Mundial de Saúde classificou a variante B.1.1.529, denominada Ômicron, como uma variante de alto risco para a saúde pública (World Health Organization, 2023). Tais variantes do COVID-19 representam mutações, algumas das quais são motivo de expressiva apreensão (World Health Organization, 2023).

A gravidade, morbidade e mortalidade da doença estão intrinsecamente relacionadas à análise da genética do hospedeiro, frequentemente vinculada a características étnicas, metabólicas e individuais (Li *et al.*, 2020). Entretanto, a idade e o sexo emergem como fatores determinantes no agravamento de pacientes com COVID-19 (Chan *et al.*, 2020).

3.6.1 A virologia do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado com ácido ribonucleico (RNA) de fita simples e sentido positivo (Lei; Kusov; Hilgenfeld, 2018). Demonstrou-se que o vírus possui alta capacidade de disseminação e pode sofrer mutações, resultando na formação de novas variantes frequentemente mais virulentas e contagiosas (Bouillon

et al., 2018). A variante α (alfa), identificada no Reino Unido, apresentou aumento de 75% na transmissibilidade (Quesada-Gomez; Entrenas-Castillo, Bouillon, 2020) e 61% na letalidade em comparação com o surto original, enquanto a cepa Δ (delta), isolada na Índia, demonstrou ser ainda mais contagiosa. A proteína de espícula na superfície dos coronavírus é responsável pela morfologia característica com aparência de coroa do vírion (Hulswit *et al.*, 2019).

A TMPRSS2, uma serina protease presente na célula hospedeira, atua na ativação da proteína de espícula, que subsequente se liga aos "receptores" da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (Hoffmann *et al.*, 2020). Fisiologicamente, a ACE2 inativa a angiotensina II e exerce papel como regulador negativo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Letko; Marzi; Munster, 2020). Importante notar que a ACE2 não atua como um receptor no sentido clássico, onde ligantes se conectam e desencadeiam uma resposta intracelular subsequente. Trata-se de uma enzima presente na superfície de diversos tipos celulares, sendo explorada pelo SARS-CoV-2 como receptor para facilitar a entrada nas células epiteliais, o que pode ter implicações prejudiciais para a saúde cardiovascular (Letko; Marzi; Munster, 2020).

Estudos após o surto de SARS-CoV em 2004 revelaram que mutações no domínio de ligação ao receptor da proteína de espícula desempenharam um papel na determinação da contagiosidade de uma cepa específica (Wan *et al.*, 2020). Comparativamente ao surto de 2004, o SARS-CoV-2 demonstrou ser significativamente mais contagioso (Abdelrahman; Li; Wang, 2020). Isso é atribuído a alterações na química do local de ligação, facilitando a clivagem de proteínas específicas na envoltura viral e, conseqüentemente, permitindo uma entrada mais eficaz nas células hospedeiras (Wan *et al.*, 2020). Além disso, a adição pós-traducional de glicanos para proteger esse local de clivagem foi especulada como uma estratégia do vírus para evitar respostas imunes do hospedeiro (Dhama *et al.*, 2020).

As partículas virais só conseguem entrar em células que expressam ACE2 (Li *et al.*, 2020). No trato respiratório, as partículas de SARS-CoV-2 penetram diretamente nas células alveolares tipo 2, responsáveis pela produção fisiológica de surfactante. A ligação à ACE2 desencadeia a endocitose, seguida pela fusão de membranas, permitindo que o RNA de fita simples sentido positivo entre no citoplasma (Cui; Li; Shi, 2018). Uma vez dentro da célula, o RNA de sentido positivo do vírus utiliza a maquinaria de tradução e os recursos da célula hospedeira para produzir proteínas necessárias à produção de mais vírions (V'kovski *et al.*, 2020). Essas células

hospedeiras, assim, tornam-se incapazes de cumprir sua função fisiológica, resultando em uma redução na produção de surfactante, subsequente diminuição na saturação de oxigênio, aumento na taxa de respiração e, por fim, insuficiência respiratória (Oliveira *et al.*, 2020).

3.6.2 Mecanismos e fundamentos da imunidade na COVID-19

Para iniciar a discussão, é importante considerar as evidências científicas relacionadas à complexidade do sistema imunológico. O organismo hospedeiro precisa reconhecer o vírus invasor como um agressor externo e não parte do complexo sistema imunológico, a fim de construir uma resposta de defesa eficaz contra ele (Li *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020).

Para construir essa resposta, o organismo do hospedeiro desenvolve uma série de mecanismos de reconhecimento e defesa semelhantes (Li *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020), que se unem para proteger o organismo humano (Varricchi, 2020; Liu *et al.*, 2020).

Ao abordar a invasão viral, é importante ressaltar que o vírus pode ingressar no organismo humano tanto individualmente quanto em grupos (Lu *et al.*, 2020). Sua natureza oportunista se manifesta na capacidade de invadir o corpo humano por meio da fusão nas membranas celular e viral de classe I (Vardhana; Wolchok, 2020).

O SARS-CoV-2, em semelhança a outros coronavírus, exibe uma coroa de proteínas em suas extremidades, conhecidas como proteínas spike, que desempenham um papel no processo de entrada do vírus nas células hospedeiras. Essas proteínas spike incluem adereços denominados glicanos, que são açúcares essenciais para a estabilidade e estrutura, desempenhando um papel fundamental na mobilidade da proteína durante a infecção (Hulswit *et al.*, 2019).

A infecção se desenrola por meio de um mecanismo conhecido como chave e fechadura. Nessa dinâmica, as proteínas spike funcionam como chaves, enquanto determinados tipos de células do corpo apresentam moléculas em suas membranas que atuam como fechaduras (Dhama *et al.*, 2020). A interação entre as spikes e essas moléculas, notavelmente o receptor ACE2 presente em células do nariz, pulmões e trato respiratório, possibilita a invasão viral na célula. Esse processo fornece uma explicação substancial para os sintomas respiratórios predominantes na COVID-19 (Fang; Karakiulakis; Roth, 2020).

O SARS-CoV-2 se distingue de outros coronavírus devido à notável mobilidade conferida pelos glicanos nas proteínas spike. Essa característica aumenta significativamente a capacidade do vírus de encontrar e se ligar aos receptores celulares (Fang; Karakiulakis; Roth, 2020). Em comparação com o coronavírus responsável pela SARS em 2002, o SARS-CoV-2 exibe uma capacidade de ligação de 4 a 5 vezes superior a esses receptores, resultando em uma ligação mais robusta (Dhama *et al.*, 2020). Além disso, o SARS-CoV-2 demonstrou a capacidade de infectar células de órgãos como fígado, rim, cérebro e intestino, uma particularidade não observada em outros coronavírus, como a SARS de 2002 e a MERS de 2012 (Pal *et al.*, 2020). A análise desses mecanismos é de suma importância devido às frequentes mutações na proteína spike, presentes em diversas variantes, como a Delta. Variantes como a Delta, com modificações que intensificam a afinidade pelos receptores celulares, podem gerar uma quantidade consideravelmente maior de vírus, estimando-se até mil vezes mais eficaz na produção viral. Essa maior eficiência na transmissão pode impactar a infecção, inclusive em indivíduos vacinados (Pal *et al.*, 2020).

Além disso, a compreensão do processo de infecção celular contribui para a identificação ou descarte de possíveis tratamentos. Após infectar células, o SARS-CoV-2 utiliza endossomos, pequenas vesículas, onde ocorre uma modificação no pH. Essa alteração para que o vírus desencadeie a remoção de suas proteínas, açúcares e gorduras, possibilitando a liberação do material genético para a replicação viral. Certos medicamentos atuam nessa etapa de modificação de pH, oferecendo potenciais oportunidades para intervenções terapêuticas (Machado *et al.*, 2021).

Portanto, o organismo humano precisa reconhecer e defender-se imediatamente por meio de mecanismos celulares e sistemas organizados, agindo oportunamente para cumprir seu objetivo no sistema imunológico (Li *et al.*, 2020). Geralmente, esses ataques celulares ocorrem de maneira organizada e oportuna, conhecidos como resposta imune adaptativa e inata (Li *et al.*, 2020; Rao *et al.*, 2020).

3.6.3 Tempestade de Citocinas e Implicações Clínicas

A condição clínica mais grave da COVID-19 resulta em lesão pulmonar aguda, culminando em extensa pneumonia e evoluindo para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Na maioria dos casos, os pacientes que desenvolvem SRAG requerem ventilação mecânica, podendo depender do suporte ventilatório até o 14º

dia de internação. Em um estudo baseado na análise de dados de 41 pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19, 10% necessitaram de ventilação mecânica invasiva, sendo 5% desses pacientes submetidos à oxigenação extracorpórea por membrana como terapia de resgate (Huang *et al.*, 2020).

A lesão pulmonar associada à COVID-19 está intimamente ligada à hiperatividade da resposta imune inata, especialmente à tempestade de citocinas, desencadeando uma série de eventos que podem resultar em lesões em múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada (Dror *et al.*, 2022). O primeiro evento na resposta imune inata à infecção viral envolve o reconhecimento do patógeno por meio de receptores celulares, conhecidos como Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs) (Li *et al.*, 2020). Esses receptores podem identificar Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) ou Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) (Pal *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020).

Os Toll-like receptors (TLR), NOD-like receptors (NLR), C-type lectin-like receptors (CLmin), e moléculas citoplasmáticas desempenham papéis cruciais nesse processo (Li *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020). A ativação dos TLR 3, 7, 8 e 9 pelo RNA do SARS-CoV-2 desencadeia a via do NF- κ B, resultando na liberação de várias citocinas pró-inflamatórias para iniciar uma resposta inflamatória induzida por vírus (Zou *et al.*, 2020).

Os receptores citoplasmáticos NLR, ao serem ativados por PAMPs, influenciam positiva ou negativamente a ativação de cascatas inflamatórias, enquanto os receptores C-type lectin-like têm funções diversas, incluindo adesão celular, indução de endocitose, fagocitose, reparo tecidual e ativação de plaquetas (Li *et al.*, 2020). Células dendríticas (DC) e macrófagos desempenham papéis cruciais na resposta imune inata, ativando Linfócitos T CD4+ e contribuindo para a cascata inflamatória. No entanto, desregulações nessa resposta podem resultar em complicações clínicas graves (Merad; Martin, 2020).

A tempestade de citocinas, evidenciada pelos aumentos nos níveis de IL-6, IL-1 β , e outras citocinas em pacientes com COVID-19, desencadeia uma resposta imune exacerbada, contribuindo para a gravidade da doença e aumentando a probabilidade de SRAG, falência de órgãos e, em alguns casos, mortalidade (Huang *et al.*, 2020). A presença de macrófagos infiltrados está associada não apenas à inflamação aguda, mas também a complicações fibróticas em pacientes dependentes de ventilação mecânica (Angelidi *et al.*, 2021).

Estudos indicam que a resposta imune exacerbada, expressa por um aumento nos níveis de citocinas, correlaciona-se com a necessidade de ventilação mecânica, justificando a gravidade do aumento dessas citocinas na corrente sanguínea (Chen *et al.*, 2020). A análise post-mortem de tecidos de pacientes falecidos devido a complicações da COVID-19 revela a expressão de ACE2 e a presença de nucleoproteína do vírus em populações específicas de macrófagos (Azad *et al.*, 2020).

3.6.4 O Papel Vital dos Linfócitos T na Resposta Imune Adaptativa contra o SARS-CoV-2

Os Linfócitos T desempenham uma função vital ao conectar as respostas imunes inata e adaptativa, sendo essenciais para equilibrar a resposta imune adequada contra infecções virais e prevenir o desenvolvimento de respostas prejudiciais. Os Linfócitos T CD4+ têm a importante função de ativar células B antígeno-T dependentes, influenciando a síntese de anticorpos específicos contra vírus. Por outro lado, os Linfócitos T CD8+ são reconhecidos como citotóxicos devido à sua capacidade de atacar e eliminar células infectadas por vírus (Sato *et al.*, 2018).

Quando o vírus penetra nas células do hospedeiro por meio dos mecanismos de reconhecimento da ECA2 ou da proteína CD147, conforme descrito anteriormente, ele expressa receptores específicos na superfície celular para iniciar a replicação viral. No caso do SARS-CoV-2, que invade principalmente células epiteliais do trato respiratório, como mencionado anteriormente, seus peptídeos virais são apresentados pelo Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) de classe I dessas células infectadas para reconhecimento pelos Linfócitos T CD8+ (Jansen *et al.*, 2019). Ao reconhecerem esses peptídeos, os Linfócitos T CD8+ são ativados e passam a se dividir. Dessa forma, surgem os Linfócitos T de memória e os Linfócitos T efetores específicos para o vírus ou citotóxicos (Azkur *et al.*, 2020). Os Linfócitos T CD8+ tornam-se, assim, capazes de destruir as células infectadas pelo SARS-CoV-2. Além dos Linfócitos T CD4+ e CD8+, a resposta imune adaptativa também envolve a atuação dos Linfócitos T auxiliares, responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-17 (Manni; Robinson; Alcorn, 2013). A ação dessa citocina leva à migração de neutrófilos e monócitos para o local da inflamação, desencadeando cascata de citocinas e quimiocinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- α e MCP1 (Dutzan; Abusleme, 2019). Sendo assim, a inflamação resultante e a toxicidade do

tecido, provocadas pela atividade de células T e citotoxicidade celular direta, contribuem para o aumento da mortalidade, especialmente em casos de infecções virais graves, justificando a importância dos pontos de verificação imunológicos, ou imunorreceptores inibitórios endógenos, como são conhecidos (Dutzan; Abusleme, 2019).

Uma resposta imune adaptativa exacerbada pode ser prejudicial na infecção pelo SARS-CoV-2. Estudos realizados em infiltrados celulares no interstício pulmonar de pacientes infectados por diferentes coronavírus indicaram que Linfócitos T CD8+ podem representar até 80% do total celular, indicando o papel dessas células na eliminação de células infectadas e na indução de dano tecidual associado à resposta imune (Maloir *et al.*, 2018).

A presença maciça de linfócitos nos tecidos infectados, como no trato respiratório, pode indicar uma depleção dessas células na corrente sanguínea, conhecida como linfopenia. Essa alteração na contagem de linfócitos periféricos é um achado laboratorial que pode indicar a gravidade do quadro clínico. A linfopenia já foi observada em infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus influenza, tuberculose, malária, sepse e, mais recentemente, em casos de COVID-19 (Azkur *et al.*, 2020). No entanto, estudos também destacaram a depleção de Linfócitos T CD4+ associada a uma redução no recrutamento de linfócitos nos pulmões, anticorpos neutralizantes e síntese de citocinas, contribuindo para a pneumonia mediada pela resposta imune e atraso na liberação do SARS-CoV nos pulmões (Chen *et al.*, 2020). Esses dados sugerem que a contagem reduzida de linfócitos na corrente sanguínea pode ser um biomarcador preditivo de recuperação ou severidade da COVID-19 (Chen *et al.*, 2020). Como mencionado anteriormente, os alvos das respostas dos linfócitos T específicos para SARS-CoV-2 são as estruturas proteicas virais, incluindo a glicoproteína S do vírus. Todas essas respostas são persistentes. Esses alvos virais podem ser a chave para o desenvolvimento de vacinas utilizando estruturas proteicas do vírus SARS-CoV-2, gerando uma resposta celular de memória persistente e efetiva contra o vírus (Li *et al.*, 2020).

3.6.5 Aspectos Moleculares e Implicações Clínicas da Vitamina D

A vitamina D é tradicionalmente associada à absorção de cálcio e à saúde óssea. Contudo, nos últimos dez anos, tem-se reconhecido cada vez mais o papel da

vitamina D na inflamação e na regulação do sistema imunológico. Apesar desse papel crítico, a deficiência de vitamina D é amplamente prevalente, com níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D) abaixo de 50 nmol/L (o limiar comum para definir a deficiência de vitamina D (Holick; Chen, 2008), afetando cerca de 25% das populações dos Estados Unidos e da Austrália, além de quase 40% das populações canadense e europeia (Horton-French *et al.*, 2021). Essa deficiência é em grande parte atribuída ao aumento da obesidade, a estilos de vida sedentários em ambientes fechados, ao uso de protetor solar e à evitação da exposição solar devido ao receio de câncer de pele (Amrein *et al.*, 2020).

A vitamina D pode ser obtida por meio de suplementos nas formas D2 (ergocalciferol) ou D3 (colecalfiferol), com quantidades limitadas disponíveis em fontes alimentares como peixes oleosos, gema de ovo e laticínios fortificados (LAMBERG-ALLARDT, 2006). Entretanto, a exposição solar permanece a principal fonte de vitamina D, onde a radiação ultravioleta B (UVB) leva à clivagem proteolítica de 7-dihidrocolesterol na pele, convertendo-o em pré-vitamina D3. A pré-vitamina D3 é estabilizada por isomerização espontânea, saindo da célula na derme/epiderme antes de ser transportada sistemicamente (Zhang *et al.*, 2010). Contudo, esse composto é biologicamente inerte e passa por uma série de hidroxilações, primeiro pela 25-hidroxilase (CYP2R1) no fígado e, em seguida, pela 1 α ,25-hidroxilase (CYP27B1) nos rins, formando a vitamina D imunologicamente ativa, 1 α ,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol) (Cheng *et al.*, 2004). O calcitriol regula a resposta dos sistemas imunológicos inato e adaptativo, modulando a expressão de citocinas e quimiocinas, além de reduzir a produção de IL-12 em células dendríticas e a produção de IL-2 e IFN γ por células T CD4⁺ (Ramos *et al.*, 2020).

Os efeitos da vitamina D ocorrem por meio da ligação a um receptor nuclear de vitamina D (VDR), expresso em várias células do sistema imunológico, especialmente em células dendríticas, macrófagos e linfócitos T (por exemplo, CD4⁺ e CD8⁺) e linfócitos B (Gyseman *et al.*, 2005). Como hormônio esteroide, a vitamina D consegue atravessar membranas lipídicas e interagir diretamente com seu receptor nuclear. Essa ligação resulta na regulação transcricional de genes-alvo, incluindo aqueles que codificam mediadores inflamatórios e proteínas essenciais para alterar os fenótipos das células imunológicas (Warwick *et al.*, 2021). No entanto, os efeitos imunomoduladores da sinalização da vitamina D dependem dos fenótipos das células imunológicas-alvo. Por exemplo, as células T ingênuas expressam VDRs em

concentrações basais, mas essa expressão aumenta drasticamente após a ativação (Warwick *et al.*, 2021). Já os monócitos diferenciados (macrófagos/células dendríticas) expressam menos VDRs. Por isso, a vitamina D também está envolvida em várias vias de sinalização ativadas de maneira não genômica pelo calcitriol (Ramos *et al.*, 2020).

Afirma-se também que a vitamina D influencia a síntese de proteínas, interagindo com proteínas além do VDR envolvidas na dobragem de glicoproteínas recém-sintetizadas. Além disso, postula-se que a suplementação de vitamina D altera vias envolvidas em modificações de histonas e cromatina de maneira distinta da atividade do VDR (Holick *et al.*, 2011). Em uma nova via biossintética mediada por CYP11A1, a vitamina D também é ativada por hidroxilação em diferentes locais, resultando na formação de diferentes hidroxiderivados não calcêmicos que agem com diferentes potências no VDR (Wobke; Sorg; Steinhilber, 2014). O local de hidroxilação determina a ação do derivado, podendo atuar como agonistas parciais ou seletivos do VDR, mas como agonistas completos de receptores nucleares alternativos (Warwick *et al.*, 2021). Esses hidroxiderivados derivados de CYP11A1, juntamente com o calcitriol clássico, exercem importantes efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, envolvendo a regulação negativa do fator nuclear kappa-B (NF-κB) e o antagonismo inverso nos receptores órfãos relacionados ao ácido retinoico (RORγ), resultando em respostas Th17 diminuídas (Warwick *et al.*, 2021).

3.6.6 O Papel da Vitamina D na Resposta Imunológica do Sistema Respiratório

O sistema respiratório é o principal local de invasão viral e introdução de micro-organismos patogênicos no organismo humano. A contaminação ocorre principalmente pela inalação de gotículas contaminadas presentes no ar ambiente (Rachel *et al.*, 2018). O trato respiratório possui várias defesas que envolvem fatores como a escada rolante mucociliar e receptores de moléculas efetoras do sistema imunológico inato. O epitélio ciliado que reveste as vias aéreas desempenha um papel fundamental na defesa do sistema respiratório, removendo fisicamente as partículas por meio do movimento ciliar e do reflexo da tosse (Claire, 2015).

Além disso, a presença de micro-organismos de amplo espectro atua como agentes no muco e desempenham ações surfactantes. Por exemplo, a fosfolipase A2 recruta células fagocíticas na resposta inflamatória, em que todas essas células trabalham em conjunto para colaborar na defesa das vias aéreas (Ali, 2020).

Esse sofisticado sistema de resposta imunológica pode ser enfraquecido por fatores negativos que favorecem o agravamento da doença (Li *et al.*, 2013). Entre esses fatores estão o avanço da idade, a presença de doenças crônicas, imunológicas, neurológicas, renais, cardíacas, pulmonares e a deficiência de certos nutrientes, como a vitamina D (Ali *et al.*, 2013).

Atualmente, há um crescente interesse pelo papel desempenhado pela vitamina D na resistência do hospedeiro aos processos infecciosos, sejam eles bacterianos ou virais (Wang *et al.*, 2020). Diversas evidências científicas têm relatado seu amplo efeito anti-infeccioso, com possíveis benefícios em pessoas infectadas pelo COVID-19 (Ramos *et al.*, 2020).

A ação da vitamina D na imunidade inata está relacionada a duas descobertas importantes. A primeira é que o sistema imunológico é capaz de produzir a enzima 1 α -hidroxilase, que converte a vitamina D circulante no organismo humano em sua forma ativa, e a produção de peptídeos antimicrobianos de vitamina D (Cheng *et al.*, 2020), como a catelicidina e defensina B2, que podem inibir a replicação de alguns vírus e bactérias (Wu *et al.*, 2020).

A vitamina D também influencia a depuração no processo infeccioso, sendo observada uma associação inversa entre os níveis sanguíneos de 30 ng/dl e infecções graves no trato respiratório superior (Wang *et al.*, 2020). Essa ação ocorre devido à regulação da vitamina D nos peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina (Wei *et al.*, 2012).

No organismo humano, a catelicidina é conhecida como hCAP-18 e atua melhorando a resposta microbiana por meio da morte em vacúolos fagocíticos (Ramos *et al.*, 2021). Além disso, ela é quimioatrante para neutrófilos e monócitos, e sua expressão é regulada positivamente pelos antígenos patogênicos que interagem com os receptores tipo Toll em macrófagos, promovendo a expressão do receptor de vitamina D (VDR) e da enzima 1 α -hidroxilase (Wang *et al.*, 2020).

A vitamina D desempenha um papel essencial na síntese de catelicidinas, que interagem com o promotor hCAP-18 para ativar e fortalecer a função dos macrófagos na defesa imunológica para alcançar níveis adequados de vitamina D circulante no sangue (Wu *et al.*, 2020)

Recomenda-se que a concentração sanguínea de vitamina D seja superior a 30 ng/dl para garantir a indução ideal do RNA mensageiro e a ativação da catelicidina como mecanismo de defesa (Wang *et al.*, 2020).

Evidências científicas sugerem que a deficiência de vitamina D pode explicar o aumento sazonal na incidência de infecções virais, como o COVID-19, em populações ao redor do mundo (Zhao *et al.*, 2015).

No COVID-19, observa-se um aumento das citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como o fator de necrose tumoral, interleucina 1B, interleucina 6, proteína quimioatraente inflamatória de monócitos-1 e proteínas de macrófagos 1 α (Wu *et al.*, 2020). A tempestade de citocinas desempenha um papel importante na imunopatologia do COVID-19 (Wang *et al.*, 2020).

Células epiteliais pulmonares, macrófagos e células dendríticas expressam citocinas em resposta à ativação dos receptores de vitamina D, como os receptores toll-like (TLR3, TLR7, TLR8), genes induzidos pelo ácido retinoico I e receptores semelhantes ao NOD-like (NLRs) e outros receptores semelhantes (Wu *et al.*, 2020).

O anticorpo monoclonal IL-6R demonstrou a capacidade de reduzir a resposta inflamatória (Urashima *et al.*, 2010). No entanto, a IL-6 desempenha um papel no início da resposta imunológica contra infecções virais, promovendo a eliminação viral pelos neutrófilos (Wei *et al.*, 2012). Sendo assim, essa resposta imunológica desregulada pode levar à supressão do sistema imunológico após o processo pró-inflamatório (Wang *et al.*, 2020).

E neste período, ocorre uma redução significativa dos linfócitos periféricos, incluindo as células TCD4+ e CD8+ (Acuna-Soto *et al.*, 2011). É importante ressaltar que esses pacientes apresentam um maior risco de desenvolver pneumonia secundária (Wu *et al.*, 2020).

No processo de regulação positiva do VDR, a ativação dos receptores Toll-like nos monócitos e macrófagos induz a produção de catelicidinas, uma família de polipeptídios encontrados nos lisossomos dessas células, desempenhando um papel essencial na resposta imunológica inata. A produção de catelicidina aumenta após a infecção viral, permitindo que os macrófagos reconheçam a invasão viral e ativem o gene da catelicidina para destruir o invasor (Wang *et al.*, 2020).

Na presença de vitamina D, os monócitos são ativados e apresentam um aumento na produção de IL-10 e uma diminuição na produção de IL-6 (Zhao *et al.*, 2015). A vitamina D é capaz de modular a resposta imunológica de forma mais anti-inflamatória e desempenhar uma função reguladora (Joanna *et al.*, 2018). Além disso, atua nas células monócito-macrófago e impede a diferenciação das células dendríticas, reduzindo a expressão de moléculas coestimuladoras, como CD80 e

CD86, o que afeta negativamente a capacidade de estimulação das células T (Zhughailer *et al.*, 2014).

A vitamina D desempenha um papel importante na modulação das células dendríticas, reduzindo a apresentação de antígenos e a atividade das células T e B de forma redundante (Zhong *et al.*, 2003).

Isso demonstra a capacidade da vitamina D de regular as citocinas produzidas pelas células dendríticas e a expressão de quimiocinas, principalmente no equilíbrio entre as respostas imunológicas Th1/Th2, favorecendo uma resposta Th2 mais abrangente no compartimento regulatório dos linfócitos T (Wang *et al.*, 2020).

A vitamina D é capaz de suprimir as respostas Th1 e Th17, enquanto promove a expressão das células reguladoras T e células Th2, melhorando a produção de IL-4, IL-5 e IL-10 (Wu *et al.*, 2020). Em resumo, a Vitamina D possui um potencial elevado de fortalecer o sistema imunológico do organismo humano contra invasores virais.

3.6.7 O Efeito do Zinco na Nutrição Humana

A primeira manifestação clinicamente identificada da deficiência de zinco é a acrodermatite enteropática, uma desordem congênita que surge na infância. Essa condição é caracterizada por alopecia, diarreia, lesões de pele e imunodeficiência celular (Thakur; Gupta; Kakkar, 2004). A deficiência de zinco inicialmente resulta na mobilização das reservas funcionais, e com a prolongação da deficiência, diversos impactos se manifestam, incluindo anorexia devido ao aumento dos níveis de norepinefrina, alterações no hipotálamo, retardo no crescimento (Besecker *et al.*, 2008), defeitos no crescimento fetal, cicatrização lenta, intolerância à glicose pela diminuição da produção de insulina, hipogonadismo, impotência sexual, atrofia testicular, atraso na maturação sexual e esquelética, restrição na utilização de vitamina A, fragilidade osmótica dos eritrócitos, diminuição da atividade da interleucina-2, disfunções imunológicas levando a infecções recorrentes (Ferraz *et al.*, 2007), hipogeusia (uma vez que o zinco é componente da gustina, uma proteína relacionada ao paladar) e distúrbios comportamentais, de aprendizado e memória, além de diarreia, dermatite e alopecia (Wessels; Fischer; Rink, 2021).

A deficiência moderada de zinco, além da forma grave, tem sido cada vez mais detectada, principalmente em países em desenvolvimento (Ferraz *et al.*, 2007). Estudos bem delineados destacam a importância clínica desse estado de deficiência,

evidenciando retardo no crescimento, diarreia, pneumonia, malária e comprometimento do desenvolvimento cerebral (Sanna *et al.*, 2018).

Os indicadores do estado nutricional de zinco, como concentração no plasma, células sanguíneas, cabelo e excreção urinária, diminuem na deficiência grave (Gordon; Hardigan, 2021). Além disso, a atividade de enzimas como anidrase carbônica, fosfatase alcalina e carboxipeptidases também é reduzida na deficiência de zinco. Estudos apontam que, durante a deficiência de zinco, ocorre um aumento do RNA mensageiro para uroguanilina no intestino, um hormônio natriurético que causa diarreia secretória. A suplementação de zinco em crianças tem demonstrado reduzir a incidência de diarreia, pneumonia e malária em comparação com aquelas que não recebem zinco (Marreiro *et al.*, 2021).

A deficiência de zinco pode causar alterações nas respostas do nervo tímpano-corda, responsável pelo paladar, resultando em hipogeusia (Hoang; Han, 2020). Também ocorre linfopenia e atrofia tímica, devido ao aumento das perdas de células T e B na medula óssea. A deficiência de zinco pode induzir apoptose mediada por glicocorticoides, diminuindo a linfopoiese (Marreiro *et al.*, 2021).

Fatores que contribuem para a deficiência de zinco incluem consumo inadequado, nutrição parenteral total, presença de fitatos e fibras que diminuem a biodisponibilidade, desnutrição energético-protéica (DEP), má-absorção, insuficiência renal crônica e outras doenças (Sanna *et al.*, 2018).

3.6.8 O Papel protetor do Zinco e ferro na Resposta Imunológica

Em 1963, documentaram uma síndrome de deficiência de zinco em crianças, sublinhando a relevância desse mineral no crescimento e desenvolvimento do sistema imunológico (Prasad *et al.*, 2011). O zinco desempenha um papel vital no sistema imunológico, sendo altamente móvel no sangue e essencial para seu funcionamento adequado (Baum; Shor-Posner; Campa, 2000). É notório que o corpo humano absorve entre 2 e 4g de zinco em sua totalidade; no entanto, enfrenta a lacuna de um sistema de armazenamento eficiente, demandando, assim, suplementação regular desse mineral (Gordon; Hardigan, 2021). A deficiência prolongada de zinco pode resultar na supressão do sistema imunológico, manifestando-se por meio de alterações no paladar, olfato, visão noturna e memória, bem como na diminuição da espermatogênese em homens (Baum; Shor-Posner; Campa, 2000).

Em casos mais graves, a deficiência desencadeia complicações imunológicas significativas, como o aumento na suscetibilidade a infecções, lesões na pele, alopecia, distúrbios mentais e diarreia (Pal *et al.*, 2020).

A redução na concentração de zinco compromete a eficácia dos neutrófilos em suas funções defensivas no organismo hospedeiro (Baum; Shor-Posner; Campa, 2000), afetando o recrutamento celular para locais de inflamação e prejudicando a resposta quimiotática dessas células (Read *et al.*, 2018). Além disso, o zinco desempenha um papel inicial no funcionamento das células Natural Killer (NK), que reconhecem moléculas inibidoras do MHC classe I para inibir a morte celular (Prasad *et al.*, 2011; Ben Abdallah *et al.*, 2022).

O zinco também possui uma função estrutural e funcional em metaloproteínas, desempenhando diversas funções metabólicas celulares, especialmente na defesa antioxidante e regulação do sistema imunológico (Read *et al.*, 2018). No entanto, a biodisponibilidade do zinco na dieta humana tem sido impactada por mudanças nos padrões alimentares, potencialmente contribuindo para uma maior prevalência de deficiência desse mineral (Te Velthuis *et al.*, 2010; Olczak-Pruck *et al.*, 2022). Fatores culturais, ambientais e dietéticos podem colaborar para o déficit de zinco na população brasileira (Matsumura *et al.*, 2020), colocando-a em risco de infecções virais, incluindo a COVID-19 (Read *et al.*, 2018; Wardhana; Wolchok, 2020).

Pacientes idosos, com histórico de doenças autoimunes, perda de paladar e olfato, diminuição do apetite e aumento da presença de diarreia, são considerados um subgrupo de risco devido à baixa ingestão diária de zinco e à possibilidade de desenvolvimento de deficiência subclínica desse mineral (READ *et al.*, 2018). Sabe-se que a deficiência de zinco durante a infecção por COVID-19 afeta adversamente a resposta imunológica, aumentando o risco de complicações, incluindo pneumonias secundárias (Ramos *et al.*, 2020).

O zinco desempenha um papel fundamental na manutenção da função de barreira do epitélio mucoso, na regulação de proteínas de junção apertada e na prevenção da inflamação viral (Olczak-Pruc *et al.*, 2022). É essencial para a proliferação, diferenciação e funcionamento de várias células do sistema imunológico, incluindo linfócitos, a modulação por vias de sinalização intracelular (Wardhana; Wolchok, 2020). A deficiência de zinco leva a uma redução na atividade das células imunes, enfraquecimento da função das células natural killer e desequilíbrios na secreção de citocinas, tornando os indivíduos mais suscetíveis a infecções virais.

Estudos anteriores trouxeram a discussão como as propriedades anti-inflamatórias do zinco ajudam a contrariar reações inflamatórias excessivas, regulando a via do fator nuclear- κ B (NF- κ B) (Sethuram; Bai; Abu-Soud, 2021). Além disso, o zinco demonstrou ter atividade antiviral direta contra uma ampla variedade de vírus (Ramos *et al.*, 2021). A deficiência de zinco resulta em um sistema imunológico comprometido e maior suscetibilidade à pneumonia e infecções virais. Estudos clínicos têm demonstrado os efeitos terapêuticos da suplementação de zinco em infecções virais, como resfriado comum e herpes simples (Almasaud *et al.*, 2023). Estes estudos anteriores descreveram os grupos mais suscetíveis à deficiência de zinco, incluindo idosos, indivíduos com doença cardiovascular, diabetes, doença respiratória crônica, hipertensão, sobrepeso e câncer. Esses grupos coincidem também com aqueles em maior risco de resultados graves da COVID-19 (Jothimani *et al.*, 2020). E, descrevem o impacto de medicamentos anti-hipertensivos no equilíbrio do zinco, observando que certos medicamentos podem influenciar negativamente os níveis de zinco, reduzindo potencialmente as respostas imunes antivirais (Hoang; Han, 2020).

Além disso, a diminuição das funções imunes associadas ao envelhecimento, denominada imunossenescência, está relacionada à menor disponibilidade de zinco (Hoang; Han, 2020). A atividade antiviral direta do zinco contra o SARS-CoV e as similaridades entre os genomas do SARS-CoV e do SARS-CoV-2 sugerem um papel potencial para o zinco na redução da carga viral em pacientes com COVID-19 (Jothimani *et al.*, 2020). Algumas recomendações dietéticas e suplementação de zinco para populações em risco de deficiência foram relatadas anteriormente, enfatizando a necessidade de estudos em larga escala para investigar o papel dos micronutrientes na imunidade antiviral, especialmente nas interações entre medicamentos e micronutrientes com doenças virais (Besecker *et al.*, 2008).

A deficiência de zinco é um problema nutricional global que afeta países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo prevalente na desnutrição energético-proteica (DEP) (Bhatnagar; Natchu, 2004; Razeghi Jahromi *et al.*, 2021). Estima-se que aproximadamente um terço da população mundial sofra com a carência desse mineral, resultando em cerca de 800 mil óbitos infantis anuais. Em crianças, a necessidade de zinco é ampliada devido ao rápido crescimento, especialmente naquelas com baixo peso ao nascer (Bhatnagar; Natchu, 2004).

Os níveis reduzidos de zinco na dieta, associados à pobreza e hábitos alimentares com baixa ingestão de proteína animal, aumentam o risco de deficiência

em crianças de países subdesenvolvidos (Sanna *et al.*, 2018). Dietas deficientes em proteínas e calorias, com elevado consumo de cereais que inibem a absorção de zinco, exacerbam os efeitos deletérios da carência (Sazawal *et al.*, 2007).

Estudos, como o realizado por Anderson *et al* com 187 crianças desnutridas, revelam que 73% apresentaram deficiência de zinco. Pesquisas de Amesty-Valbuena *et al* (2006) e Thakur *et al* (2004) observaram reduções significativas nos níveis séricos de zinco em crianças de zero a cinco anos com desnutrição grave, especialmente naquelas com kwashiokor.

A investigação do papel do zinco no sistema imunológico tem demonstrado seu envolvimento na redução de infecções (Te Velthuis *et al.*, 2010). Em crianças de baixa renda estudadas por Borges *et al*, aquelas com relato de diarreia apresentaram concentrações séricas médias de zinco significativamente inferiores (Thakur; Gupta; Kakkar, 2004). O zinco desempenha papel fundamental nas células específicas e não específicas do sistema imune, influenciando a transcrição, tradução e replicação do DNA (Almasaud *et al.*, 2023). Além disso, em conjunto com o cobre, participa da estrutura da enzima superóxido dismutase (SOD), cuja atividade é reduzida na deficiência desse mineral (Amesty-Valbuena *et al.*, 2006).

Comprometimentos na fagocitose por macrófagos e neutrófilos, na lise celular mediada por células NK e na atividade antioxidante da SOD são observados na deficiência de zinco. Estudos indicam redução na produção de interferon, IL-2 e TNF- α , resultando em diminuição dos efeitos quimiotáticos e bactericidas (Olczak-Pruc *et al.*, 2022). A atrofia do timo e de outros órgãos linfoides, levando à diminuição da proliferação de linfócitos e à linfocitopenia, contribui para o desequilíbrio do sistema imunológico (Wilborn *et al.*, 2004).

A suplementação de zinco, mesmo por períodos curtos, tem demonstrado melhorar a defesa imune em crianças, diabéticos, imunossuprimidas e adultos/crianças desnutridas (Vogel-González *et al.*, 2021). Em um estudo conduzido por Makonnen *et al* (2003), a suplementação de 10mg de zinco elementar durante três meses resultou em significativa redução de diarreia, febre, infecções respiratórias e de pele, além de melhorias clínicas na anemia e nos episódios de vômitos. Esses resultados indicam o potencial benefício da intervenção nutricional para combater a deficiência de zinco e suas repercussões no sistema imunológico (Wilborn *et al.*, 2004).

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma complicação frequente em casos graves de pneumonia viral, incluindo os causados por coronavírus altamente patogênicos como o SARS-CoV-2 (Cavezzi; Troiani; Corrao, 2020). O SDRA é uma condição pulmonar potencialmente que prejudica a capacidade dos pulmões em fornecer oxigênio adequadamente, sendo associado a muitas mortes decorrentes de distúrbios respiratórios e lesões pulmonares agudas. Em situações fatais de infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, os pacientes frequentemente apresentam sérios distúrbios respiratórios, necessitando de ventilação mecânica (Xu et al., 2020). Estudos anteriores ressaltam a relação entre predisposição genética, citocinas inflamatórias e ocorrência de SRDA. Mais de 40 genes, incluindo interleucina 10 (IL-10), ACE2, fator de necrose tumoral (TNF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), foram identificados como candidatos associados ao desenvolvimento ou desfecho do SDRA (Liu; Li, 2020). Níveis elevados de IL-6 e IL-8 também foram observados em casos de SRDA grave, indicando uma base molecular para a condição e possíveis alvos terapêuticos após a infecção por SARS-CoV-2 (Xu et al., 2020).

A tempestade de citocinas é um fenômeno em que a replicação viral desencadeia uma resposta imunológica intensa, levando à liberação massiva de citocinas devido a um ciclo de resposta positiva entre citocinas e células imunes. Durante a replicação do SARS-CoV-2, o dsRNA genômico do vírus ativa fatores reguladores de interferon (IRFs) e a via NF- κ B induzida por TLR-3, resultando na produção de IFN tipo I e citocinas pró-inflamatórias em grande quantidade (Cavezzi; Troiani; Corrao, 2020).

O aumento do ferro livre e a hiperferritinemia resultantes da disfunção e sobrecarga de ferro em pacientes (Drakesmith; Prentice, 2008) com COVID-19 podem exacerbar processos inflamatórios por meio de danos oxidativos mediados por ROS (reactive oxygen species) a biomoléculas celulares e possivelmente ferroptose imunogênica (Nakamura; Naguro; Ichijo, 2019). Esses mecanismos podem resultar não apenas em desregulação endotelial incontrolável de respostas imunes após hiperinflamação e tempestades de citocinas, mas também podem levar a falência de múltiplos órgãos, dano ao tecido pulmonar e redução da capacidade pulmonar (Lepanto et al., 2019).

A hipercoagulação é uma complicação observada em pacientes graves com COVID-19, e as causas exatas desses eventos tromboembólicos ainda são

desconhecidas (Ghio *et al.*, 2003). A coagulação induzida pela inflamação, que leva a um estado aumentado de coagulação, é tipicamente iniciada por meio do fator tecidual (TF/CD142/fator de coagulação III) (Klok *et al.*, 2020). Além disso, a inflamação é conhecida por prejudicar as principais vias anticoagulantes naturais, como antitrombina ou inibidor da via do fator tecidual, promovendo ainda mais a disseminação da coagulação (Mancilha; Oliveira, 2021). A hiperferritinemia e o ferro livre desligado podem contribuir para a hipercoagulação observada na COVID-19 (Oudkerk *et al.*, 2020).

Pacientes com COVID-19 e níveis elevados de ferritina sérica têm um aumento significativo nas chances de mortalidade (Mancilha; Oliveira, 2021). A hiperferritinemia é considerada um indicador das síndromes hiperferritinêmicas associados à COVID-19 grave, e há evidências crescentes de que a ferritina circulante pode desempenhar não apenas um papel na resposta aguda, mas também ser seletiva para o processo de inflamação (Nakamura; Naguro; Ichijo, 2019). A ferritina é uma importante proteína intracelular de armazenamento de ferro que consiste em duas subunidades, H e L (Taneri *et al.*, 2020). Embora a fonte da ferritina sérica durante condições inflamatórias ainda seja incerta, experimentos *in vitro* fornecem a possibilidade de ela ser secretada por hepatócitos e por macrófagos por meio de uma via não convencional (Srivastana *et al.*, 2019). Além disso, durante condições inflamatórias severas, o excesso de ferro livre pode agravar a reação inflamatória, induzindo um estado pró-coagulante marcado (GHIO *et al.*, 2003). A lesão de hemoglobina, além da lesão celular nos pulmões, é uma parte relevante da ineficiência pulmonar observada em pacientes com COVID-19 (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020).

O SARS-CoV-2 ataca a cadeia 1-beta da hemoglobina, desencadeando a liberação de porfirinas de ferro no sangue. Isso prejudica a capacidade da hemoglobina de se ligar ao oxigênio, afetando negativamente o fornecimento de oxigênio aos principais órgãos do corpo (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020). Além da lesão oxidativa dos pulmões, o ferro livre causa inflamação dos macrófagos alveolares (Ramos *et al.*, 2021). A interrupção da via do heme pode resultar em aumento dos níveis de ferritina sérica, linfopenia e monócitos elevados. Além disso, a carga aumentada de ferro e a produção de hemoglobina contribuem para maior viscosidade sanguínea com trombose macro e microcirculatória recorrente e difusa (Taneri *et al.*, 2020). Isso leva a níveis elevados de dímero D, o que pode justificar a causa de deterioração súbita e morte em alguns casos (Cohen *et al.*, 2010).

Surpreendentemente, evidências crescentes estão surgindo sobre a associação entre grupos sanguíneos e infecção por COVID-19. Indivíduos do tipo sanguíneo A apresentam maior risco, enquanto aqueles do tipo O têm o menor risco de desenvolver a doença (Dai, 2020). A relação entre grupos sanguíneos e COVID-19 ainda não está clara, mas o status do ferro no sangue pode fornecer uma ligação entre eles (Taneri *et al.*, 2020). Alguns estudos relataram que alguns indicadores de ferro sérico são mais baixos em indivíduos do grupo sanguíneo O em comparação com outros grupos sanguíneos. Quantidades mais elevadas de ferro podem contribuir para várias complicações associadas à COVID-19, incluindo inflamação e hipercoagulação (Dai, 2020).

O ferro é um elemento essencial para todas as células vivas, desempenhando um papel de destaque em várias funções biológicas (Taneri *et al.*, 2020), incluindo transporte de oxigênio, metabolismo energético e defesa antioxidante. No entanto, o excesso de ferro livre pode ser prejudicial, levando a estresse oxidativo, inflamação e disfunção celular. Em pacientes com COVID-19, o desequilíbrio no metabolismo do ferro pode contribuir para complicações graves, incluindo tempestades de citocinas, hipercoagulação, lesão pulmonar e outros distúrbios sistêmicos (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020).

3.6.9 Os impactos da anemia ferropriva na COVID-19

A carência de ferro exerce impacto negativo no sistema imunológico, comprometendo a resposta do organismo humano (Jannoti *et al.*, 2006). Esta condição é prevalente tanto na população brasileira quanto global, afetando aproximadamente 20% das pessoas, especialmente crianças, idosos e gestantes, resultando no desenvolvimento de anemia ferropriva (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020). A deficiência de ferro está associada à atrofia do timo, culminando na redução da proliferação de timócitos (Olczak-Pruc *et al.*, 2022). Isso acarreta uma disponibilidade reduzida de ferro, impactando a diferenciação das células que expressam receptores $\alpha\beta T$ (Srivastava *et al.*, 2019).

Ademais, o ferro desempenha papel na evolução clínica de outras infecções de impacto global, como a hepatite C (Schoggins *et al.*, 2011). A anemia ferropriva também influencia adversamente a resposta imune adaptativa e inata do organismo (Wei *et al.*, 2012). Estudos revelaram que a falta de ferro resulta na redução da

proliferação e diferenciação de células T, assim como na diminuição da produção de citocinas por essas células (Srivastava *et al.*, 2019).

Além disso, a capacidade fagocitária dos neutrófilos e a atividade das células Natural Killer são prejudicadas pela carência de ferro (Ramos *et al.*, 2021). Essa deficiência também impacta significativamente a imunocompetência, podendo afetar a suscetibilidade a infecções (Schoggins *et al.*, 2011). Um estudo realizado na última década revelou que a insuficiência de ferro aumenta a incidência de febre, infecções respiratórias virais e diarreias infecciosas (Drakesmith; Prentice, 2008). No entanto, é necessária cautela em relação à suplementação de ferro, visto que estudos indicam um aumento na mortalidade em pacientes com malária, sepse e meningite (Weiss, 1999).

Assim, é uma condição inicial considerar a anemia e a deficiência de ferro como possíveis fatores em pacientes infectados pelo COVID-19 (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020). Segundo a OMS, características clínicas como distúrbios respiratórios profundos, edema pulmonar e lesões endoteliais estão presentes no agravamento do COVID-19, assim como na malária, que apresenta uma incidência de 10% nas infecções pelo vírus e uma taxa de letalidade próxima a 70% (Liu *et al.*, 2020). A aderência de hemácias infectadas, a liberação de citocinas e a adesão leucocitária desempenham um papel central na patologia pulmonar (Sun *et al.*, 2020).

Pacientes com deficiência de ferro podem manifestar baixa resistência vascular periférica, aumento do débito cardíaco e sequestro intenso de eritrócitos infectados em casos de choque relacionado ao COVID-19 (Wang; Cheng, 2020; Ramos *et al.*, 2020). Além disso, o déficit de ferro está correlacionado à coagulação sanguínea, desempenhando um papel crítico em qualquer infecção, especialmente no COVID-19, e está relacionado à gravidade da doença (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020). Portanto, estudos enfatizam a importância da vigilância em relação à deficiência de ferro e à presença de anemia em pacientes vulneráveis infectados pelo COVID-19 (Edeas; Saleh; Peyssonnaud, 2020).

3.7 REFLEXÕES FILOSÓFICAS DO USO DA IA

A relevância dos seres humanos no amplo contexto da existência tem sido objeto de ponderações. No passado, a visão predominante sustentava que éramos excepcionalmente especiais, ocupando uma posição de domínio sobre as demais

espécies (Darwin Online, 1859; Barreto, 2001). Nossa percepção centrava-se na Terra como epicentro do universo, embasada na crença de nossa superioridade em virtude da posse de alma e mente. Apesar desse olhar, uma série de descobertas científicas tem suscitado dúvidas, e o conceito de Inteligência Artificial (IA) desperta ceticismo quanto à nossa unicidade. Com a compreensão atual, não é viável fingir que a Terra desfruta de uma posição central no cosmos (Davis; Marcus, 2020). O universo, com seus 93 bilhões de anos-luz de diâmetro (e ainda em expansão), transcende essa perspectiva (Andreas François Vermeulen, 2020). Calcula-se a existência de cerca de 100 bilhões de galáxias, e a Terra figura como um mero fragmento em meio a essa vastidão (Gleick, 2001). Comparativamente, um grão de areia erguido no ar poderia abranger cerca de 10 mil galáxias do cosmos (Davis; Marcus, 2020). O renomado físico teórico Richard Feynman observou: Esse universo fantástico, vasto em tempo e espaço, com sua variedade de animais, planetas e átomos em incessante movimento, parece ir além de um simples palco para o teatro das lutas humanas pelo bem e pelo mal, como preconiza a visão religiosa (Green, 2018). O palco é grandioso demais para a peça (Gleick, 2001). Charles Darwin também redefiniu nossa percepção, sugerindo, por meio de sua teoria da evolução em *A Origem das Espécies* (1859), que a humanidade é menos singular do que outrora se presumia (Darwin Online, 1859). Pesquisas subsequentes revelaram notáveis semelhanças entre os seres humanos e outras espécies, até mesmo vegetais (Charpentier et al., 2016). E a constatação de que 50% de nosso DNA compartilha características com o das bananas, embora incorreta, evidencia essas relações. Somos geneticamente similares até mesmo a esponjas-do-mar (Davis; Marcus, 2020).

Sendo assim, o aprendizado de máquina é um dos campos que vem se destacando no contexto tecnológico recente. Nesse campo, a aplicação de técnicas como redes neurais artificiais, Lógica *Fuzzy* e algoritmos evolucionários ganham protagonismo, respondendo a desafios de processamento e análise de dados complexos (Braga; Ludermir; Carvalho, 2000). Suas aplicações vão desde análises estatísticas até a criação de sistemas capazes de aprender e melhorar com base em informações (Brajner et al., 2020). Logo, o poder computacional crescente tem permitido explorar de maneira mais eficiente as nuances dos dados e, com o apoio de algoritmos de aprendizado, extrair insights significativos para embasar decisões e inovações em diversos setores (Braga; Ludermir; Carvalho, 2000).

Por isso, a evolução dos sistemas de IA tem sido amplamente debatida por especialistas, com foco tanto na evolução do hardware quanto do software (Clarck, 2010). A famosa Lei de Moore, proposta por Gordon Moore em 1965, antecipou o crescimento exponencial dos transistores em circuitos integrados, impulsionando o progresso do hardware (Moore, 2023). No entanto, atualmente, há uma crescente percepção de que essa tendência está começando a perder sua validade, levando a dúvidas sobre a continuidade do rápido desenvolvimento. Os avanços no hardware impulsionaram significativamente a capacidade de processamento, mas é necessário reconhecer que o software, especialmente os algoritmos, desempenha um papel transformador igualmente vital. Nesse sentido, a busca por alcançar uma forma mais abrangente de inteligência artificial tem motivado a exploração de como reproduzir os processos cognitivos humanos (Heaton, 2017). Nesse cenário, a modelagem de arquiteturas cognitivas emerge como uma estratégia promissora para compreender e replicar aspectos essenciais da mente humana (Laird; Lebiere; Rosenbloom, 2017).

Embora a tarefa de replicar integralmente o funcionamento do cérebro humano seja monumental, a abordagem centrada nos processos cognitivos e nas estruturas-chave se mostra como uma direção viável para os avanços futuros na área de Inteligência Artificial (Bonaccorso, 2018). Essa abordagem permite uma compreensão mais profunda e pragmática, buscando não apenas emular a complexidade total do cérebro, mas focando em replicar as funcionalidades-chave que definem a inteligência humana (Braga; Ludermir; Carvalho, 2000).

3.8 DATA, CIÊNCIA DE DADOS E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL NA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA

O termo *Big Data* tem se consolidado no ambiente acadêmico, tornando-se cada vez mais presente em publicações científicas e editais de fomento à pesquisa (Schwalbe; Wahl, 2020). Na última década, universidades e centros de pesquisa têm adaptado suas abordagens educacionais para atender à demanda por formação em Ciência de Dados e *Big Data* (Schwalbe; Wahl, 2020).

No entanto, é necessário refletir sobre as mudanças e impactos desse conceito nas áreas de estudo populacional e de saúde (Zhou *et al.*, 2017). Os sistemas de informações de saúde e pesquisa epidemiológica fornecem volumes significativos de dados, introduzindo complexidade em sua análise (Filho; Porto, 2015). Isso levanta a

questão: Já estávamos trabalhando com *Big Data*? A definição de Big Data não se limita apenas à quantidade de dados (Wang *et al.*, 2016), e várias propostas convergem para a complexidade estrutural no SUS (Lucena, 2022).

Nesse contexto, o termo Ciência de Dados tem emergido como um campo interdisciplinar que abrange a ciência da computação, matemática, estatística e especialistas interdisciplinares do campo da saúde (Ertel, 2017). A definição em desenvolvimento de *Big Data* é a capacidade de auxiliar a descoberta de informação útil a partir de grandes e complexas bases de dados, bem como a tomada de decisão orientada por dados (Silva *et al.*, 2022). Assim, *Big Data* não se restringe ao volume ou velocidade da produção de dados, mas à complexidade estrutural desses dados. Isso é particularmente relevante para estudos epidemiológicos voltados à população e à saúde (Thuemmler; Bai, 2017), que lidam com dados sociodemográficos multifacetados e estruturas emergentes da sociedade brasileira (Silva *et al.*, 2022). A estrutura social é resultado da inserção política, econômica e simbólica de cada indivíduo (Barros, 2002). A análise multidimensional de dados, combinada com técnicas estatísticas avançadas, permite capturar esses aspectos complexos sociodemográficos (da Silva; Barros, 2002). A tecnologia atual permite a mineração de dados em plataformas específicas, assim como em redes sociais (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013), para identificar grupos minoritários, projetos de vida alternativos e desconexão anormal na sociedade (Obermeyer; Emanuel, 2016). Nesse contexto, o conceito de desigualdade e diferença, bem como inclusão e exclusão, ganham destaque na análise de dados, especialmente na saúde pública. Essas categorias analíticas explicam a vulnerabilidade de grupos sociais e as diferentes exposições a determinantes de saúde (Wang *et al.*, 2016).

Essas técnicas analíticas atuais possibilitam uma compreensão mais profunda das dinâmicas sociais e de saúde (Trifirò; Sultana; Bate, 2017). Ao considerar a interseção entre *Big Data*, Ciência de Dados e estudos epidemiológicos, abre-se espaço para uma abordagem mais holística e precisa das complexas relações que moldam a sociedade e a saúde (Thuemmler; Bai, 2017).

Consequentemente, a utilização da inteligência artificial com ética por meio de plataformas ou ferramentas pode oferecer insights valiosos para políticas públicas de saúde, estratégias de saúde e a compreensão das dinâmicas populacionais epidemiológicas, avançando em direção a uma abordagem mais informada e eficaz (Wang *et al.*, 2016). Pois, considera-se que a Ciência de Dados possui os dados como

principal direcionador, e o cientista de dados busca analisar os problemas reais no mundo por meio dos resultados das análises (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013). Desta forma, assegurar a qualidade dos resultados é imperativo e demanda uma abordagem sistemática para compreender os dados em profundidade. Isso envolve examinar a distribuição dos dados, identificar correlações entre variáveis e compreender as particularidades do processo de coleta. Decisões tomadas com base nesses dados têm o potencial de influenciar significativamente a tomada de ações ágeis e assertivas. É essencial evitar interpretações inadequadas que possam direcionar estratégias para trajetórias equivocadas (Wang *et al*, 2022). O cientista de dados desempenha um papel fundamental nesse processo, começando por definir procedimentos de leitura que correspondam ao formato dos dados a serem manipulados (Filho; Porto, 2015). A partir da aquisição dos dados, entra em cena a etapa de organização, que engloba técnicas de preenchimento de dados ausentes, agrupamento e integração de diferentes conjuntos de dados. Uma vez que os dados estão limpos e organizados, é possível realizar análises exploratórias para identificar padrões e comportamentos subjacentes (Filho; Porto, 2015).

Em seguida, é importante delinear claramente o problema a ser abordado, classificando-o em uma categoria específica para guiar a escolha do modelo mais apropriado. Isso prepara o terreno para a criação da base de entrada do modelo, que é usada para iniciar o treinamento (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013). Nesse estágio, diversas combinações de parâmetros são testadas para otimizar o desempenho do modelo. À medida que os primeiros resultados emergem, a avaliação do desempenho do modelo ocorre, utilizando métricas de avaliação pertinentes (Massa; Duarte; Chiavegatto Filho, 2019).

Quando resultados satisfatórios são alcançados, o modelo está pronto para ser implementado em um ambiente de produção, com o objetivo de solucionar o problema previamente definido (Wang *et al.*, 2016). Cada etapa desse processo deve ser abordada com rigor e clareza, sendo complementada por detalhes de segurança, tecnologias e métodos relevantes para garantir a qualidade e a confiabilidade dos resultados obtidos (Massa; Duarte; Chiavegatto Filho, 2019).

3.8.1 O Papel Fundamental do Aprendizado de Máquina

A inteligência artificial (IA), concebida desde a década de 1950, enfrenta uma definição desafiadora devido à complexidade da inteligência humana (Castiglione, 2001). O Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence foi um marco inicial nessa jornada (Barreto, 2001). A busca por compreender a inteligência levou a diversas linhas de estudo, como a biológica, que visava replicar redes neurais (Wang et al., 2016).

Na década de 1960, o termo "inteligência artificial" ganhou popularidade, sustentando a ideia de máquinas realizando tarefas complexas com habilidades humanas (Duh et al., 1998). Após fases de estudo sobre redes neurais, os anos 1990 consolidaram essa base nas análises de inteligência artificial, almejando autonomia em tarefas humanas variadas (Braga; Carvalho; Ludermir, 2000). A definição precisa de inteligência artificial, contudo, permanece uma incógnita, exigindo a compreensão dos conceitos de inteligência humana e conhecimento para explorar seus processos (Barreto, 2001). A capacidade de adquirir, representar e manipular conhecimento, combinada com a diferenciação entre conhecimento declarativo e procedimental, moldou abordagens científicas e técnicas de engenharia na produção de sistemas inteligentes (Mitchell, 1997; Esteva *et al*, 2017). Por isso, a evolução das redes neurais, sobretudo nos anos 1990, solidificou a base da IA (Genesereth; Nilson, 1988; Barreto, 2001; Khan; Shah; Bhat, 2020). Essa tecnologia não apenas manipula dados, mas também adquire e manipula conhecimento. A distinção entre conhecimento declarativo e procedimental impactou significativamente a abordagem científica e de engenharia, simplificando o desenvolvimento de sistemas inteligentes (Schmidhuber, 2015).

Em parceria com a IA, impulsionada pelos avanços no *machine learning* (aprendizado de máquina que substitui a codificação algorítmica humana) e *deep learning* (codificação algorítmica por meio de redes neurais artificiais que simulam o cérebro humano) (Dike *et al*, 2018), a estatística assume um papel fundamental para navegar pela era da big data, enfrentando os desafios e aproveitando as oportunidades inerentes como na saúde 4.0 e na internet das coisas (Lima; Pinheiro; Santos, 2016; Dike *et al*, 2018).

Nos últimos anos, devido ao avanço do poder computacional e à expansão das técnicas de Inteligência Artificial (IA), a área de estudo denominada Aprendizado

de Máquina tem adquirido crescente relevância (Esteve *et al.*, 2017). O propósito central dessa área é investigar e criar abordagens computacionais para o desenvolvimento de sistemas capazes de adquirir conhecimento de maneira automatizada (Lima; Pinheiro; Santos, 2016). Um dos principais desafios enfrentados pelos algoritmos de aprendizagem é maximizar sua capacidade de generalização, permitindo uma adaptação eficaz a novos cenários (Davis; Marcus, 2020). Nesse contexto, surgem alternativas promissoras para abordar esse desafio, tais como Redes Neurais Artificiais, Lógica *Fuzzy*, Algoritmos Evolucionários, Modelos Híbridos e a Teoria dos Conjuntos Aproximados (Dike *et al.*, 2018).

3.8.2 Análise Profunda das Abordagens do Aprendizado Não Supervisionado e suas Implicações nas Ciências de Dados

Os modelos de aprendizado não supervisionado desempenham um papel fundamental em tarefas específicas, notadamente armazenamento em cluster, associação e redução de dimensionalidade (Palma Neto, 2004).

No contexto do armazenamento em cluster, a técnica visa agrupar dados não rotulados com base em suas similaridades ou disparidades (Joshi, 2020). Algoritmos de armazenamento em cluster, como o k-means, exemplificam métodos exclusivos, nos quais um ponto de dados é alocado a apenas um cluster (Charpentier *et al.*, 2016). Por outro lado, clusters sobrepostos, exemplificados pelo armazenamento em cluster difuso, permitem que pontos de dados possam pertencer a múltiplos clusters com diferentes graus de associação (Everitt *et al.*, 2011).

O armazenamento em cluster hierárquico, seja aglomerativo ou divisivo, adota abordagens de baixo para cima ou de cima para baixo, respectivamente, na organização dos dados (Bisong, 2019). Esses métodos são frequentemente visualizados por meio de dendrogramas, que documentam a fusão ou divisão iterativa de pontos de dados (Green, 2018). No âmbito do armazenamento em cluster probabilístico, são utilizados modelos probabilísticos, destacando-se o Modelo de Mistura Gaussiano (GMM), que agrupa pontos de dados com base na probabilidade de pertencerem a uma distribuição específica (Bonaccorso, 2018).

No que tange às regras de associação, algoritmos como o *Apriori* são aplicados para identificar conjuntos frequentes de itens em dados transacionais, sendo amplamente empregados em análises de dados de saúde (Wood, 2019). Já a redução

de dimensionalidade, fundamental em conjuntos de dados de alta dimensionalidade, é realizada por métodos como a Análise de Componente Principal (PCA), a Decomposição em Valores Singulares (SVD) e codificadores automáticos, que proporcionam compressão e representação eficiente dos dados (Brajer *et al.*, 2020).

Cada abordagem destaca-se em suas respectivas funções, oferecendo soluções valiosas para uma variedade de aplicações, desde segmentação na genética até a compreensão de padrões de doença (Carvajal *et al.*, 2018).

A implementação dessas técnicas não apenas impulsiona avanços práticos, mas também aprofunda a compreensão dos processos subjacentes aos dados e suas inter-relações (Carvajal *et al.*, 2018). Neste contexto, a interconexão entre aprendizado não supervisionado e aplicações práticas destaca-se como um campo dinâmico, catalisador de inovações e avanços nas ciências de dados (Silva *et al.*, 2022).

3.8.3 A Aplicação da Aprendizagem Supervisionada na Vigilância em Saúde

A incorporação da aprendizagem de máquina, notadamente no contexto da aprendizagem supervisionada, representa uma ferramenta de significativa relevância na vigilância em saúde (Mathupanne Oonsivilai *et al.*, 2018). Este enfoque oferece um papel de destaque na análise de dados e na orientação de decisões estratégicas, proporcionando uma abordagem precisa e eficiente para o enfrentamento de desafios epidemiológicos (Odden; Melzer, 2019).

Ao se deparar com diversas bases de dados provenientes de fontes como Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informação Sobre Nascidos Vivos (SINASC), E-SUS, entre outras, a aplicação da aprendizagem supervisionada se concretiza por meio de modelos de classificação, regressão e previsão (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013). Esses modelos são concebidos para analisar dados e fundamentar ações e decisões relacionadas aos diferentes agravos monitorados na vigilância em saúde (Wang *et al.*, 2016).

Para ilustrar a aplicação prática deste enfoque, consideremos o cenário de utilização de uma rede neural artificial treinada para avaliar a probabilidade de óbitos por COVID-19 em uma população específica no estado do Mato Grosso do Sul, no Brasil. O propósito principal seria antecipar a necessidade de aumento de leitos de UTI na região. A rede neural, ao classificar os pacientes positivos para COVID-19, é

capaz de determinar se há uma probabilidade significativa de internação em UTI, fundamentando-se em padrões identificados em milhares de outros pacientes com características semelhantes.

Dessa maneira, a aplicação da aprendizagem supervisionada por meio da rede neural utiliza informações do banco de dados para filtrar e identificar padrões, antecipando se um determinado paciente necessitará ou não de um leito de UTI, com base em sintomas e sinais de agravamento que possam indicar um desfecho com alto percentual de óbitos (Castiglione, 2001).

É importante destacar que a abordagem da aprendizagem supervisionada, notadamente por meio de redes neurais artificiais, tem se revelado altamente eficaz e generalizável no contexto da vigilância em saúde (Castiglione, 2001). A capacidade desses modelos em realizar uma classificação precisa e informada, considerando a supervisão durante o treinamento (Nielsen, 2015), destaca-se como um instrumento valioso na interpretação e previsão de desfechos epidemiológicos.

3.8.4 Explorando as Bases Cognitivas nas Redes Neurais Artificiais

Uma estrutura de rede neural é composta por um conjunto de unidades fundamentais de processamento que interagem ao trocar informações por meio de conexões estabelecidas (Toral; Way, 2018). O elemento central desse modelo corresponde às unidades de processamento, às vezes denominadas nodos, neurônicos ou células (Braga; Ludermir; Carvalho, 2000). Essa unidade de processamento constitui um modelo matemático inspirado na analogia biológica de um neurônio (Joshi, 2020).

Para compreender o funcionamento das redes neurais artificiais, é essencial contextualizar alguns princípios da inteligência artificial e da modelagem cognitiva (Joshi, 2020). O nome *Homo sapiens* foi atribuído aos seres humanos devido à sua inteligência (Toral; Way, 2018). Há milênios, a busca por compreender o pensamento humano, percepção e interações com um mundo complexo levou ao surgimento da inteligência artificial após a Segunda Guerra Mundial (Mcdermott *et al.*, 2007).

Alan Turing, em 1950, concebeu o teste de Turing, um critério operacional para identificar a inteligência, no qual um computador passaria se um interrogador humano não pudesse diferenciar suas respostas de uma pessoa. Isso deu origem às redes neurais artificiais, impulsionadas por quatro premissas: processamento de linguagem

natural para comunicação, representação de conhecimento para armazenamento, raciocínio automatizado para uso de informações e aprendizado de máquina para adaptação e padrões (Mcdermott *et al.*, 2007).

Dentro desse cenário, emergiu um subcampo na inteligência artificial conhecido como modelagem cognitiva, focado em construir teorias verificáveis sobre os processos mentais humanos, representando modelos computacionais e empregando técnicas experimentais da psicologia (Charpentier *et al.*, 2016). Isso deu origem ao estudo das redes neurais artificiais, uma vertente da inteligência artificial que simula e referencia atividades neuronais por meio de modelos matemáticos (Turing, 1950).

Essas redes buscam replicar processos cerebrais e foram influenciadas pelos estudos de modelagem cognitiva, tornando-se um campo de pesquisa para explorar as atividades neuronais e sua aplicação na inteligência artificial (Colubri *et al.*, 2016). Sendo assim, as redes neurais artificiais têm a finalidade de desenvolver modelos matemáticos que simulam as operações cerebrais humanas, reproduzindo as atividades mentais por meio de complexas interações eletroquímicas. Certas aplicações de inteligência artificial buscam construir sistemas de processamento distribuídos e paralelos, utilizando modelos matemáticos para representar o funcionamento dos neurônios (Mcdermott *et al.*, 2007).

Além disso, Mcdermott *et al.* (2007) observou que as redes neurais artificiais começariam a simular as interconexões neuronais por meio de ligações de entrada e saída, onde a ativação das entradas poderia ser desencadeada por diversos estímulos, resultando em funções de ativação e saída.

3.8.4.1 O Papel Transformador das Redes Neurais na Revolução da Saúde

Na área da saúde, as redes neurais desempenham um papel relevante no processamento de imagens e análise de dados, contribuindo para o avanço da inteligência artificial (IA) nesse campo. Essa abordagem oferece vantagens, permitindo que a rede aprenda autonomamente ao reconhecer padrões em imagens e dados, uma habilidade que pode superar o conhecimento humano (Naydenova *et al.*, 2016).

O rápido aprendizado das redes neurais é uma característica essencial, resultando em melhorias contínuas de desempenho, pois a rede pode analisar diversas amostras em curtos períodos (Charpentier *et al.*, 2016). Esse avanço é

particularmente benéfico para a adoção rápida de inovações em saúde, beneficiando hospitais de menor porte e regiões menos urbanizadas. O acesso a uma variedade de bancos de dados, como imagens de ressonância magnética, tomografias e sequências de DNA, tem ampliado as possibilidades de informação disponíveis para as redes neurais (Basso Pompeu *et al.*, 2021). Essas redes podem explorar esses bancos de dados, buscando respostas e testando novos métodos de machine learning, resultando em benefícios mútuos para a tecnologia e a área da saúde (Mathupanee Oonsivilai *et al.*, 2018).

Por exemplo, ao lidar com bancos de dados de DNA, as redes neurais podem processar as quatro representações possíveis dos nucleotídeos, utilizando uma abordagem de representação binária com dois bits para cada nucleotídeo (Ferreira *et al.*, 2019). Treinadas com conjuntos de sequências acessíveis publicamente, essas redes podem identificar padrões relevantes para diagnóstico de doenças e características desconhecidas (Carvajal *et al.*, 2018). Em sistemas de processamento de imagens, como ressonância magnética e tomografias, as redes neurais desempenham um papel fundamental no diagnóstico de irregularidades e na geração de imagens (Green, 2018). Esse destaque é notável nas ressonâncias magnéticas, onde as redes neurais convolucionais são treinadas para compreender as relações espaciais e temporais entre sequências de imagens, otimizando a obtenção de imagens de alta qualidade (Green, 2018). A conclusão desse processo de aprendizado permite que essas redes realizem exames com um menor número de amostras, sem comprometer a resolução, reconstruindo as imagens com precisão (Khan; Shah; Bhat, 2020).

3.8.5 Inovações, Aplicações e Futuros Promissores do Machine Learning

Com o crescimento exponencial do conhecimento científico e a vasta coleta de dados na saúde, surgiu a necessidade de avanços em ferramentas de bioinformática capazes de coletar, analisar e fazer previsões a partir desses dados (Trifirò; Sultana; Bate, 2017).

Na área da saúde, especialmente em hospitais e órgãos governamentais, como o Ministério da Saúde, há uma acumulação significativa de dados relacionados a diagnósticos clínicos e tratamentos (Almeida *et al.*, 2020). Esse acúmulo de informações resultou no desenvolvimento de modelos preditivos baseados em

machine learning, com o objetivo principal de aprimorar a tomada de decisão e o desempenho do sistema de saúde (Moraes; Chiavegatto, 2019).

A abordagem analítica desses modelos tem a capacidade de avaliar múltiplas variáveis explicativas e observações, combinando-as de maneira não linear e interativa, resultando em previsões altamente precisas (Obermeyer; Lee, 2017).

Um exemplo notável do uso do *machine learning* na saúde é o controle precoce de doenças como a hipertensão, alcançando uma precisão de 71% por meio da análise de dados epidemiológicos, clínicos e biomarcadores genéticos (Green, 2018). Paralelamente, o *machine learning* também tem sido aplicado com sucesso no diagnóstico de doenças em populações infantis, especificamente nas pneumonias (Naydenova *et al.*, 2016).

No campo da epidemiologia, o avanço na análise de dados possibilitou uma correlação mais precisa entre casos e variáveis para determinar as condições clínicas, otimizando o uso adequado do tratamento para diferentes doenças em diferentes territórios ao redor do mundo (Chiavegatto, 2015). Além disso, na epidemiologia, o machine learning tem se destacado como uma ferramenta fundamental para avaliar o diagnóstico e prognóstico no território (Trifirò *et al.*, 2017).

Essas aplicações evidenciam como a inteligência artificial tem o potencial para revolucionar a área da saúde, melhorando diagnósticos, tratamentos e respostas rápidas (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013).

3.8.5.1 Deep Learning na Saúde

O diagnóstico de doenças costumava ser um processo lento, dependentes de especialistas, o que atrasava o tratamento específico de enfermidades (De Bie *et al.*, 2015). No cenário atual, o uso de *deep learning* (Heaton, 2017) se destaca como uma técnica promissora para a análise automatizada de imagens ou processo de decisões, apresentando potenciais contribuições significativas para a área da saúde. A aplicação de *deep learning* na análise de imagens ou tomada de decisão voltadas à saúde vai além do diagnóstico clínico, abrangendo áreas como a vigilância epidemiológica e vetores de doenças (Lecun; Bengio; Hinton, 2015).

O *deep learning* (Lecun; Bengio; Hinton, 2015) é uma técnica de aprendizado de máquina baseada em redes neurais convolucionais (RNC), nas quais o programa computacional aprende a distinguir entre diferentes imagens por meio da experiência.

Esse método difere de abordagens tradicionais, pois permite que a máquina aprenda diretamente a partir das imagens, tornando-se especialmente eficaz na resolução de problemas complexos e no reconhecimento de padrões em grandes conjuntos de dados (Rajaraman *et al.*, 2018).

Conforme destacado por Lecun *et al.*, (2015), o *deep learning* tem avançado significativamente, especialmente devido ao aumento na capacidade de processamento dos computadores. A técnica é aplicável não apenas a imagens, mas também a sinais vitais, como eletrocardiograma, eletroencefalograma e fonocardiograma, ampliando suas possibilidades de uso na área da saúde.

Diversos estudos evidenciam as aplicações bem-sucedidas do *deep learning* no diagnóstico de várias doenças (Chollet, 2021). A detecção de câncer, fibrose cardíaca, tuberculose e parasitos como *Plasmodium* e *Leishmania* são exemplos de áreas em que essa técnica tem apresentado resultados promissores (Nirschl *et al.*, 2018).

Na dermatologia, por exemplo, o *deep learning* tem o potencial de auxiliar na análise de imagens de lesões de pele, fornecendo suporte ao diagnóstico clínico. Estudos recentes demonstram que a técnica pode diferenciar tipos de câncer de pele com níveis de acurácia comparáveis ou superiores aos de dermatologistas (Esteva *et al.*, 2017).

Um estudo anterior foi conduzido para aplicar o *deep learning* no diagnóstico da leishmaniose (Górriz *et al.*, 2018). O objetivo do estudo realizado por Górriz *et al.* (2018) incluiu a diferenciação de lesões ulceradas de leishmaniose de lesões de outras doenças com manifestações semelhantes, assim como a identificação das formas amastigotas de parasitos do gênero *Leishmania* em lâminas de esfregaços. Esses esforços visaram melhorar a precisão e eficiência do diagnóstico clínico, proporcionando benefícios significativos na saúde.

A aplicação ética e eficiente do *deep learning* na área da saúde requer uma compreensão abrangente de suas potencialidades e limitações. Profissionais de saúde interessados nessa técnica podem buscar capacitação por meio de cursos e materiais específicos, garantindo uma utilização adequada e benéfica (Górriz *et al.*, 2018).

A interseção entre *deep learning*, Ciência de Dados e estudos epidemiológicos abre caminho para uma abordagem mais holística e precisa das complexas relações que moldam a sociedade e a saúde (Chollet, 2021). O uso responsável da inteligência

artificial, aliado à ética, pode oferecer insights valiosos para políticas públicas de saúde e estratégias epidemiológicas, promovendo avanços significativos em direção a uma abordagem mais informada e eficaz (Chollet, 2021).

Em síntese, o *deep learning* emerge como uma ferramenta promissora no diagnóstico de doenças, destacando-se por sua capacidade de processar grandes volumes de dados e identificar padrões complexos (Lecun; Bengio; Hinton, 2015). A integração dessa técnica inovadora na prática clínica representa um passo rumo à melhoria da eficiência diagnóstica e, conseqüentemente, ao aprimoramento dos cuidados com a saúde da população (Chollet, 2021).

3.8.6 O Papel das Ferramentas Python na Epidemiologia

O entendimento das características de um banco de dados desempenha um papel importantíssimo no desenvolvimento de estratégias eficazes para a epidemiologia (Bie et al., 2015). Essas características desempenham um papel fundamental na escolha e no desenvolvimento de modelos adequados para o processamento e análise desses dados (Lecun; Bengio; Hinton, 2015). Uma peculiaridade notável em bancos de dados epidemiológicos e laboratoriais na rede SUS é a baixa comparação entre variáveis, relacionando a frequência de casos positivos em comparação com os negativos (Lemaître, 2017).

Esse desequilíbrio nos dados pode impactar significativamente os resultados. Para atenuar essa variância no efeito, ferramentas como *Imbalanced-Learn*, uma biblioteca projetada para o *Python* que aborda conjuntos de dados desequilibrados em *machine learning* (Lemaître, 2017), podem ser utilizadas nos bancos de dados de saúde no Brasil. Essa técnica é especialmente útil para cenários que envolvem a frequência de respostas sociodemográficas a um vírus ou outro micro-organismo patógeno (Cock et al., 2009).

Python, uma linguagem de programação de alto nível, tem ganhado destaque na comunidade de pesquisa em saúde devido à sua sintaxe intuitiva, recursos de programação orientada a objetos e uma vasta gama de bibliotecas disponíveis (Cock et al., 2009). Por isso, a extensa coleção de bibliotecas científicas e ferramentas de programação torna o *Python* uma escolha preferencial para muitos pesquisadores em seus estudos (Ekmecki; Mcanany; Mura, 2016).

Embora o *Python* ofereça funcionalidades básicas, a maioria das tarefas requer o uso de pacotes específicos, como o já mencionado *Imbalanced-Learn*. Além disso, outra biblioteca notável é o *Scikit-learn*, desenvolvida para o *Python* (Python, 2020), que oferece implementações eficientes de algoritmos de machine learning e é amplamente reconhecida por sua acessibilidade e reutilização em diversas disciplinas científicas (Morales-Rios *et al.*, 2020). Para a manipulação eficiente de conjuntos de dados usados na epidemiologia, por exemplo, a biblioteca Pandas é frequentemente empregada, simplificando tarefas como visualização, filtragem, agregação e transformação de dados (Imityaz; Hallem; Javaid, 2020).

Todas essas operações podem ser executadas diretamente no Google Colab. Esta é uma plataforma online e gratuita que possibilita uma integração linear entre a criação de conteúdo textual e a escrita e execução interativa de programas em *Python* (Bisong, 2019). O Colab foi desenvolvido para ser universal a uma ampla gama de usuários, incluindo iniciantes, fornecendo instruções detalhadas que facilitam a execução de códigos em *Python* (Python, 2020). Além disso, a plataforma já inclui as bibliotecas do *Python* necessárias para o desenvolvimento da linguagem para a epidemiologia, tornando o processo mais conveniente para os usuários (Menke, 2020)

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um modelo preditivo na detecção e prevenção de óbitos em pacientes com COVID-19 que apresentam risco de agravamento devido à deficiência de vitamina D, zinco e ferro no organismo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os participantes que foram a óbito em decorrência da COVID-19 e apresentaram baixos níveis de Vitamina D, Zinco e Ferro no organismo;
- Treinar modelos preditivos com uso de Machine Learning para as alterações de microelementos no organismo em participantes com COVID-19 com risco de agravamento;
- Utilizar algoritmos de Machine Learning para criar modelos preditivos capaz de identificar os desfechos de saúde demográficos, epidemiológicos e clínicos no agravamento do COVID-19 devido a alterações laboratoriais pelo organismo;
- Descrever o impacto da deficiência de vitamina D, zinco e ferro no organismo na progressão da COVID-19.

5 METODOLOGIA

5.1 ÉTICA

O presente estudo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), com o número de CAAE 42969320.0.0000.0021 e parecer 4.676.812, datado de 28 de abril de 2021 (Anexo A).

5.2 PERCURSO METODOLÓGICO

Adicionalmente, ao longo do desenvolvimento do doutorado, foram conduzidos outros trabalhos destinados a fornecer suporte bibliográfico, culminando na publicação de cinco artigos e um livro (APÊNDICE A).

O embasamento teórico relevante para a aplicação desta pesquisa orientou a seguinte indagação nesta tese de Doutorado: Qual o impacto da deficiência de vitamina D, zinco e ferro no organismo na evolução clínica de pacientes com COVID-19, especialmente no que tange ao risco de agravamento e óbitos? De que maneira os modelos preditivos baseados em *machine learning* podem ser empregados para identificar essas relações e desfechos de saúde?

No intuito de atender ao objetivo geral da pesquisa, busca-se treinar um modelo preditivo com a finalidade de contribuir para a detecção e prevenção de óbitos em pacientes com COVID-19, especialmente naqueles com risco de agravamento associado à deficiência de vitamina D, zinco e ferro no soro sanguíneo.

Assim, esse capítulo apresenta as duas etapas metodológicas utilizadas para a execução do trabalho.

5.2.1 Etapa 1: Coleta e pré-processamento de dados

5.2.1.1 Fonte de Dados

Foram utilizados dados secundários de casos de COVID-19, em especial o desfecho óbito, no município de Campo Grande no Mato Grosso do Sul, no período de junho de 2020 a junho de 2021.

Os registros de internações tiveram como fonte o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) para o município.

Em relação às notificações de COVID-19, a origem dos dados foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Além das informações relacionadas à doença, foram utilizados dados mensais sobre as condições laboratoriais de cada paciente no município.

Este estudo incluiu dados de pacientes selecionados nos bancos de dados da rede pública de saúde nacional (OpenDataSUS) e municipal, acima de 18 anos, ambos os sexos e com resultado positivo para COVID-19 por RT-PCR, que apresentavam sinais e sintomas com evolução ao óbito.

5.2.1.2 Processamento de dados

A coleta de dados inicial resultou o total de 15.526 casos de COVID-19. Desses, foram selecionados em ambos os bancos de dados, por meio dos critérios de inclusão e exclusão, e chegou-se ao total de 8208 casos. Na sequência, por uma avaliação que consistiu em uma pesquisa manual nos dados laboratoriais pertencentes ao município, abrangendo exames positivos disponíveis para COVID-19 nos registros da vigilância epidemiológica de Campo Grande, foram selecionados 362 casos.

Após a seleção primária dos pacientes, foram excluídos 287 indivíduos que preenchiam critérios de exclusão, resultando em um total de 75 pacientes. O nível de confiança foi de 95%. A biblioteca Statsmodels em *Python* foi utilizada para realizar cálculos estatísticos descritivos relacionados ao tamanho da amostra selecionada.

Foram excluídos desta pesquisa os pacientes com diagnóstico de doenças respiratórias diferentes da COVID-19, assim como aqueles com idade inferior a 18 anos e não residentes no município de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul, que não apresentassem resultados laboratoriais de vitamina D, zinco e ferro com resultados de imagens e perfil imunológico.

Em situações moderadas, os sintomas mais prevalentes compreendiam desde manifestações leves, como tosse persistente e febre diária, até uma progressiva deterioração de outros sintomas associados à COVID-19, como adinamia, prostração, hiporexia e diarreia. Além disso, observava-se a presença de pneumonia, mesmo sem evidências de sinais ou sintomas de gravidade aparente (Brasil, 2020).

No cenário de casos considerados graves, a caracterização envolvia a presença da Síndrome Respiratória Aguda Grave, manifestando-se como uma síndrome gripal acompanhada por dispneia/desconforto respiratório, pressão persistente no tórax, saturação de oxigênio inferior a 95% em ambiente comum ou coloração azulada nos lábios ou rosto. Em situações críticas, os sintomas predominantes incluíam sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (Brasil, 2020).

Adicionalmente, foram considerados pacientes que apresentassem resultados disponíveis de exames laboratoriais (ferro sérico, ferritina, dosagem de zinco no sangue e exame de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D)) incluindo perfil imunológico (Contagem de leucócitos, contagem total de leucócitos, diferencial de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, contagem total de linfócitos, contagem total de monócitos, contagem de células Natural Killer, teste de linfócitos T e subpopulações, TCD4, TCD8, avaliação da imunoglobulina no (Ig) no sangue e teste de células dendríticas), integrados a resultados de imagens (radiografia pulmonar).

Informações clínicas e resultados de exames laboratoriais e de RX do tipo imagem no município. Com todas as informações disponíveis, foi criado um banco de dados relacional, e as informações foram adicionadas a ele. Os dados foram armazenados em um banco de dados em planilha Excel.

O banco de dados continha informações sobre dados epidemiológicos (idade, profissão, escolaridade, procedência, renda, endereço, nome, nome da mãe, gênero e escolaridade), antecedentes clínicos (tabagismo, etilismo, uso de drogas, comorbidades, HAS, DM), dados relacionados ao déficit de elementos (vitamina D, zinco, ferro) e contagem de leucócitos, contagem total de leucócitos, diferencial de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, contagem total de linfócitos, contagem total de monócitos, contagem de células Natural Killer, teste de linfócitos T e subpopulações, TCD4, TCD8, avaliação da imunoglobulina no (Ig) no sangue e teste de células dendríticas), integrados a resultados de imagens (radiografia pulmonar) com desfecho da doença, incluindo se ocorreu óbito e classificação final (óbito ou cura).

5.2.1.3 Pareamento de dados por Filtros de Bloom

Para combinar os dados da plataforma OpenDataSUS e os obtidos com a vigilância epidemiológica municipal foi utilizada a abordagem dos Filtros de Bloom. Um filtro de Bloom é uma estrutura de dados probabilística que determina se um elemento pertence a um conjunto de dados (Rego, 2020). Essa técnica, caracterizada como uma estrutura de dados probabilística, permitiu a identificação ágil de potenciais correspondências entre os dois conjuntos de dados, otimizando o processo de seleção dos pacientes. Inicialmente, identificamos campos-chave, como nome do paciente, data de nascimento e cidade de residência, para atuarem como referências na comparação dos registros em ambos os bancos de dados. Isso possibilitou a identificação de pares de pacientes considerados como candidatos viáveis para a pesquisa (Bonomi *et al.*, 2006). No entanto, deve-se destacar que os Filtros de Bloom operam com base em probabilidades, implicando uma pequena margem de erro associada a essa técnica. Portanto, para assegurar a precisão na seleção dos pares de pacientes, foi conduzido um rigoroso processo de validação em duas etapas (Bonomi *et al.*, 2006).

Na primeira etapa de validação, o banco de dados foi refinado através de aprimoramentos e ajustes para melhorar sua qualidade e eficiência, ainda mais os pares identificados, utilizando variáveis como nome do paciente, nome da mãe, idade e sexo, com o objetivo de reduzir ao máximo possíveis correspondências incorretas. Nesse estágio, identificamos 1500 pares verdadeiros (pacientes verdadeiros idênticos em ambos os bancos de dados) de forma confiável em ambos os bancos de dados.

Na segunda etapa de validação, estabelecemos prioridades entre as variáveis, considerando nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, cidade de residência e os níveis quantificados de vitamina D, zinco e ferro no soro sanguíneo e RX pulmonar (362 pares). Essa análise minuciosa possibilitou confirmar com extrema precisão os pares verdadeiros. Ao final desse processo, contabilizamos 362 pares verdadeiros, dos quais 75 pacientes (pares verdadeiros) foram a óbitos durante o período do estudo, e possuem várias características agrupadas, incluindo nome, idade, sexo, data de nascimento, cidade de residência, além de níveis de vitamina D, zinco e ferro.

5.2.2 Etapa 2: Inteligência Artificial (IA) - Vigiexcelência

5.2.2.1 Desenvolvendo a Vigiexcelência

Neste estudo para desenvolver a Vigiexcelência, as redes neurais artificiais (RNA) foram apresentadas como um exemplo de aprendizagem supervisionada, concentrando-se na previsão de séries temporais epidemiológicas, clínicas e laboratoriais relacionadas à COVID-19. Ao lidar com problemas de aprendizado supervisionado, a organização dos dados foi o primeiro passo a ser realizado, envolvendo a coleta e preparação dos dados para garantir que estivessem formatados corretamente para análise. A padronização dos dados desempenhou um papel fundamental, assegurando escalas comparáveis entre diferentes variáveis.

Após a organização e padronização dos dados, foi realizada a validação cruzada (SILVA *et al.*, 2022), um procedimento essencial para avaliar o desempenho do modelo, que garantiu sua eficácia em diferentes conjuntos de dados. A seleção de atributos, etapa subsequente, demandou uma escolha criteriosa das variáveis mais relevantes para o problema em questão, eliminando aquelas que não contribuíam significativamente.

Com os dados organizados, padronizados e os atributos selecionados, foi realizado a escolha do modelo, considerando a natureza específica do problema. Dependendo das características do problema, foi determinado o uso de modelos de regressão, classificação ou outros. O treinamento do modelo foi a fase em que o algoritmo aprendeu com os dados de treinamento, ajustando seus parâmetros para realizar previsões precisas. Finalmente, após o treinamento, o modelo estava pronto para ser implementado e utilizado na realização de previsões ou na tomada de decisões baseadas nos novos dados de entrada. Essa sequência de etapas foi essencial para abordar problemas de aprendizado supervisionado de maneira eficaz, proporcionando resultados a partir dos dados.

5.2.2.2 Preditores laboratoriais, clínicos e epidemiológicos

A análise resultou em predições a partir destas variáveis:

- Sexo (Masculino vs. Feminino);
- Idade (em anos);
- Sintomas;
- Assintomático;
- Febre;
- Dor de Garganta;
- Dispneia;
- Tosse;
- Coriza;
- Dor de Cabeça;
- Distúrbios gustativos;
- Distúrbios olfativos;
- Data do início dos sintomas;
- Doenças cardíacas crônicas;
- Diabetes;
- Hipertensão;
- Doenças respiratórias crônicas descompensadas;
- Puérpera (até 45 dias do parto);
- Gestante;
- Doenças renais crônicas em estágio avançado (graus 3, 4 e 5);
- Imunossupressão;
- Obesidade;
- HIV;
- Portador de doenças cromossômicas ou estado de fragilidade imunológica;
- RT-PCR (Detectável);
- Recuperado;
- Óbito;
- Confirmado COVID-19;
- Resultados laboratoriais com a quantificação de vitamina D, zinco e ferro;

- RX com alteração de imagem em região pulmonar (sim ou não);
- Tempo de internação em Unidade de terapia intensiva (em dias);
- RX com alterações pulmonar e laboratorial.

5.2.2.3 Softwares Usados

O banco de dados organizado pela pesquisadora foi viabilizado por meio do sistema de gerenciamento Mongo DB. A fase inicial do banco de dados foi hospedada na plataforma *on-line* desenvolvida e, semanalmente, foram realizadas rotinas de *backups* para preservação dos dados. Em relação às demais atividades de programação, foi utilizada a linguagem *Python 3.7.8*. O sistema de previsão foi implementado com o uso de técnicas de *machine learning* pelo *framework* Pandas. As validações e testes estatísticos foram apoiados pelas bibliotecas *Scipy* e *Scikit*. No final, os gráficos foram gerados ao utilizar o *framework Matplotlib*. Para desenvolver a configuração foi usado o sistema operacional *Windows – 10 pro*, com processador intel *Core i5 de 2,6 GHz*, processador Intel de 11ª Geração e memória RAM de 32 GB (DDR3).

5.2.2.4 Predições de Óbitos por COVID-19

O sistema para predição dos óbitos por COVID-19 foi dividido em quatro etapas: elaboração do banco de dados, desenvolvimento de módulo de carga, criação de módulos de previsões e módulo avaliativo. As etapas a seguir foram mostradas por meio das atividades desenvolvidas em cada uma das etapas.

5.2.2.5 Módulo de Previsões

Para realizar previsões em séries temporais relacionadas à COVID-19 no município de Campo Grande, estado do Mato Grosso do Sul, durante o período de 2020 a 2021, optou-se pela aplicação de redes neurais como algoritmo de regressão.

Este método, pertencente ao domínio de aprendizado supervisionado, demanda um entendimento preciso das entradas e saídas do modelo. O propósito primordial das redes neurais é aproximar a função que vincula as informações

presentes no banco de dados. Para uma compreensão visual, o Quadro 1 exemplifica a estrutura dos dados utilizada na previsão de séries temporais.

Quadro 1: Exemplificação de estruturas de dados para previsão de séries temporais no período de 2020 a 2021.

Tempo	Variável 1	Variável 2	Saída Desejada
T1	Demográfica	Clínica	Resposta A
T2	Clínica	Radiológica	Resposta B
Tn	Laboratorial	Demográfica	Resposta n1

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Nesse modelo explanatório (Quadro 1), os dados temporais são organizados em linhas, onde cada linha representa um ponto no tempo. As colunas subsequentes contêm variáveis pertinentes associadas a cada instante temporal, e a coluna final, saída desejada, indica o resultado desejado ou alvo para o modelo de previsão. Essa disposição dos dados foi específico para o treinamento eficaz das redes neurais e para a obtenção de previsões precisas em séries temporais.

A metodologia empregada neste estudo fundamentou-se na aplicação de aprendizado supervisionado para a previsão de séries temporais, utilizando dados históricos para estimar valores futuros (Green, 2018). No contexto do período de 2020 a 2021, optou-se pela utilização de redes neurais artificiais (RNA) devido à sua capacidade em lidar com tarefas complexas de previsão. Para preparar os dados para o treinamento do modelo RNA, adotou-se uma estrutura tabular em que cada linha representa uma observação em um momento específico no tempo. A coluna, por sua vez, contém informações relativas às variáveis determinadas, bem como a saída desejada correspondente. Essa organização dos dados foi projetada para permitir que o modelo aprendesse a relação entre as variáveis e a saída desejada.

Um procedimento crítico durante a preparação dos dados foi a padronização, envolvendo a normalização das variáveis para garantir que todas estivessem na mesma escala (Thuemmler; Bai, 2017). Tal padronização foi um protocolo para evitar qualquer viés durante o treinamento do modelo. A avaliação do desempenho do modelo foi realizada por meio de validação cruzada, técnica que divide o conjunto de

dados em subconjuntos de treinamento e teste, possibilitando uma avaliação robusta em diferentes cenários e evitando problemas de sobreajuste.

Outro aspecto considerado foi a seleção de atributos (Yang; Liu, 2018). Foram escolhidas características importantes para alimentar o modelo, contribuindo para a eficácia da previsão (Yang; Liul, 2018). O modelo foi, então, treinado com os dados preparados e passou por um processo iterativo de aprimoramento para otimizar seu desempenho na previsão das séries temporais, conforme visualizado no Quadro 2.

Sendo assim, foram desenvolvidos com a utilização de diferentes técnicas e treinamento de algoritmos baseado em *machine learning*, sendo classificado em modelos:

- **Modelo A:** *K-means* (Classificação) e *Support Vector Machines*;
- Decision Trees, K-nearest Neighbours e Naive Bayes (Predição);
- **Modelo B:** Sistema de Recomendações (personalização).

Para classificação dos participantes no estudo com evolução ao óbito por déficit de vitamina D, zinco e ferro, foi utilizado um algoritmo de aprendizagem não supervisionada (*k-means*). A partir dos dados clínicos coletados no OpenDataSUS e prefeitura municipal de Campo Grande, filtrados e armazenados no MongoDB, o algoritmo identificou os padrões existentes na amostragem e caracterizou cada pessoa como pertencente e apenas um agrupamento ou *cluster*. Sequenciamente, quatro outros de aprendizagem supervisionada (*Support Vector Machines*, *Decision Trees*, *K-Nearest Neighbours* e *Naive Bayes*) foram treinados para prever os padrões que utilizaram parâmetros indiretos e relacionados aos óbitos, ou seja, dados clínicos, demográficos, exame laboratoriais e imagem. Então, a construção de sistemas recomendados para personalização do aconselhamento na vigilância epidemiológica para tomada de decisão ocorreu com algoritmos de filtragem colaborativa baseada exame laboratoriais e presença de internação em unidade de terapia intensiva com evolução ao óbito. O modelo de análise foi desenhado considerando os objetivos do estudo, características dos dados disponíveis e funcionalidade dos algoritmos.

Logo, foram elaboradas 8 combinações utilizando os atributos previsores número de internação/óbitos, alterações de imagens em RX, quantificação de zinco, vitamina D e ferro, finalmente, sinais de agravamento. O Quadro 2 apresenta a combinação dos atributos previsores para a previsão dos óbitos.

Quadro 2: Combinação dos atributos previsores para a previsão dos óbitos

Combinação	Internações e Óbitos	Alterações em Exames de Imagem	Quantificação de zinco, ferro e vitamina D	Sinais de Agravamento
1	Sim	Sim	Sim	Sim
2	Sim	Sim	Não	Não
3	Sim	Não	Sim	Não
4	Sim	Não	Não	Sim
5	Sim	Sim	Sim	Não
6	Sim	Sim	Não	Sim
7	Sim	Não	Sim	Sim
8	Sim	Não	Não	Não

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

Os processamentos de internações e óbitos descritos no quadro 2 foram realizados em momentos distintos.

Para cada combinação elegível, foram treinados e testados modelos conforme os cenários (Tempo) proposto e as combinações dos atributos previsores. O objetivo desta fase foi definir qual foi a melhor configuração para cada paciente. Conforme Chiavegatto (2020), as padronizações técnicas do *machine learning* e *deep learning* são sensíveis à variação de escalas dos dados previsores. Desta forma, com a finalidade de evitar o problema, foi realizado a normalização dos dados com o uso do método *StandardScaler* sequenciado na biblioteca *Sklearn*. Para obter o retorno os dados foram normalizados entre o intervalo de 0 a 1. Na próxima condição os dados foram transformados em problemas de aprendizado supervisionado. Ainda, ao utilizar o *framework Pandas*, foram adicionadas de 1 a 4 lags (informações anteriores do banco de dados gerado) em cada atributo das combinações. A decisão do número de 4 lags foi escolhido com a finalidade de manter a correta proporção entre dados de treino e testes. O tratamento de *outliers*, quando aplicado, aconteceu com o uso de bibliotecas *Stats* do *Python*. No caso, se acontecesse o valor mensal de óbitos ou internações como um *outlier* na amostragem, toda a sequência do mês foi desconsiderada no conjunto de dados. Na sequência, os dados foram separados em treinamento (70%), seguido pelos conjuntos de validação (20%) e teste (10%) e

treinados utilizando as técnicas RF, SVR, RN, LSTM e ANN. As escolhas da porcentagem estão de acordo como a literatura de Carvajal (2018). Os parâmetros foram definidos após a realização de testes experimentais.

Ao treinar os modelos, para cada paciente e combinação, foram geradas as previsões iniciais, desfeita a normalização e, por fim, foi calculado o RMSE entre o valor predito pelos modelos e o valor real (observado – valores de testes). O resultado individual foi arquivado em texto planilha Excel. Com base na análise RMSE, um *script* em *Python* analisou todos os resultados produzidos e indicou o melhor cenário, a melhor combinação e atributos previsores e a quantidade de lags para cada paciente.

5.2.2.6 Técnicas de Validação Cruzada

A qualidade de um modelo está diretamente relacionada à natureza, qualidade e quantidade dos dados disponíveis para o aprendizado (Han; Guo; Cao; Feng; Li, 2017). Contudo, a complexidade dos cálculos matemáticos realizados e o nível de sobreajuste (*Overfitting*) do modelo eram fatores interligados e cruciais na análise. Era comum observar que, geralmente, à medida que a quantidade e qualidade dos dados aumentavam, era necessária uma complexidade maior no modelo (Concolato; Chen; Li, 2017).

No entanto, ressalta-se que um modelo excessivamente complexo poderia resultar em um alto grau de sobreajuste, prejudicando sua capacidade de generalização para prever valores desconhecidos. Para mitigar esse problema, a técnica de validação cruzada era empregada, visando melhorar a capacidade de generalização dos modelos de aprendizado supervisionado. Essa técnica envolve a divisão dos dados disponíveis em conjuntos distintos, permitindo a avaliação do desempenho do modelo em relação a dados desconhecidos (Concolato *et al.*, 2017).

A validação cruzada foi realizada por meio da divisão dos dados em três conjuntos mutuamente exclusivos: treinamento, validação e teste conforme exposto em estudo anterior por Heumann, Schomaker e Shalabh (2017). No processo, o conjunto de treinamento foi utilizado para ajustar o modelo, enquanto o conjunto de validação foi empregado para otimizar os hiperparâmetros ou constantes pré-definidas, seguindo uma abordagem semelhante à utilizada por Concolato *et al.*

(2017). O conjunto de teste consistiu em dados nunca antes vistos pelo modelo, permitindo uma avaliação imparcial do seu desempenho em situações desconhecidas.

Existem várias metodologias para a validação cruzada, sendo as mais comuns os métodos *holdout*, *leave-one-out* e *k-folds*. O método *holdout* é conhecido por sua simplicidade e envolve a divisão do banco de dados em três conjuntos, com tamanhos arbitrários, mas geralmente mantendo uma proporção maior para o conjunto de treinamento (70%), seguido pelos conjuntos de validação (20%) e teste (10%).

A aplicação da validação cruzada em séries temporais é mais complexa devido à dependência temporal dos dados, onde a ordem cronológica é relevante. Além disso, a escolha arbitrária dos conjuntos de dados não é adequada, uma vez que a ordem dos dados deve ser preservada (Concolato et al., 2017). Portanto, a validação cruzada em séries temporais epidemiológicas exigiu uma abordagem cuidadosa, considerando a natureza específica desses dados.

Neste estudo de previsão de séries temporais, optou-se pelo método *holdout*, levando em conta a dependência temporal dos dados e mantendo a ordem cronológica na formação dos conjuntos de treinamento, validação e teste, com a finalidade de preservar a estrutura temporal dos dados.

5.2.2.7 Análise estatística

A linguagem *Python*, na plataforma *Google Colab*, foi utilizada para a execução da análise exploratória, pré-processamento dos dados e construção dos modelos de análise. As variáveis contínuas foram apresentadas com média e desvio padrão e as variáveis categóricas com frequência e proporção. Para comparação de médias o *Student's t-test* foi utilizado. No caso das variáveis categóricas, comparação entre os grupos foi realizada com o *chi-square test*. O valor de significância considerado foi $p < 0,05$. As análises são apresentadas na seção resultados dos artigos.

5.2.2.8 Minimização de Falsos Positivos e Falsos Negativos

A avaliação de classificadores em contextos de saúde pública é uma ferramenta para determinar a eficácia do modelo (Powers, 2020). No âmbito epidemiológico, especialmente ao lidar com desfechos graves, como o óbito, minimizar Falsos

Positivos e Falsos Negativos é de suma importância. Um Falso Positivo pode resultar em preocupações e procedimentos de saúde desnecessários, enquanto um Falso Negativo pode levar a diagnósticos perdidos e tratamento inadequado (Chiavegatto Filho; Laurenti, 2013).

No estudo em questão, foram utilizados três métricas fundamentais - acurácia, sensibilidade e especificidade - para avaliar a capacidade do modelo em distinguir entre dados de saúde e doença (Baratloo, 2015). Estas métricas são fundamentais para compreender a performance do modelo.

As métricas foram calculadas considerando Verdadeiro Positivo (VP), Falso Positivo (FP), Verdadeiro Negativo (VN) e Falso Negativo (FN) (Baratloo, 2015). O Verdadeiro Positivo representa amostras corretamente identificadas como óbitos devido à deficiência de vitamina D, zinco e ferro, enquanto o Falso Positivo indica amostras erroneamente classificadas como óbitos devido à deficiência quando não houve óbitos.

Neste estudo específico, os valores para as métricas foram os seguintes: Verdadeiro Positivo (VP) - 65, Falso Positivo (FP) - 0, Verdadeiro Negativo (VN) - 10 e Falso Negativo (FN) - 0. A ausência de Falsos Positivos é um sinal de alerta, indicando que o modelo não está gerando alarmes falsos, evitando diagnósticos incorretos e preocupações desnecessárias.

Além disso, a ausência de Falsos Negativos é igualmente importante, garantindo que o modelo não esteja perdendo diagnósticos na amostragem. No contexto epidemiológico, especialmente em desfechos graves, a minimização desses erros é fundamental para assegurar decisões precisas e relevantes para a saúde dos pacientes (Carvajal *et al.*, 2018).

A minimização de Falsos Positivos e Falsos Negativos em desfechos graves, como os óbitos, é de extrema importância no contexto epidemiológico. A redução desses erros é essencial para assegurar a precisão e confiabilidade do modelo, evitando consequências adversas associadas a diagnósticos incorretos (Brajer *et al.*, 2020).

No âmbito epidemiológico, a minimização desses falsos resultados geralmente envolve estratégias específicas durante o desenvolvimento e treinamento do modelo. Abaixo estão algumas abordagens comuns para alcançar essa minimização:

Durante a fase de desenvolvimento do modelo, os algoritmos foram ajustados para otimizar tanto a sensibilidade quanto a especificidade. Sensibilidade refere-se à

capacidade do modelo de identificar corretamente os casos positivos, enquanto a especificidade está relacionada à capacidade de identificar corretamente os casos negativos. Um equilíbrio adequado entre essas métricas é essencial para minimizar Falsos Positivos e Falsos Negativos (Carvajal et al., 2018).

Ajustar os limiares de decisão do modelo pode ser uma estratégia eficaz. Isso envolve modificar os critérios que determinam quando uma observação é classificada como positiva ou negativa. Um limiar mais alto pode reduzir Falsos Positivos, enquanto um limiar mais baixo pode minimizar Falsos Negativos (Green, 2018).

A escolha das variáveis de entrada e a modelagem de características relevantes melhorou a capacidade do modelo de distinguir entre classes, reduzindo a probabilidade de erros.

Técnicas de validação cruzada ajudaram a avaliar o desempenho do modelo em dados não utilizados durante o treinamento. Isso contribui para garantir que o modelo generalize bem para situações desconhecidas, minimizando o risco de Falsos Positivos e Falsos Negativos (Li et al., 2017). Monitorar o desempenho do modelo ao longo do tempo realizou ajustes conforme necessário e é uma prática recomendada (Green, 2018). Isso pode envolver a adaptação do modelo para lidar com mudanças nas características dos dados ou no ambiente epidemiológicos.

Em resumo, a minimização de Falsos Positivos e Falsos Negativos foi uma tarefa contínua e envolveu uma abordagem holística que considerou não apenas os algoritmos, mas também as características específicas do contexto epidemiológico em que o modelo foi aplicado no município de Campo de Grande (Tabela 1).

Tabela 1: Resultado da Classificação de casos de óbito com deficiência de vitamina D, zinco e ferro, no período de 2020 a 2021.

Classificação	Nº. de Classificados como Óbito	Nº. de Classificados como Não-Óbito
Realmente Óbito	65	0
Não Óbito (saudáveis)	10	0

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

A eficácia do modelo não se resumiu apenas às métricas utilizadas, mas também às estratégias adotadas durante o desenvolvimento e treinamento (Powers, 2020). A otimização da sensibilidade e especificidade, ajuste de limiares de decisão, seleção criteriosa de características e validação cruzada são abordagens essenciais para garantir que o modelo generalize bem para situações desconhecidas (Heumann; Schmaker; Shalabh, 2016). A minimização contínua de Falsos Positivos e Falsos Negativos é uma prática indispensável, considerando a dinâmica do ambiente epidemiológico e a evolução dos dados ao longo do tempo (Batista; Dias; Filho, 2023).

5.3 DESENVOLVIMENTO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL EM DUAS ETAPAS

Com o propósito de atender aos objetivos específicos estabelecidos para a criação da IA, a pesquisa foi conduzida em duas etapas: Etapa 01 - Desenvolvimento do algoritmo protótipo de aplicação com base no referencial metodológico do *Design Thinking*. Etapa 02 - Teste e avaliação do algoritmo protótipo por especialistas em vigilância epidemiológica.

5.3.1 Design Thinking para Desenvolvimento da IA

Esta pesquisa adotou o método do *Design Thinking*, uma abordagem que colocou o ser humano e a sociedade no centro de suas preocupações (Brown, 2009). Reconhecido por sua capacidade inovadora na criação de produtos e soluções para desafios globais, como questões de saúde, pobreza e educação, o *Design Thinking* buscou integrar o que era desejável do ponto de vista humano e tecnológico com o que era economicamente viável (Macedo; Miguel; Caxarotto Filho, 2015).

O âmbito do *Design Thinking* não se restringiu apenas à criação de produtos de entretenimento, abrangendo uma variedade de processos, serviços, interações, formas de comunicação, colaboração e meios (Macedo; Miguel; Casarotto Filho, 2015). Como destacado por Brown (2009), era uma metodologia que visava desenvolver soluções que atendessem às necessidades das pessoas, considerando aspectos tecnológicos e econômicos.

A colaboração, a experimentação e o otimismo no pensamento orientaram as ações do *Design Thinking*. A experimentação buscou novos caminhos e experiências por meio da construção nas relações com a formação de ideias inovadoras. Já a empatia desenvolveu a sensibilidade de se colocar no lugar do outro para entender seus sentimentos. No *Design Thinking*, as metas foram claramente definidas no início do processo de construção do progresso e no final da avaliação, com prazos estabelecidos para orientar os limites construtivos (Brown, 2009).

Para a construção da inteligência artificial Vigiexcelência, embora não tenha existido uma forma linear de sistematizar o projeto, foi possível desenvolver etapas previamente definidas, especialmente em três momentos: inspiração, idealização e implementação (Figura 1). A inspiração foi construída para o ser humano pelos princípios do SUS, enquanto a ideação buscou a geração de novas tecnologias e ideias por meio da implementação, que visava projetar soluções inovadoras e de baixo custo (Brown, 2009).

Figura 1: Design Thinking: Aplicado na construção de uma IA.



Fonte: SEBRAE, 2023. Disponível em: <https://sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/artigos/entenda-o-design-thinking,369d9cb730905410VgnVCM1000003b74010aRCRD>.

5.3.2 Prototipagem

O desenvolvimento da IA (Vigiexcelência) nesta pesquisa originou-se da vivência da pesquisadora como voluntária na FIOTEC-FIOCRUZ, no projeto Vigilância alerta e resposta do Sistema Único de Saúde na rede VigiAr-SUS para o enfrentamento da COVID-19 no período de 2020 a 2022. A inspiração para essa iniciativa surgiu da observação de soluções destinadas a minimizar óbitos e gastos no sistema público de saúde, utilizado no município de Campo Grande pertencente ao estado do Mato Grosso do Sul. A oportunidade para desenvolver essa ideia surgiu entre os anos de 2020 e 2021, durante a detecção e monitoração da pandemia global.

Seguindo a metodologia do *Design Thinking*, as etapas de inspiração, ideação e implementação ocorreram mutuamente no desenvolvimento da IA. O projeto teve

início como um protótipo no *Colab* e evoluiu a partir da ideia inicial, apresentada aos professores das disciplinas Ciências de Dados aplicado à Saúde e Métodos Quantitativos ofertadas pela FIOCRUZ no estado do Rio de Janeiro e São Paulo. Durante a etapa de inspiração, a pesquisadora se baseou em sua vivência e nas demandas observadas no contexto de enfrentamento à COVID-19.

A apresentação do protótipo, realizada por meio de *brainstorming*, buscou contribuições funcionais e viáveis para a tecnologia aplicada à saúde no sistema público brasileiro. Na etapa de ideação, foram exploradas diversas possibilidades e soluções, considerando os desafios identificados na vigilância epidemiológica brasileira na cidade de Campo Grande. A interação com os professores e a troca de ideias foram essenciais para moldar e aprimorar a proposta inicial.

Após a conclusão e imersão na construção da IA, e considerando as principais dificuldades identificadas no diagnóstico, prognóstico e tomada de decisão, foram desenvolvidas versões posteriores do protótipo. A falta de financiamento levou à busca por parcerias para viabilizar as etapas seguintes. A colaboração com um membro do grupo com formação em Ciências da Computação foi fundamental para o desenvolvimento técnico.

O Colab foi a ferramenta escolhida para a construção da IA. Essa plataforma de computação em nuvem, fornecida pela Google, possibilitou a combinação de código em *Python* e elementos de texto formatado, resultando em um *Notebook* interativo. Durante a etapa de implementação, os algoritmos foram desenvolvidos e refinados, incorporando o conhecimento adquirido nas fases anteriores.

A segunda versão do protótipo foi apresentada durante o processo de aceleração Inova-Labs – SVS/FIOCRUZ do Ministério da Saúde, recebendo *feedback* de profissionais práticos como apoiadores técnicos e epidemiologistas. A avaliação do protótipo ocorreu durante o processo de aceleração, permitindo a interação da banca do BIOMINAS BRASIL – Labs – SVS/FIOCRUZ. Após considerações e sugestões, o protótipo foi aprimorado e submetido à avaliação da rede VIGIAR-SUS. Esse processo contínuo em desenvolvimento, incorporando a retroalimentação dos profissionais e resultou na versão final da IA, pronta para contribuir efetivamente na vigilância epidemiológica do município.

5.4 MÉTODO AVALIATIVO DA VIGIEXCELÊNCIA

O processo avaliativo em 2022 adotou um modelo fundamentado em princípios construtivistas, que concebe a ontologia como relativista, considerando as realidades como construções mentais intangíveis. Estas, por sua vez, são influenciadas por processos sociais e experimentais, ancoradas em contextos locais e específicos, altamente dependentes dos indivíduos e grupos que as concebem, refletindo a ausência de uma verdade objetiva absoluta, mas sim níveis variados de informação e sofisticação nas construções (Brown, 2009).

Na fase inicial da avaliação, a abordagem construtivista permeou a formulação das hipóteses de avaliação da IA no projeto BIOMINAS – SVS – FIOCRUZ em 2022. Neste contexto, as hipóteses foram compreendidas não como suposições objetivas, mas sim como construções interativas entre pesquisador e objeto de estudo, refletindo a natureza relativa das realidades.

A coleta de dados na segunda etapa do projeto também incorporou os princípios construtivistas (Palma Neto, 2004). Nesse sentido, os dados foram entendidos não como simples observações objetivas, mas como construções conjuntas entre pesquisador e objeto de estudo (Macedo; Miguel; Casarotto Filho, 2015). A interpretação desses dados considerou a natureza relativa das realidades em questão, empregando técnicas hermenêuticas para analisar construções de dados e reconhecendo a interação dialética entre diferentes perspectivas (Macedo; Miguel; Casarotto Filho, 2015).

Os resultados da avaliação realizada em 2022 foram interpretados à luz dos fundamentos teóricos construtivistas, compreendendo que não representam verdades absolutas, mas sim construções de consenso refletindo níveis variados de informação e sofisticação. Esses resultados foram discutidos considerando a natureza relativa das realidades (Teixeira *et al.*, 2018), sublinhando a importância da interação entre pesquisador e objeto de estudo na construção dessas conclusões.

Em síntese, a abordagem construtivista guiou todo o processo de avaliação da IA no contexto do projeto BIOMINAS – SVS – FIOCRUZ em 2022, proporcionando uma compreensão mais profunda das realidades, reconhecendo sua natureza relativa e dependente do contexto. Esta compreensão mais sofisticada das construções mentais informou as decisões e conclusões da avaliação, conforme o Quadro 3, enfatizando a importância da interação e diálogo na pesquisa científica.

Quadro 3: Comparação de indicadores de desempenho entre modelos de IA (Vigiexcelência – Modelo A e Vigiexcelência – Modelo B).

Indicadores de Avaliação	Modelo A	Modelo B	Discussão
Taxa de Precisão	Alto	Moderado	O Modelo A demonstrou uma taxa de precisão alta, indicando construção sólida da IA. Enquanto isso, o Modelo B teve uma precisão moderada, sugerindo uma construção razoável.
Sensibilidade	Moderado	Alto	O Modelo A apresentou uma sensibilidade moderada, indicando um desempenho razoável na detecção de casos positivos. Em contraste, o Modelo B teve uma sensibilidade alta, sugerindo um melhor desempenho nessa métrica.
Especificidade	Alto	Moderado	O Modelo A mostrou alta especificidade, o que significa que foi eficaz na identificação de casos verdadeiramente negativos. No entanto, o Modelo B teve uma especificidade moderada e ocorreu a identificação de casos negativos.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2023.

No Quadro 3, ambos os modelos de IA mostraram eficácia, com o modelo B apresentando uma melhoria em relação ao modelo A. O modelo A se destaca por sua alta especificidade, enquanto o modelo B sobressai com uma sensibilidade mais elevada. Cada modelo pode ser mais apropriado para contextos específicos de vigilância, dependendo das necessidades de detecção (Quadro 5).

5.4.1 Vigiexcelência em Uso

A Vigiexcelência incorporou redes neurais artificiais em seu núcleo, tornando-se uma poderosa aliada no processamento e mineração de dados para estudos retroativos e prospectivos.

A arquitetura da Vigiexcelência se baseou em perceptrons com neurônios artificiais interconectados, capazes de processar dados de entrada e gerar saídas em problemas de classificação, regressão e previsão. Essa estrutura evoluiu para redes neurais profundas, conhecidas como *Deep Learning*, quando incorpora mais camadas de neurônios interconectados, resultando em uma capacidade aprimorada de processamento conforme estudos de Heaton (2017).

A complexidade da Vigiexcelência se manifestou na sua adaptabilidade para resolver problemas em vigilância em saúde e em outras áreas computacionais para saúde. Além das redes neurais convencionais, foi desenvolvida uma rede neural

artificial recorrente para mineração de dados correlacionados ao longo do tempo, permitindo previsões mais precisas semelhante ao desenvolvido por Braga; Ludermir e Carvalho (2000). O aprendizado profundo da Vigiexcelência ocorreu por meio de fases supervisionadas ou não, utilizando *feedforward* e *backpropagation*. Essa abordagem resultou em redes neurais densas ou profundas, caracterizadas por múltiplas camadas de neurônios interconectados, capacitando a rede a identificar padrões complexos e oferecer soluções para problemas epidemiológicos uma análise já utilizada no estudo de Joshi (2020) com outros tipos de amostras.

A linguagem específica desenvolvida para a vigilância epidemiológica, especialmente focada na COVID-19, foi projetada para processar e analisar extensos conjuntos de dados (Duh *et al.*, 1998). A aplicação prática dessa linguagem envolveu a utilização de um modelo de rede neural artificial, treinado para identificar padrões, correlações e *clusters* de casos, fornecendo *insights* valiosos para a tomada de decisões e planejamento em saúde pública (Esteva *et al.*, 2017). A Vigiexcelência destacou-se na identificação de grupos de risco, análise da eficácia de medidas de controle, previsão de demanda por recursos de saúde e propagação futura do vírus. Sua contribuição para a vigilância epidemiológica na COVID-19 transcendeu a mera análise de dados, oferecendo uma abordagem eficaz para enfrentar desafios complexos de saúde.

Ressalta-se que o desenvolvimento contínuo e aprimoramento da Vigiexcelência demandou esforços colaborativos entre cientistas de dados, epidemiologistas e profissionais de saúde. A transparência, ética no uso dos dados e atualizações regulares são cruciais para otimizar o potencial das redes neurais e linguagens especializadas, promovendo respostas mais eficientes e fundamentadas na luta contra pandemias e desafios futuros de saúde (Almeida *et al.*, 2020).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para atender aos objetivos desta tese, quatro artigos científicos distintos foram elaborados. Esses estudos científicos contribuem para o avanço do conhecimento na área, resultados sobre a interação entre os nutrientes e a resposta epidemiológica, bem como a aplicação eficaz de algoritmos de aprendizado de máquina na avaliação de riscos e prognósticos em pacientes com COVID-19. Neste capítulo, os artigos estão apresentados conforme publicado ou submetido.

Artigo 1 – “Vitamin D Deficit Increases the Risk of Death from COVID-19 in Brazil” - (DOI:[10.9734/jammr/2023/v35i95012](https://doi.org/10.9734/jammr/2023/v35i95012)) – publicado no periódico *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*.

Este artigo concentrou-se na realização de uma análise descritiva da correlação entre os níveis de Vitamina D com a descrição epidemiológica e imunológica da Vitamina D nos pacientes que evoluíram ao óbito na COVID-19.

Artigo 2 – “Inteligência artificial: Vigiexcelência, uma estratégia desenvolvida durante a pandemia de Covid-19”.

O artigo foi submetido ao periódico Revista Contexto & Saúde (ISSN: 2176 – 7114) (ANEXO E).

O segundo artigo descreve como foi construída e aplicada a linguagem machine learning para construir a inteligência artificial na análise de dados do estudo, com a capacidade de gerir a tomada de decisão com equidade no SUS.

Artigo 3 – “Using AI to predict Covid-19 mortality based on deficiencies in Vitamin D, Zinc an Anemia: A data analysis study”.

O artigo foi submetido no periódico ABCS Health Sciences (ISSN: 2318 – 4965) (ANEXO D).

No terceiro artigo, concentramos nossos esforços no desenvolvimento de algoritmos de aprendizado de máquina com a capacidade de prognosticar a probabilidade de mortalidade em pacientes com COVID-19 que exibem deficiência de Vitamina D, zinco e anemia. Isso nos permitiu investigar a possível associação dessas deficiências com um maior risco de complicações e mortalidade em indivíduo infectados pelo vírus.

Artigo 4 – “Análise de deficiências nutricionais de Zinco, Vitamina D e Ferro em pacientes com COVID-19 com evolução ao óbito no Mato Grosso do Sul: um estudo de caso-controle”.

O artigo foi submetido na revista Evidência: Biociências, Saúde e Inovação (ISSN: 1519-5287; e-ISSN: 2236-6059) (ANEXO F).

O quarto artigo aplica a capacidade de identificar os pacientes que apresentaram um elevado risco de óbitos por déficit de Vitamina D, Zinco e ferro, por meio de um estudo de campo epidemiológico.

6.1 ARTIGO 1 - "VITAMINA D, DEFICIENCY INCREASES THE RISK OF DEATH FROM COVID-19 IN BRAZIL"



Journal of Advances in Medicine and Medical Research

Volume 35, Issue 9, Page 67-82, 2023; Article no.JAMMR.97299

ISSN: 2456-8899

(Past name: British Journal of Medicine and Medical Research, Past ISSN: 2231-0614,
NLM ID: 101570965)

Vitamin D Deficit Increases the Risk of Death from COVID-19 in Brazil

Eliza Miranda Ramos ^{a,b*}, Daniel Ferreira de Lima Neto ^c,
Emerson Luiz Lima Araújo ^c,
James Venturini ^d, Gilberto Gonçalves Facco ^e,
Hugo Miguel Ramos Vieira ^d,
Grazielle Franco Ferro da Costa Rodrigues ^b,
Vitor Hugo dos Santos Duarte ^f
and Alexandra Maria Almeida Carvalho ^a

^a Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

^b Foundation for Scientific and Technological Development in Health, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

^c Ministry of Health (MS), Secretary of Health Surveillance (SVS), Department of Strategic Coordination of Health Surveillance (DAEVS), General Coordination of Public Health Laboratories (GGLAB), Brasilia-DF, Brazil.

^d Federal University of Mato Grosso do Sul, Postgraduate Program in Infectious and Parasitic Diseases (PPGDIP/UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

^e Graduate Program in Environments and Regional Development, Anhanguera University, UNIDERP, Mato Grosso do Sul, Brazil.

^f Federal University of Mato Grosso do Sul, Graduate in Computer Engineering (FACOM), Campo Grande, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors EMR, DFdLN, ELLA, JV, and GGF gave the study concept and designed the manuscript. Authors EMR and HMRV did patient enrollment and collected the data. Authors EMR, DFdLN, and VHDSD did data interpretation and data statistics of the manuscript. Authors EMR, ELLA, and AMAC drafted the manuscript. Author AMAC supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/JAMMR/2023/v35i95012

Open Peer Review History:

This journal follows the Advanced Open Peer Review policy. Identity of the Reviewers, Editor(s) and additional Reviewers, peer review comments, different versions of the manuscript, comments of the editors, etc are available here: <https://www.sdiarticle5.com/review-history/97299>

*Corresponding author: E-mail: elizamirandaramos@gmail.com, eliza.amos@ufms.br;

Original Research Article

Received: 02/01/2023

Accepted: 06/03/2023

Published: 07/04/2023

ABSTRACT

Introduction: The disease caused by the new Coronavirus (SARS-CoV-2) was called COVID-19 and has currently been a public and emergency health concern in Brazil and other countries.

Aim: This article aims to describe the statistical associations of a group of patients who progressed to death with COVID-19 and who had a low level of Vitamin D in the blood.

Methods: This is an observational, case-control and clinical study involving 103 patients with COVID-19 and with severe symptoms that progressed to death.

Results: A total of 92 patients (89.3%) infected with COVID-19 died and had serum vitamin D levels significantly lower than 30 ng/ml. However, a total of 80 (77.6%) patients had a Vitamin D level of less than 20 ng/ml. Compared with the control group, all-cell levels of inflammatory markers were significantly higher in blood serum when level with Vitamin D from COVID-19 patients in the treatment group ($n \leq 30$ ng/ml).

Conclusion: This study showed that patients with serum Vitamin D deficiency are more susceptible to the worsening of COVID-19 and it is generally associated with the release of cytokines as cellular markers mainly in the increase in pro-inflammatory cytokines.

Keywords: SARS-CoV-2; inflammatory; vitamin D; COVID-19; cytokines.

1. INTRODUCTION

Coronavirus (SARS-CoV-2) is a virus of the genus Beta coronavirus [1], subgenus Sarbecovirus and the family Coronaviridae that causes the disease known as COVID-19 [2]. In Brazil, this disease has a lethality rate of around 10% in infected patients [2,3]. Although this disease in Brazil is a public and emergency health problem [4], specific vaccines that are able to control the spread with reduced risk of worsening symptoms have already been made available in the last months of 2022 [2,5]. Clinical symptoms of COVID-19 have been reported as mild upper respiratory symptoms for non-life-threatening pneumonia or severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome (ARDS) [6,5]. In addition, patients who developed ARDS showed a worsening in a short period, being hospitalized in Intensive Care Unit beds and progressing to death [47].

Studies carried out during the pandemic period on Vitamin D have shown that Vitamin D has essential regulatory functions in the metabolism and nutrition of the human body [8,9], being considered important to keep the immune system active and thus prevent and overcome the development of infectious processes in the body [6,9]. Therefore, the

Vitamin D deficit increases the individual's susceptibility to infection mainly by viruses such as COVID-19 [10,11] and develops severe signs and symptoms with evolution to death [2,12]. In fact, Brazilian patients who evolved with severe or critical signs and symptoms of COVID-19 had metabolic malnutrition [13-15].

A statistical study carried out by Northwestern University involving countries such as Italy [16,17], Iran, South Korea, Spain, Switzerland, the United Kingdom and the United States showed that there is a strong correlation between vitamin D deficiency and increased mortality rates [18,17]. In fact, vitamin D has many relevant roles in health maintenance [19], for example, Vitamin D performs metabolic actions through Vitamin D receptor (VDR) enzymes that are found in practically all cells of the innate and adaptive immune system [20,21]. Therefore, these cells act specifically in the potential anti-inflammatory and immunomodulatory properties with activities that help decrease SARS-CoV-2-induced lung injury [21]. Cells that undergo the immunomodulatory actions of Vitamin D are able to produce in locus the expression of CYP227B1 [21,22] and directly conduct the cycle through a regulatory method by a network of information immunoregulated by 1,25(OH)₂D₃ [23,24] instead of allow homeostatic entry of calcium.

Thus, this process reduces the severe impacts on the functional integrity of the immune system such as influencing the production of cytokines, since Vitamin D increases the cell's innate immunity by inducing antimicrobial peptides such as human cathelicidin LL-37 through the 1,25(OH)₂D₃ [20,25] and beta-defensins, therefore, these cathelicidins develop direct antimicrobial activities against a spectrum of etiologic agents such as the COVID-19 virus [26,4].

Based on the results of the research carried out by Vanegas-Cedillo et al (2022) in which they reported that the levels of Vitamin D are significantly lower when compared in fatal and non-fatal cases by COVID-19, our study aimed to describe Brazilian patients who died from COVID-19 and had low levels of vitamin D in their blood with significant changes in inflammatory markers.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study Design and Patient Enrolment

This research was carried out between May 1, 2021 and December 31, 2021 at the Federal University of Mato Grosso do Sul at the Laboratory of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health of the Faculty of Medicine. The present study included 103 patients who were treated in the primary health care (PHC) of the Brazilian Unified Health System (SUS).

This is an observational, descriptive study which considered a group of 103 patients with COVID-19 and with severe symptoms that progressed to death. The classification of cases considered severe (Treatment Group) was performed according to the presence of the following criteria: Vitamin D deficiency, patients with Vitamin D level ≤ 30 ng/ml in the blood, with respiratory distress, with tachypnea ≥ 30 rpm were considered with oxygen saturation level $\leq 95\%$ and with evidence of bilateral diffuse pneumonia on chest radiography or computed tomography (TC).

The health care units in Brazil that participated in this study performed the blood collections. However, the analysis of chain reaction tests (RT-PCR) were performed by laboratories accredited to the Brazilian Ministry of Health.

2.2 Measurement of Vitamin D

The determination of the value of Vitamin D (1,25(OH)₂D₃) was performed considering a marker of the status of Vitamin D (1,25(OH)₂D₃) and using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS). In addition, the blood dosage [4,27] of Vitamin D was standardized according to the guidelines of Nature Reviews Endocrinology (2017), and the serum level of Vitamin D ≤ 30 ng/ml was considered as vitamin D deficiency [28,29].

2.3 Measurement of Cytokines

The quantification of blood levels of cytokines was performed by enzyme immunoassay involving patients in treatment and control group (total 103 patients). The measurement was performed by enzyme immunoassays (ELISA - (Elabscience Biotechnology Co Ltd)).

2.4 Statistical Analysis

To perform the general statistics in this study, the "Chi-square test" was used to perform the statistical analysis. Univariate regression analysis was used to assess the level of Vitamin D (1,25(OH)₂D₃) and clinical responses to COVID-19 infection compared to responses mediated by specific immune defense cells. Statistical results with a p value less than 0.05 from the univariate analysis were dependent in the multivariate regression model. Multivariate analysis was adjusted considering gender profile, signs and symptoms, vitamin D deficit ≤ 30 ng/ml in blood serum, respiratory distress, tachypnea ≥ 30 rpm, oxygen saturation level $\leq 95\%$, and evidence of pneumonia bilateral diffuse in chest radiography or computed tomography (TC) and length of stay ≥ 15 days in an intensive care unit bed. The statistical significance in this study for the p value was $p \leq 0.05$. All statistical analysis was performed using R Studio (Version 4.1.0).

3. RESULTS AND DISCUSSION

The epidemiological clinical data associated with the Vitamin D levels of the patients in each group are presented in Table 1 and Table 2.

According to Table 1, the highest death rate from COVID-19 was identified in patients who had serum vitamin D levels less than 30 ng/ml, where totaled 92 patients (89.3%). However, 89.3% of the patients who died, 80 patients (77.6%) had a Vitamin D level below 20 ng/ml (Table 2). In fact, Table 1, shows the prevalence of females in the sample studied with significant differences for

Vitamin D deficit ($p=0.05$). In this case, Vitamin D deficiency is associated with length of stay in intensive care beds for more than 15 days.

The serum vitamin D range from 10 ng/ml to 30 ng/ml was adopted as a severe vitamin D deficiency. According to this study, 92 patients were severely vitamin D deficient and evolved with a higher percentage of signs of aggravation to death (Tables 1-3). However, only two patients had a mean level of Vitamin D above 50 ng/ml with the presence of mild signs of worsening (Table 1.). In Table 2. the percentage mortality rate in the Treatment Group ($n \leq 30$ ng/ml in the blood serum of Vitamin D) was 23.5% (92 deaths) while in the Control Group ($n \geq 30$ ng/ml in the blood serum of Vitamin D) was 4.75% (11 deaths).

As shown in Table 3. the average length of stay of patients in the intensive care bed was 16 days, in which there was an increase in the production of IL-10 (76.6% increase in cell production in patients hospitalized with level of vitamin D less

than 30 ng/ml). However, in the mean interval of 24 days of admission to intensive care beds, patients with a mean level of 20-30 ng/ml (9 patients) developed a significant increase in IL-10 (9%). In this case, the difference in length of hospital stay was statistically significant ($p=0.001$) in relation to the increase in IL-10 production. In Table 3. it was shown that patients with an average blood level of Vitamin D (20-30 ng/ml) remained in an intensive care bed for an average of 24 days and showed an increase in the production of inflammatory cells such as IL-10. Moreover, patients with a Vitamin D level greater than 50 ng/dl were hospitalized for an average of 35 days; however, they had only an increase in the production of IL-04 inflammatory marker cells and they did not die from COVID-19, they died related to pre-existing diseases such as cardiac alterations. In Table 3, there was an increase in the production of inflammatory cells IL-8 in the range specifically in the blood level of Vitamin D (30-50 ng/ml) and these patients had an average period of hospitalization in an intensive care bed equivalent to 16 days.

Table 1. Data of (1,25(OH)2D3) levels associated with death and clinical profile by COVID-19

Patient Characteristics of Study Population	$n \leq 30$ ng/ml in blood serum (treatment)	$n \geq 30$ ng/ml in blood serum (control)	p – value
Women	69	9	0,05
Men	23	2	0,05
O2 saturation < 95%.	63	40	0,001
Respiratory Discomfort.	92	11	0,001
Tachypnea ≥ 30 beats/min.	83	20	0,001
Length of stay ≥ 15 days in ICU beds.	92	11	0,001
Evidence of bilateral diffuse pneumonia.	76	27	0,001

Source: Performed by the authors, P-value – obtained from statistical method

Table 2. Mortality frequency according to the level of vitamin D in patients with COVID-19

Levels of (1,25 (OH)2D3)	n (103 patients)	f (%)
10- 20 ng/ml	80	77,66
21-30 ng/ml	12	11,65
31-50 ng/ml	9	8,73
> 50 ng/ml	2	1,94

Source: Performed by the authors

Table 3. Hospitalization period, serum vitamin D level and inflammatory cell type

Levels of (1,25 (OH)2D3)	Interval of hospitalization time (days)	Cell types with the highest percentage	Total patients vaccinated with COVID-19	Total patients
10- 20 ng/ml	4	IL-10	21	87
20-30 ng/ml	24	IL-10	3	9
30-50 ng/ml	16	IL-8	2	5
> 50 ng/ml	35	IL-4	1	2

Source: Performed by the authors

Table 4. Analysis of vitamin D dosage and cell marker types in patients with COVID-19 for $n \leq 30$ ng/ml in blood serum

Types of inflammatory cell markers	$n \leq 30$ ng/ml in the blood serum (treatment)	$n \geq 30$ ng/ml in blood serum (control)	OR	95% confidence interval (CI)
Auxiliary T lymphocytes CD4+ (%)	57	30	0,66	[0.55 - 0.75]
CD3 %	75	16	0,82	[0.73 - 0.90]
CD4 T lymphocytes (CD3 + CD4 +)	58	23	0,72	[0.60 - 0.81]
CD8 T lymphocytes (CD3 + CD8 +)	64	20	0,76	[0.66 - 0.85]
Cytotoxic T lymphocyte (CD8 +)	47	16	0,75	[0.62 - 0.85]
Interleukin 10 (IL-10) (pg/mL)	75	16	0,82	[0.73 - 0.90]
Interleukin 4 (IL-4) (pg/mL)	79	12	0,87	[0.78 - 0.93]
Interleukin 8 (IL-8) (pg/mL)	69	17	0,80	[0.70 - 0.88]
Natural Killer cells (CD56 + CD16)	68	16	0,81	[0.71 - 0.89]
Neutrophils	69	17	0,80	[0.70 - 0.88]
Total Leukocytes	67	20	0,77	[0.67 - 0.85]

Source: Performed by the authors

Vitamin D deficiency was significantly associated with increased production of Inflammatory Cell Markers as shown in Table 4. Compared with the control group, the levels of all inflammatory marker cells were significantly higher in the group $n \leq 30$ ng/ml in the blood serum of Vitamin D from patients with COVID-19 (Table 4). According to the blood dosage of Vitamin D, a total of 103 patients with COVID-19 were distributed in groups $n \leq 30$ ng/ml in blood serum (Treatment) and $n \geq 30$ ng/ml in blood serum (Control), concentrations of inflammatory marker cells (auxiliary T lymphocytes CD4+ (0.66[0.55 - 0.75]), total leukocytes (0.77, [0.67 - 0.85]), CD4 T lymphocytes (0.72, [0.60 - 0.81]) and cytotoxic CD8+ T lymphocytes (0.75, [0.62 - 0.85]), natural killers (0.81, [0.71 - 0.89]), CD8 T lymphocytes (0.76, [0.66 - 0.85]), CD3% (0.82, [0.73 - 0.90]) and interleukin 10 [0.82, [0.73 - 0.90]), interleukin 4 (0.87, [0.78 - 0.93]), neutrophils (0.80, [0.70 - 0.88]) and interleukin - 8 (0.80, [0.70 - 0.88])), all of them were represented in Graph 1, Graph 2 and Graph 3 respectively and according to Table 4. As analyzed in Graph 1, when the group of patients with COVID-19 with $n \leq 30$ ng/ml in blood serum was compared with the control group, in auxiliary T lymphocytes CD4+ there was an increase followed by CD4+, T lymphocytes and Total leukocytes respectively (Table 4, and Graph 1).

According to Table 4, we can say that in this study there is a negative correlation (p value = 0.001) of the deficit of Vitamin D in blood, and the production of pre-inflammatory and post-inflammatory cell markers that were visualized in Graph 1, Graph 2 and Graph 3. According the results of this study, a profile of inflammatory marker cells was established that included

individual levels of serum cytokines with proportions of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines and then a profile of serum cytokines as a function of serum Vitamin D was dropped (Graph 1, Graph 2 and Graph 3). Thus, according to the use of univariate analyzes included through multivariate and retroactive regression models of the Stepwise type, it was possible to predict the Vitamin D status of patients with values lower than 30 ng/ml in relation to length of stay, O2 saturation < 95 %, tachypnea ≥ 30 beats/min and evidence of bilateral diffuse pneumonia (Table 1., Graph 1, Graph 2 and Graph 3 and Fig. 2.).

In Graph 1, patients with Vitamin D deficit in the range 10 – 30 ng/ml had an increase in the production of inflammatory cells (Auxiliary T lymphocytes CD4+ of (30.0% – 51.1%)) however, in the range of 21 – 30 ng/ml of Vitamin D in CD4 T lymphocytes (CD3+, CD4+) cells, a change in (51.2 % – 52.2%). 15 patients with Vitamin D Deficiency in the range 21 – 30 ng/ml had a significant decrease in the production of inflammatory cells such as Leukocytes (9.801 – 10.801 cells/ μ L).

In Graph 2, patients with Vitamin D deficit in the range of 10 – 30 ng/ml had higher production of interleukin-10 with an equivalent increase in interleukin-10 with a total of 72.8% (5.2 – 8.1 pg/mL) in patients in the Treatment Group and this result was highly significant, as it presented a $p < 0.001$. In this study, it was observed that in the range of 21 – 30 ng/ml, a decrease in the production of inflammatory marker cells begins to occur after 15 days of hospitalization in intensive care. In Graph 3 was described of the level of Vitamin D (1,25(OH)2D3) compared to the level

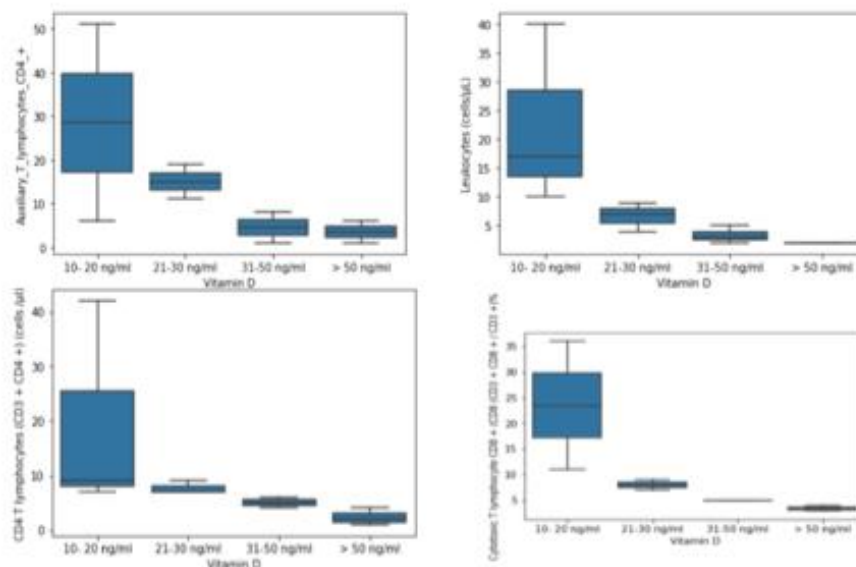
of production of inflammatory marker cells of patients with COVID-19 (Interleukin-04, Neutrophils, Interleukin-8) of COVID-19.

In Graph 3, patients with Vitamin D deficiency produced interleukin-8 mainly patients with COVID-19 and Vitamin D deficiency in the range of 10 - 30 ng/ml and had a 52.8% increase in production of interleukin - 8 (32 - 85 pg/mL) and this result was significant ($p < 0.001$).

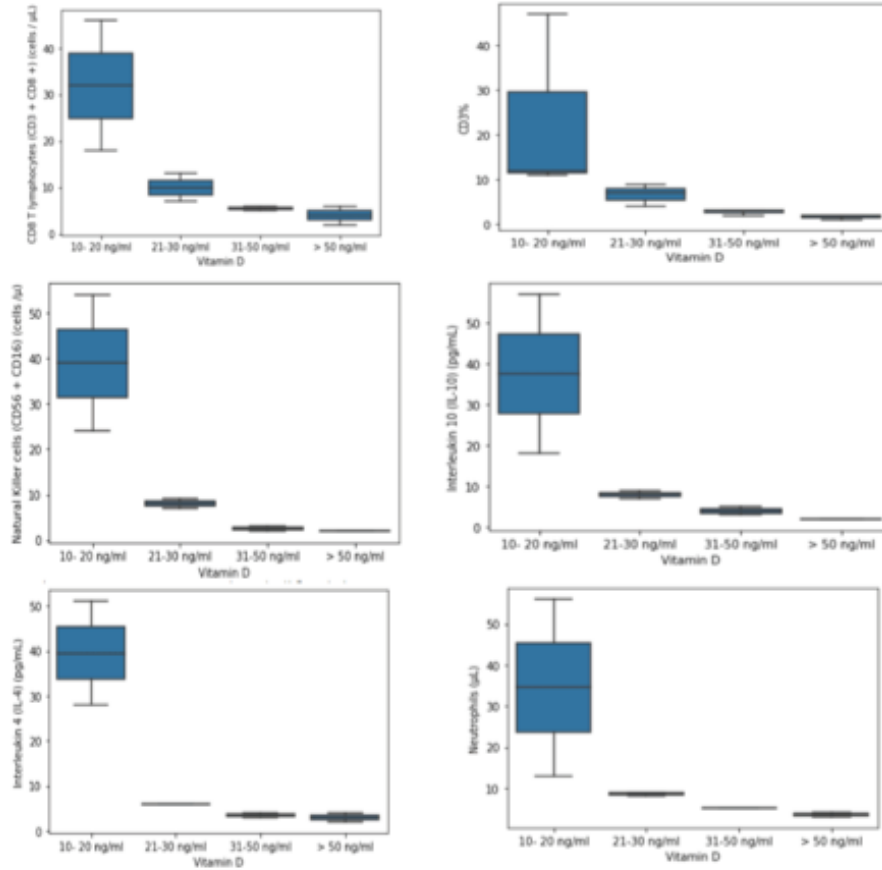
Graph 1, Graph 2, Graph 3 and Fig. 2 proved that the worsening of signs and symptoms in COVID-19 occurred due to a progressive decrease in Vitamin D levels (10 - 30 ng/ml), that is, the increase in the production of pre-inflammatory and pro-inflammatory marker cells inflammatory reactions in COVID-19 was stimulated in the patients analyzed in the Treatment Group due to the progressive deficit of Vitamin D (10 - 30 ng/ml), the patients got worse with the signs and symptoms and progressed to death (Fig. 2). For example, the increase in the production of Interleukin-8 and neutrophils occurred in 66.9% of the patients analyzed in the Treatment Group and presented a $p < 0.001$ considered significant and the natural Killers cells showed an increase in production in 66% of the patients verified in the Treatment Group (Graph 2).

From Graph 4 and Fig. 2, it is observed that there is a significant decrease in the concentration of doses of Vitamin D (10 - 20 ng/ml) in the serum of patients included in the treatment group and with tail infection by COVID-19. In fact, these results showed a strong (two-tailed) correlation between the concentration of Vitamin D and the severity of the COVID-19 infection (Table 1) ($p < 0.05$). On the other hand, the statistical correlation between D-Dimer in the groups with ranges lower than 30 ng/ml of Vitamin D in serum ($p < 0.05$) was significantly higher compared to groups with a lower dose of Vitamin D in serum at 30 ng/ml of Vitamin D when compared to the group with a dose of Vitamin D ≥ 30 ng/ml (Table 2 and Table 3).

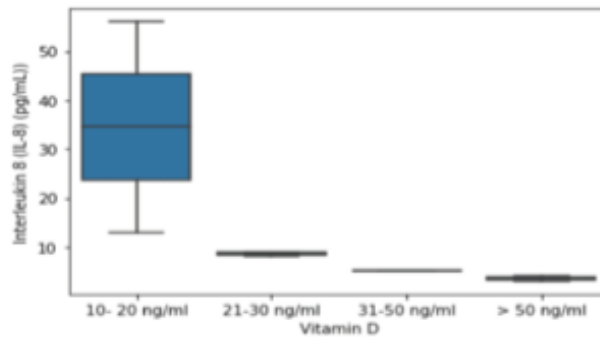
Graph 1, Graph 2, Graph 3 and Graph 4 compared to Fig. 2 helped to prove the (two-tailed) correlation between the concentration of Vitamin D and the increase in the production of inflammatory marker cells (Graph 1, Graph 2 and Graph 3). The significance of the two-tailed correlation of the concentration of Vitamin D and the increase in the production of inflammatory marker cells is significantly elevated in parallel with the increase of D-Dimer in the infectious process caused by the SARS-CoV-2 virus, that is, mainly in the group with interval less than 30 ng/ml of Vitamin D in serum ($p < 0.05$) of patients who developed significant lung lesions (Fig. 2).



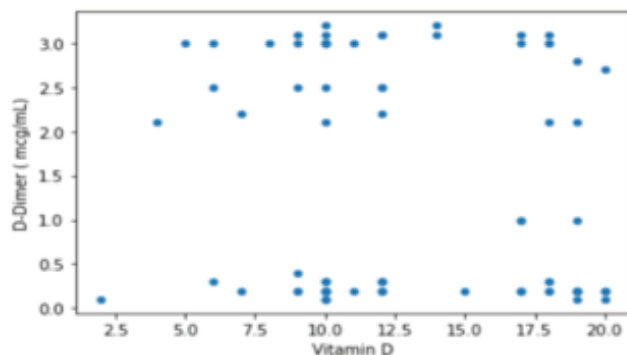
Graph 1. The level of vitamin D and the inflammatory markers cells in the sample



Graph 2. The level of vitamin D and the inflammatory markers cells in the sample



Graph 3. The level of vitamin D and the inflammatory markers cells in the sample



Graph 4. Blood dispersion of Vitamin D and D-dimer in the worsening of COVID-19 patients

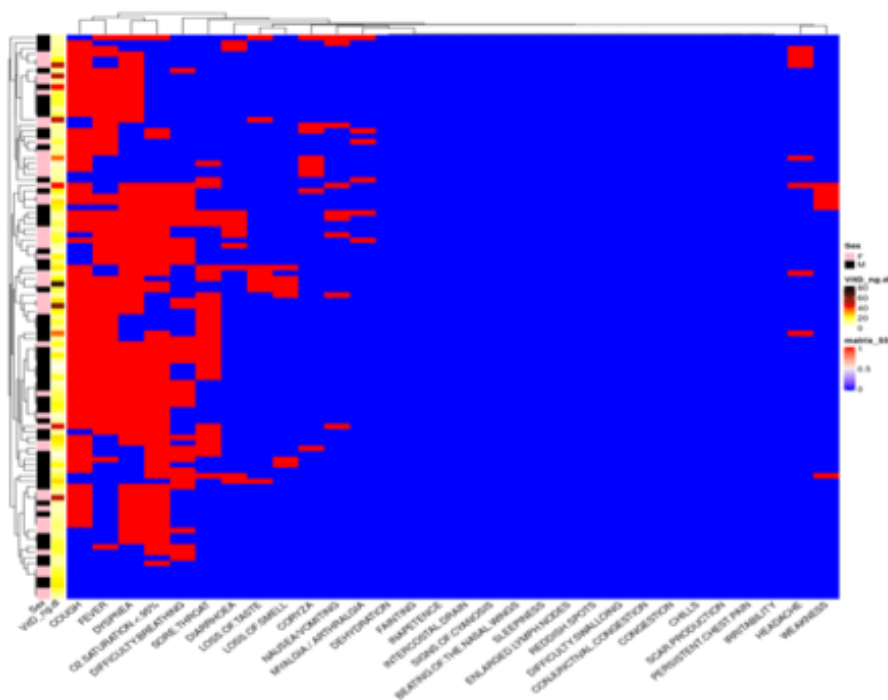


Fig. 1. Heat Maps illustrating Vitamin D deficiency (Treatment Group) correlated with increasing symptoms with worsening. (A) Thermal shifts, which indicate an increase in symptoms with worsening Vitamin D deficit, were identified from the symptoms (30 variables). (B) A higher matrix_55 value represents stronger correlation affinity

The heat map used to assess risk factors for the worsening of COVID-19 was obtained considering sex, symptoms and vitamin D deficit (10 – 20 ng/ml), in addition, for the statistical

calculations It's 30 important variables in the worsening of COVID-19 were considered (Fig. 1). In this study, it is possible to verify that the symptoms increased in samples with Vitamin

D deficit from the patients included in the Treatment Group. That is, with a high level of Vitamin D deficit (10 – 20 ng/ml), the matrix_55 with value equivalent to 01, demonstrated a high affinity of stronger correlation between Vitamin D deficit (10 – 20 ng/ml) and the increase in signs and symptoms, which in turn progressed to worsening and death.

According to the heat map depicted in Fig. 2, changes with D-Dimer were grouped into two categories based on serum Vitamin D deficit (<30 ng/ml). When the Matrix_58 thresholds was used to judge guidelines for damage caused by Vitamin D deficit with increasing cavity and non-cavity lung lesions, it was found that 72.8% of patients had cavity lung lesions with increased rates of D- Dimer, in this case, the cut-off value (Matrix_58) is equivalent to 01, that is, there is a significant connection with mortality related to Vitamin D deficit (10 – 20 ng/ml).

3.1 Discussion

The observational and descriptive study results obtained in our study are comparable to those obtained in other COVID-19 related studies, in which female patients had an increased rate of contracting SARS-CoV-2 and being hospitalized for complications related to the disease [5]. AlQuaiz et al (2018) similarly described that women are at greater risk than men of developing Vitamin D deficiency (10 – 20 ng/ml) in the body; this may be due to the absence of daily Vitamin D supplementation and the use of irregular diets on a daily basis [29], such as the consumption of cola-based soft drinks and the presence of aggravating factors such as obesity, considered a strong indicator for aggravation [6] (Table 1). Based on the results, our study showed that the clinical manifestations of COVID-19 were related to severe symptoms, that is, the critical illness was characterized by respiratory failure that justifies a long stay in an intensive care unit bed with death. Moreover, saturation (2) less than 95% and followed by tachypnea.

Holick et al (2008) highlighted that Vitamin D deficiency is associated with several adverse health outcomes such as hypertension, myocardial infarction, inflammatory bowel disease, leukemia, squamous cell carcinoma, infectious diseases and I diabetes mellitus [17,5]. Thus, the patient with COVID-19 evolves with signs of aggravation and death correlated with Vitamin D deficit (10 – 30 ng/ml) [20–22]. In

addition, Jain et al (2020) similarly in their study obtained results of the level of Vitamin D associated with the severity of viral diseases, that is, the authors when comparing the serum levels of Vitamin D among critically ill patients with COVID-19 with a serum level of less than 30 ng/ml observed that there is a significant difference [22]. Therefore, the results of Jain et al (2020) are agree with results in which we considered a case-control and cohort study (Table 3 and Table 4) [20,25,21,22,24,26]. That is, we demonstrated in our study that a Vitamin D deficit of less than 30 ng/ml in serum is directly related to the incidence and evolution of worsening symptoms in COVID-19 that progress to death²⁵. Similar to the results found in the study by Jain et al (2020), our study reinforced the evidence that patients hospitalized in intensive care units during the hospitalization period with an interval of days greater than 24 days had low levels of Vitamin D in the serum of patients with COVID-19 and with symptoms of worsening present.

In the results of our study found in Table 3, it was highlighted that the levels of Vitamin D in serum were lower than those found in the study by Jain et al (2020) [25,22,26]. Similarly, mean vitamin D levels of less than 30 ng/ml in serum produced a higher percentage of significant pre-inflammatory and pro-inflammatory cells in COVID-19 patients [24,30]. That is, low levels of Vitamin D can cause a decrease in the physical defense barrier in the natural and adaptive cellular immunity in the body [26]. Thus, it appears that there is a similarity between the results found in our study and those obtained in the studies by Lim et al (2015) [31,32].

The study carried out by Pletz and Cols (2014) and Arvinte et al (2020) found results similar to ours in proving that Vitamin D deficiency is regularly related to severity in the development of community-acquired pneumonia in cases of viral diseases, currently the COVID-19 [33,31,34,32,35]. In addition, our results are also similar to the results of Pletz and Cols (2014) and Arvinte et al (2020), where levels below 30 ng/ml of Vitamin D in patients who died within a hospital stay of less than 24 days were more frequent when compared to the group with a Vitamin D level above 30 ng/ml [31,35].

The studies by Huang et al [5] and Ramos et al (2020) described that the most common symptoms in COVID-19 infection are high fever (> 38°C), shortness of breath (O2 saturation <

95percentage) and dry cough that normally appears after 4.2 days of virus incubation [36,37]. Thus, such results presented by Huang et al (2020) (18) and Ramos et al (2020) are in agreement with the results found in our study considering 103 patients with COVID-19 [36,4,27,38,28,29]. According to Huang et al [5] there is a 63% increase in lymphopenia in the laboratory findings of hospitalized patients with COVID-19, these results are similar to those shown in Graph 2, in which it appears that there is a 76% increase in lymphocytes in hospitalized patients with Vitamin D deficiency with a level of Vitamin D lower than 30 ng/ml in serum [37,39,40,41]. Our study demonstrated atypical findings such as diarrhea, nausea and drowsiness in critically ill patients with COVID-19 in the vitamin D deficiency group [37,42], however, such findings are in agreement with the study by Wang et al (2019). Plasma concentrations of inflammatory markers among patients with Vitamin D deficiency and serum normality showed higher amounts of IL-04, IL-08 and IL-10 in this study considering 103 patients with COVID-19 [39,41,42].

The study by Zhou et al (2020) evaluated 191 patients with COVID-19 from two hospitals in Wuhan and reported that the cytokines IL-06, IL-08 and IL-10 were also increased in critically ill patients hospitalized with COVID-19. In addition, patients with Vitamin D deficiency had approximately twice the amount of inflammatory markers in serum because Vitamin D has effects on the adaptive immune system which includes cell-mediated alternation between cells (Th1) and Humoral immunity (Th2) [36,4,7]. Vitamin D by cellular receptors of the regular type can develop a negative feedback to the TH1 immune response by inhibiting the production of type I pro-inflammatory cytokines such as: IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8 TNF- α and IL-9 [36,43]. In a compensatory way, Vitamin D regulates the production of anti-inflammatory type two (Th2) cytokines, such as IL-4, IL-5 and IL-10 [45,15,39,44], by means of positive feedback [37]. Ramos et al. [36] described that this cytokine regulation is specifically mediated by blocking the activation of NF-kB p65 through upregulation of the NF-kB inhibitor protein I κ Ba [39,46,7,44]. Therefore, this study found similar results to the study by Zhou et al (2020), since the Vitamin D in the normal range with a serum level equal to 30 ng/ml is capable of positively regulating Th2 and tolerogenic DC cells, in addition to inhibiting the proliferation of Th1 cells) and inducing the production of regulatory T cells

(Treg) [31,36], in this case, the results obtained in our study are similar to those published in Refs [40,44].

This study is in agreement with research carried out by Zhou et al (2020) when describing the mortality of the 103 patients included in this study, proving that Vitamin D deficiency is considered a risk factor and influences the production of inflammatory cells on the immune system and this production is related to how some patients responded to SARS-CoV-2 [36], since Vitamin D has a modulating role in the adaptive and innate immune response and is proven in the current data of this study available in the clinical presentation of COVID-19 [40]. 19 with their relationship in the production of cytokines and similar cells⁴⁷ (Graph 1, Graph 2, Graph 3 and Fig. 2). It is worth emphasizing that this immune response to SARS-CoV-2 occurs through the modulation of Vitamin D by performing a modular transformation from its initial form to calcitriol in the nuclear cell VDR in B cells and T lymphocytes, neutrophils, monocytes and dendritic cells [36] and this mechanism of immune and inflammatory modulation of conversion to calcitriol occurs through the positive feedback regulation of the enzyme 1- α -hydroxylase (CYP27B1) [26,33,37].

In addition, Vitamin D induces the production of antimicrobial peptides such as β 2, β 4 defensins and cathelicidin peptide (CAMP) antimicrobials through macrophages, monocytes, keratinocytes, epithelial, intestinal, lung and corneal cells [37]. Thus, with these immunological and inflammatory mechanisms, macrophages and monocytes develop chemotaxis, autophagy and phagolysoma fusion of immune cells [33,36]. On the contrary, keratinocytes, epithelial, intestinal, pulmonary and corneal cells increase and reinforce the physical barrier function, that is, collectively this antimicrobial effect will increase the organism's defense against COVID-19 [36,37].

And related to Vitamin D deficiency, our study was developed with 103 patients with COVID-19 who had an increased inflammatory reaction in the presence of SARS-CoV-2, which was proven through the increase in the production of inflammatory markers such as, IL-04, IL-08 and IL-10 [33,37] in COVID-19 patients with serum vitamin levels in the range of 10 to 20 ng/ml in agreement with the study by Sassi et al (2018).

The results obtained in our study proved that non-survivors of COVID-19 had increased serum levels of D-Dimer and low levels of Vitamin D in serum when compared to surviving and hospitalized patients with normal levels of Vitamin D [20,32]. Furthermore, our results are similar to those obtained by Infante et al (2021) and Vanegas-Cedillo et al (2022), in which they proved that severe complications in COVID-19 are related to an increase in immune response and mediated in part by increased pro-inflammatory cellular levels [32,39]. Thus, cytokines such as IL-04, IL-08 and IL-10 through the immunomodulatory properties of Vitamin D are downregulated [39].

However, we can highlight in this study in Graph 1, Graph 2, Graph 3 and Table 4 that the innate immune system in patients with COVID-19 was

the first and immediate line of defense against the invading virus and an immunological cascade alliance mainly in the components of the host microbiota was developed for the defense of the organism [39,40], that is, the defense of the host was composed of several components, such as cellular defense such as an increase in the production of mast cells, dendritic cells, macrophages, neutrophils and natural killer cells [37,39], and it also activated cell receptors that are capable of recognizing pathogens, for example, Toll-like receptors, antimicrobial peptides and proteins such as defensins and cathelicidins [44,42,47]. And Biesalski (2020) describes in a previous retrospective study that the binding of SARS-CoV-2 to ACE2 works as a proposed trigger of inflammation related to acute lung damage and this study brought [43,48] similar results in Fig. 2.

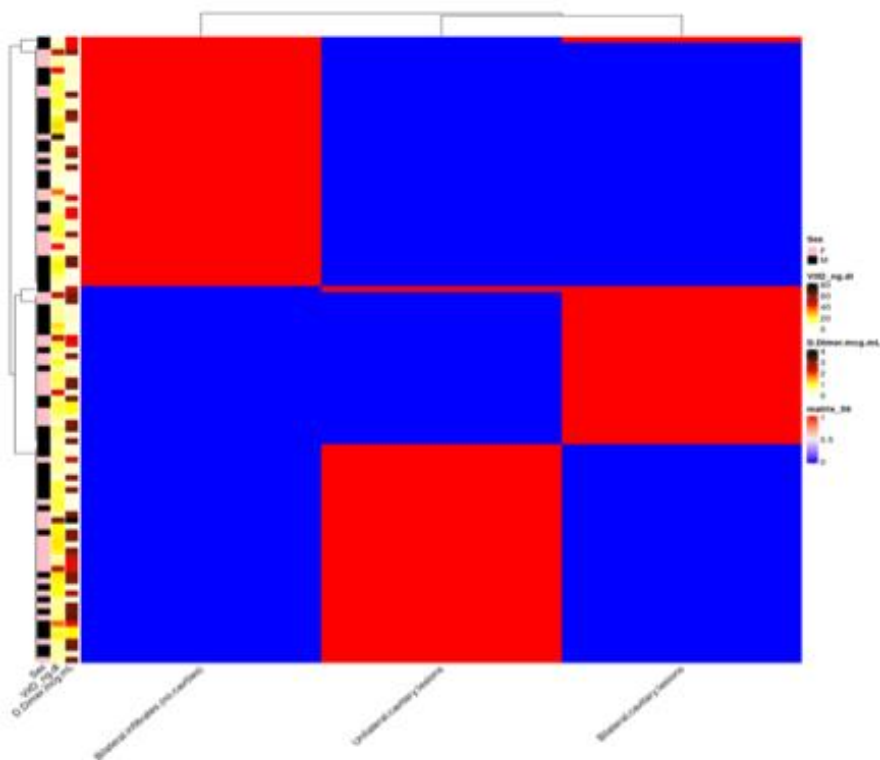


Fig. 2. Heat maps illustrating vitamin D deficiency in the treatment group correlated with D-dimer changes associated with lung disease. (A) Thermal displacements, which indicate an increase in D-dimer (> 02 mcg.ml) in the vitamin D deficit in the treatment group, were identified with an increase in the presence of pulmonary cavity lesions in patients who died. (B) A higher matrix_55 value represents stronger correlation affinity

Other evidence among the results to be highlighted is that the results obtained by Biesalski (2020) are similar to our clinical data. That is, Fig. 2 of our study proves that the Vitamin D deficit favors lung inflammation, in this case, which may be caused by lower levels of ACE2 [11,48], also evidenced in the study by Zhou et al (2020) by the increase levels of IL-08 and Natural Killers (NK) cells [43,48]. Graphs 1, 2, 3 and Fig. 2 proved that the most severe cases of COVID-19 had high levels of inflammatory cell markers. In addition, the influx of cytokines helps to increase the pulmonary [36] inflammatory responses and thus causes parenchymal damage with an increase in progression to develop SARS, therefore, in this study computed tomography (TC) with severe alteration scans were verified in patients with COVID-19 [4,48].

4. CONCLUSION

Our study showed that patients with vitamin D deficiency in blood serum with a dose of less than 30 ng/ml are more susceptible to the worsening of COVID-19 and the aggravation is associated with the release of cytokines as cellular markers mainly in the increase in pro-cytokines -inflammatory.

However, it was possible to verify that Vitamin D is able to modulate several types of cellular markers mainly of the components of the innate immune system.

Therefore, the search for alternatives for the immunomodulatory capacity of Vitamin D should be explored considering that there is previous evidence regarding its specific action against COVID-19.

CONSENT

As per international standard or university standard, patient (s) written consent has been collected and preserved by the author(s).

ETHICAL APPROVAL

This study was carried out according to the ethical criteria established in the "Declaration of Helsinki" and had the approval of the research ethics committee provided by the Federal University of Mato Grosso do Sul (CEAA: 42969320.0.0000.0021). This research was partially supported by the Brazilian Research

Council (CNPq) (CNPq: Process No 310621/2020-8).

FUNDING

This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel Brazil (CAPES) - Finance Code 001.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the primary staffs of the participating hospitals.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dub e V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C. Vitamin D Supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377. DOI: 10.3390/nu12113377. PMID: 33147894; PMCID: PMC7693938.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). (2022). Feb 5. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. PMID: 32150360
3. Fraise P. Impact de l' pid mie de Covid-19 sur l'activit  des centres de lutte antituberculeuse. *R seau National Des Centres de lutte antituberculeuse. GREPI*; 2020. Available: <https://spif.fr/wp-content/uploads/2020/03/Resultats-definitifsau-06-03-20.pdf>
4. Ramos EM, de Abreu AC, de Freitas SLF, de Lima MD, dos Reis FJM, Ramos HV, do Nascimento VA. COVID-19, rate of case factors and nutritional characteristics of patients dying in Italy and Brazil: A critical analyze. *Global J Health Sci*. 2020;12(7):133. Available: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v12n7p133>

5. 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, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. (2020). Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
6. AlQuaiz AM, Kazi A, Fouda M, Alyousefi N. Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Arch Osteoporos*. 2018;3(1):49. DOI: 10.1007/s11657-0180461-5
7. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2199-2206.
8. Athikarisamy SE, Jacob JR. Does BCG bolster one's immunity against COVID-19? Rapid response. *BMJ*; 2020. Available: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rr>
9. Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, Hayashi H, Yamada Y, Endoh F, Fujimura M, Yoshida T, Yamaguchi H, Hashizume S, Kato M, Yoshimura K, Yamamoto Y, Kato S, Matsumoto T. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35798-802. DOI: 10.1074/jbc.M404865200. Epub 2004 Jun 17. PMID: 15205460.
10. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A pilot study. *Med Drug Discov*. 2020;8:100064. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100064. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32964205; PMCID: PMC7499070.
11. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and comorbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship? *Nfs Journal*. 2020;20:10–21. DOI: 10.1016/j.nfs.2020.06.001. Epub 2020 Jun 7. PMCID: PMC7276229.
12. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097. PMID: 32679784; PMCID: PMC7400911.
13. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (Micro CLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-97. Epub ahead of print. PMID: 32294809.
14. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359. DOI: 10.3390/nu12051359
15. Eggenhuizen PJ, Ng BH, Chang J, Fell AL, Cheong RM, Wong WY, Ooi JD. BCG vaccine derived peptides induce SARS-CoV-2 T cell cross-reactivity. *Frontiers in Immunology*. 2021:3034. PMID: 34421902. PMCID: PMC8374943. Available: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692729>
16. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial - vitamin D status: A key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Euro Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4048-4052. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20876. PMID: 32329882.
17. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. DOI: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293; PMCID: PMC7019735.
18. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS. High dose vitamin D administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016;4:59-65. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.04.004. Epub 2016 May 5. PMID: 27419080; PMCID: PMC4939707.
19. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji

- H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x. Epub 2020 May 4. PMID: 32367170; PMCID: PMC7197634.
20. Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, Fabbri A, Iannetta M, Andreoni M, Colizzi V, Morello M. Low vitamin D status at admission as a risk factor for poor survival in hospitalized patients with COVID-19: An Italian retrospective study. *J Am Nutr Assoc.* 2022;41(3):250-265.
DOI: 10.1080/07315724.2021.1877580. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33600292; PMCID: PMC7899172.
 21. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis Int.* 2018;29:1697-1711.
DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y
 22. Khoo AL, Chai L, Koenen H, Joosten I, Netea M, van der Ven A. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38(2):122-35.
DOI: 10.3109/1040841X.2011.622716. Epub 2012 Feb 5. PMID: 22304022.
 23. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
DOI: 10.1093/ajcn/87.4.1080S. PMID: 18400738.
 24. Chen KW, Chen CW, Yuan KC, Wang IT, Hung FM, Wang AY, Wang YC, Kuo YT, Lin YC, Shih MC, Kung YC, Ruan SY, Chiu CT, Chao A, Han YY, Kuo LK, Yeh YC. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in critically ill patients: A multicenter observational study. *Front Nutr.* 2021;8:768804.
DOI: 10.3389/fnut.2021.768804. PMID: 34966771; PMCID: PMC8710763.
 25. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020;10:20191.
DOI: 10.1038/s41598-020-77093-z
 26. Kumar D, Gupta P, Banerjee D. Letter: Does vitamin D have a potential role against COVID-19? *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):409-411.
DOI: 10.1111/apt.15801. Epub 2020 May 20. PMID: 32432810; PMCID: PMC7276741.
 27. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH] D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:508-11.
 28. Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, et al. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: Low levels of 1,25(OH)₂ D are associated with disease severity. *Respir Res.* 2014;15(1):53.
 29. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Sah R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020;34:101623.
PMCID: PMC7102608.
Available: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
 30. Liu W, Zhang L, Xu HJ, Li Y, Hu CM, Yang JY, Sun MY. The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2736.
DOI: 10.3390/ijms19092736. PMID: 30216977; PMCID: PMC6164284.
 31. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, Frenkel-Morgenstern M. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: An Israeli population-based study. *FEBS J.* 2020;287(17):3693-3702.
DOI: 10.1111/febs.15495. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32700398; PMCID: PMC7404739.
 32. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules.* 2019;9(11):649.
DOI: 10.3390/biom9110649. PMID: 31653092; PMCID: PMC6920963.

33. Mehta P, McCauley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH across specialty collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
34. Moulas AN, Vaiou M. Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. *J Biotechnology*. 2018;285:91-101. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2018.08.010.
35. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A clinical case series. *Am J Ther*. 2020;27(5):e485-e490. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001222. PMID: 32804682; PMCID: PMC7473790.
36. Ramos EM, Araújo ELL, de Souza ID, Facco GG, de Abreu AC, Teodoro PAM, da Fonseca AC, da Fonseca Junior EM, Ramos IB, Do Nascimento VA. Vitamin D, zinc and iron in adult patients with Covid-19 and their action in the immune response as biomarkers: A case report. *Global Journal of Health Science*; 2022. ISSN 1916-9736. E-ISSN 1916-9744. DOI: 10.5539/gjhs.v14n1p1
37. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulatory. *Nutrients*. 2018;10(11):1656. DOI: 10.3390/nu10111656. PMID: 30400332; PMCID: PMC6266123.
38. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502-21.
39. Susu MZ, Erik L, Abdulbari B, et al. Immune-modulatory effects of vitamin D. *Front. Immunol*; 2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596611
40. Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory role of vitamin D: A review. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1108:13-23. DOI: 10.1007/5584_2018_246. PMID: 30143987.
41. Vanegas-Cedillo PE, Bello-Chavolla OY, Pedraza NR, Encinas BR, Carrión CIP, Jasso - Ávila MI, Valladares - García JC, Hernandez-Juárez D, Vargas-Vazquez A, Antonio-Villa NE, Chapa - Ibarquengoitia M, Leon APD, Sifuentes-Osorio J, Aguilar - Salinas CA, Mehta R. Serum vitamin D levels are associated with increased COVID-19 severity and mortality independent of whole-body and visceral adiposity. *Front. Nutr*. 2022;9:813485. DOI: 10.3389/fnut.2022.813485
42. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
43. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C, Wang X. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. (2014;4:7027. DOI: 10.1038/srep07027. PMID: 25391767; PMCID: PMC4229671.
44. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015507; PMCID: PMC7095418.
45. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y, Chen Y. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827. PMID: 32425950; PMCID: PMC7205903.
46. World Health Organization [WHO]. COVID-19 Coronavirus Pandemic; 2020. Available: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019?adgroupsurvey=\(adgroupsurvey\)&gclid=CjwKCAIA55mPBhBOEiwANmzoQiRypEpVYPfcS2gVAFB566MUo7UeyvzEXOrp21FsiYw_1Ek_BHeyRoC8TMQAvD_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus2019?adgroupsurvey=(adgroupsurvey)&gclid=CjwKCAIA55mPBhBOEiwANmzoQiRypEpVYPfcS2gVAFB566MUo7UeyvzEXOrp21FsiYw_1Ek_BHeyRoC8TMQAvD_BwE)
47. Zmijewski MA. Vitamin D, human health. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):145. DOI: 10.3390/ijms20010145. PMID: 30609781; PMCID: PMC6337085.

Ramos et al.; J. Adv. Med. Med. Res., vol. 35, no. 9, pp. 67-82, 2023; Article no.JAMMR.97299

48. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32170560; PMCID: PMC7088738.

© 2023 Ramos et al.; This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Peer-review history:

The peer review history for this paper can be accessed here:
<https://www.sdiarticle5.com/review-history/97299>

6.2 ARTIGO 2 - INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: VIGIEXCELÊNCIA, UMA ESTRATÉGIA DESENVOLVIDA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

O artigo foi submetido ao periódico Revista Contexto & Saúde (ISSN: 2176 – 7114).

Eliza Miranda Ramos

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

Alexandra Maria Almeida Carvalho

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

Inteligência Artificial: Vigiexcelência, uma estratégia desenvolvida durante a pandemia de Covid-19

Resumo

Objetivo: Descrever o processo de desenvolvimento de uma IA com o uso de *Machine Learning* para a tomada de decisões relacionadas ao Covid-19. **Metodologia:** Este estudo quantitativo, descritivo e exploratório utilizou dados secundários de domínio público dos sistemas da rede SUS, coletados na plataforma OpenDataSUS e na rede municipal de saúde. O objetivo foi descrever o processo de desenvolvimento de uma IA chamada VIGIEXCELÊNCIA com o uso de *Machine Learning* para tomada de decisão rápida em resposta à Covid-19. **Resultado:** Pelo meio do uso do *machine learning* o algoritmo foi capaz de realizar avaliações e fornecer respostas rápidas com base em modelos preditivos. **Conclusão:** O uso de IA na vigilância epidemiológica melhora a prestação de serviço de saúde.

Palavras-chave: COVID-19; Machine Learning; Vigilância; epidemiologia; Redes Neurais.

Abstract

Objective: To describe the development process of an AI using Machine Learning for decision-making related to Covid-19. **Methodology:** This quantitative, descriptive, and exploratory study utilized publicly available secondary data from the Brazilian Unified Health System (SUS) and the municipal health network, collected through the OpenDataSUS platform. The aim was to describe the development process of an AI named VIGIEXCELLENCE using Machine Learning for rapid decision-making in response to Covid-19. **Results:** Through the use of machine learning, the algorithm was able to conduct assessments and provide quick responses based on predictive models. **Conclusion:** The use of AI in epidemiological surveillance enhances healthcare service delivery.

Keywords: COVID-19; Machine Learning; Surveillance; Epidemiology; Neural Networks.

1 Introdução

A utilização de Inteligência Artificial (IA) na vigilância epidemiológica para o controle da Covid-19 pode ser utilizada para a tomada de decisão de forma eficiente no Sistema Único de Saúde (SUS)⁰¹. Recursos devem ser aplicados para aprimorar o funcionamento das organizações responsáveis pela vigilância epidemiológica, estimulando ações eficientes, eficazes e efetivas ⁰¹.

No Brasil, as dificuldades tecnológicas associadas às crises econômicas e sociais reforçadas pela transição demográfica territorial e epidemiológica fortalecem o agravamento para tomada de decisões menos eficientes e eficazes ⁰². Ainda assim, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem investido e reforçado ações para implantação de políticas de saúde inovadoras, principalmente tecnológicas no uso de IA ⁰².

Nesta perspectiva teórica, destaca-se a teoria da governança no desenvolvimento de inteligência artificial aplicada à vigilância epidemiológica ^{02, 04}, buscando envolver diferentes atores e instituições, com estratégias e ações de procedimentos com a finalidade de gerir com eficácia ⁰³, com tomada de decisões interfederativas e compartilhada com melhor resposta ao agravo de forma sanitária e econômica ^{02, 03}.

As estratégias governamentais com uso de IA na saúde são capazes de ofertar decisões com abrangência no mecanismo de controle informal de caráter não governamental ⁰⁴. Assim, o profissional de saúde ou gestor em saúde desenvolve a possibilidade de atuar e tomar decisões de respostas rápidas eficientes conforme a gravidade do problema no seu território, seja ambiental, vírus, bactéria ou químico ^{01, 04}.

Conforme a Constituição Federal do Brasil ⁰⁵, os serviços de saúde devem realizar ações com relevância pública, devem ser usados pela população de forma regional e hierarquizada, garantindo o atendimento integral da pessoa no território nacional ^{02, 05}, principalmente nas ações de tomadas de decisões, monitoramento, tratamento e preventivas ⁰⁴.

Reforça-se a gestão descentralizada e com direção única pela esfera de governo, construindo um sistema pautado pela participação da população no seu processo de desenvolvimento e implementação ^{02, 04}. Em grande parte, o SUS realiza ações com gestão de forma descentralizada para o nível municipal, mantendo os erros em sua estrutura e formas de governança, e não fortalecendo amplamente a equidade na distribuição do serviço de saúde no Brasil ^{03, 04}.

Neste contexto de dificuldades e desafios no território brasileiro, o uso de IA foi descrito com a finalidade de apoiar a resposta rápida ao Covid-19 e diminuir a alta pressão sobre o SUS ¹⁰.

Estratégias tecnológicas, como o uso de Inteligência Artificial na saúde, desempenham um papel fundamental, principalmente no aumento da eficácia ao acesso do sistema de saúde público brasileiro ⁰⁶. O uso de indicadores de sinais e sintomas na IA, por meio de ferramentas de avaliação de risco autogeridas, conhecidas por *chatbots* ³⁰, articula um aumento na qualidade de sobrevivência de pacientes no atendimento em saúde ^{06, 07}. Usar ferramentas de indicadores de sinais e sintomas de doenças em uma IA aumenta o potencial de identificação de pacientes sintomáticos ou com potencial para agravar e morrer ⁰⁶.

O objetivo desses instrumentos é realizar a triagem dos pacientes de forma a beneficiar a avaliação clínica e a gestão em saúde na oferta de cuidados específicos e seguros ^{05, 06}. Na França, um aplicativo online foi utilizado para autotriagem de casos suspeitos de COVID-19 e contribuiu para aliviar as chamadas para a central de atendimento de emergência, provando ser eficiente em prever um aumento na necessidade do uso de leitos hospitalares ⁰⁷.

A IA, por meio da linguagem de *Machine Learning* ou *Deep Learning* e redes neurais, é capaz de realizar a autotriagem e avaliação de risco do paciente, distribuir informações de saúde e conhecimento, rastrear e monitorar os sinais e sintomas do COVID-19 e os maiores riscos de exposição ^{08, 09, 10}. A pandemia levou gestores e profissionais de saúde a responderem rapidamente à COVID-19 no sistema de saúde no Brasil, conforme a estratégia definida para lidar com o agravo em território municipal ^{02, 04}. Definir uma resposta rápida ao agravo apresenta variações na evolução da doença, intensidade e duração, geralmente relacionada ao início e término dos sintomas ¹⁴, e são decisões fortalecidas no alinhamento político do SUS ⁰⁹.

No Brasil, não foram encontrados estudos que avaliem o impacto da implantação do uso de Inteligência Artificial na tomada de decisões e fornecimento de resposta rápida à vigilância epidemiológica. Com a finalidade estratégica de apoiar a realização das ações do sistema de saúde no nível municipal, foi desenvolvida a VIGIEXCELÊNCIA, uma inteligência artificial para o monitoramento de indicadores de sinais e sintomas de COVID-19, fornecendo uma resposta rápida.

Dessa forma, este estudo tem como objetivo descrever o processo de desenvolvimento de uma IA com o uso de Machine Learning para a tomada de decisões relacionadas ao Covid-19.

2 Metodologia

Trata-se de um estudo transversal para prever risco de óbitos na COVID-19. A modelagem dos dados foi feita com base em pacientes com Covid-19 atendidos no período de junho de 2020 a junho de 2021, na cidade de Campo Grande, capital do Estado do Mato Grosso do Sul. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul e obteve aprovação (CAAE - 4296320.0.0000.0021). Foram utilizados dados individualizados dos pacientes, com COVID-19 disponíveis no OpenDataSUS. O OpenDataSUS disponibiliza informações para subsidiar análises epidemiológicas conforme a situação sanitária, tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde ¹³.

Foram incluídos pacientes com resultado positivo para COVID-19 pelo teste RT-PCR, com classificação leve, moderado e grave ¹³. O Teste RT-PCR foi usado como padrão ouro no diagnóstico laboratorial, pois, é um exame biomolecular que permite a identificação do material genético (RNA) do vírus Sars-Cov-2 em amostras de secreção respiratória ^{13, 14}, em que os pacientes com sinais de agravamento apresentaram alteração na saturação de O₂ inferior a 95%, dispnéia, alteração no RX ou tomografia seguido de hospitalização ^{13, 14}. Foi utilizada a técnica do filtro de bloom como forma de identificação dos casos inclusos, as variáveis, foram utilizados os campos de identificação como faixa etária, município de residência, data de nascimento, sexo e nome do paciente e classificação final dos casos ^{13, 14} (Figura 1). Cerca de 15.526 dados dos pacientes estavam cadastrados no OpenDataSUS. Foram selecionadas quatro variáveis preditoras: saturação de O₂ inferior a 95%, dispnéia, alteração de imagem no RX ou tomografia e hospitalização ¹³. Os dados passaram por uma etapa inicial de pré-processamento, com a finalidade de tratar as variáveis ausentes e transformar os dados a fim de ser usado na construção de diferentes tipos de modelos preditivos de *machine learning* ²². Conforme foi realizado a seleção das variáveis, pode-se observar que todas estavam totalmente preenchidas, sem valores denominados ausentes (*missing*). As variáveis apresentadas com mais de duas categorias foram denominadas por um conjunto de variáveis classificadas como

dummy, na qual para cada categoria, foi gerada um conjunto de variável com valores equivalentes de zero ou um ²². A construção das variáveis contínuas foram realizadas por meio de escore-z (*z-score*) ^{18, 22}. Foi realizado o teste da correlação numérica e foi evidenciado alta correlação entre o número de habitantes no município e a média de casos classificados como leve, moderado e grave (52,86%), desta forma optou-se por dicotomizar a variável de número de habitantes utilizando a definição de 500 mil habitantes para identificação de atuação em uma cidade grande no estado do Mato Grosso do Sul ¹⁷. Para a fase de pré-processamento e carregamento dos dados foi utilizado o sistema gerenciador de banco de dados *MongoDB*. Para análise dos dados e construção dos modelos foi utilizado a linguagem *Python* na plataforma *Google Colab*. A VIGIEXCELÊNCIA foi desenvolvida em maio de 2022, utilizando uma estruturação de linguagem natural de processamento, para lidar com as dificuldades de monitoramento e tomada de decisão na pandemia da Covid-19. Foram empregadas técnicas de aprendizado de máquina, como *Random Forest* e redes neurais ^{11, 21}. Para ilustrar e visualizar os resultados, foram realizados testes caracterizando um experimento simples ^{11, 22}.

Ao todo foram desenvolvidos três algoritmos de aprendizado supervisionados de *machine learning*: *regressão logística*, *random forest* e *redes neurais*. Na validação cruzada, os dados foram separados em duas fases ¹⁸. A primeira fase 70% dos dados foram destinados ao treinamento do algoritmo e a segunda fase foi utilizado uma amostragem de 30% para o teste com ajustes de hiperparâmetros do modelo, simulando novos dados e selecionando os hiperparâmetros que foram otimizando a métrica de performance escolhida ^{18, 20, 21}. Essa fase de treinamento permitiu que o algoritmo apresente um melhor desempenho preditivo quando em contato com novos conjuntos de dados. A técnica de validação cruzada utilizada foi a *k-fold* ^{26, 27}.

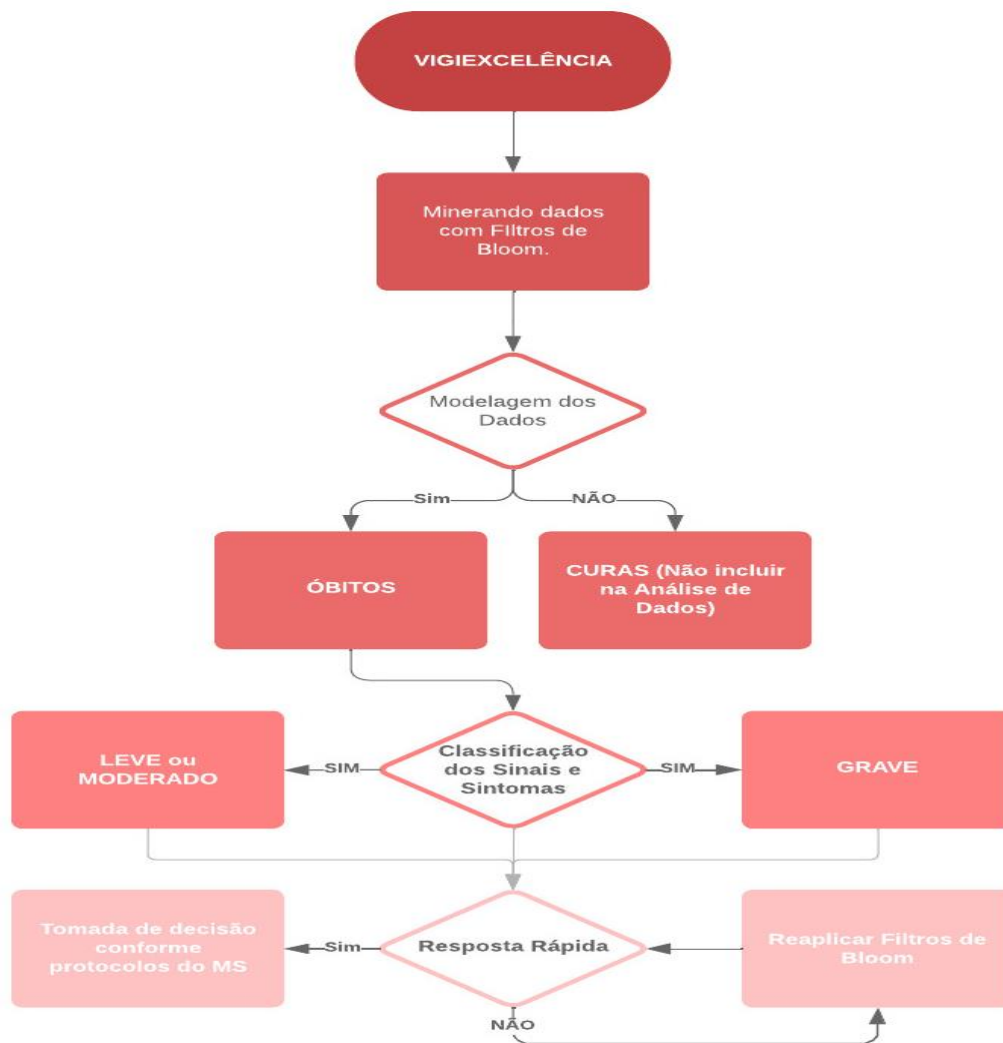
O estudo modelou a descrição de dois grupos de ações de Inteligência Artificial: análise de risco e predição dos indicadores de sinais e sintomas de Covid-19 ^{18, 21}. A análise de risco foi desenvolvida para prever óbito ou cura em pacientes com Covid-19, enquanto a predição foi realizada com base nos indicadores de sintomas relacionados à vigilância epidemiológica ¹⁷, visando recomendar medidas de prevenção e controle da doença ^{17, 25}.

A modelagem de dados para aprendizado de máquina foi desenvolvida com base nos dados coletados, a fim de prever o número de indivíduos infectados por Covid-19 que evoluíram para óbito. A análise quantitativa desses dados foi realizada

utilizando modelos de aprendizado de máquina desenvolvidos pela VIGIEXCELENCIA. Os algoritmos de aprendizado de máquina ²⁷ foram projetados para auxiliar na tomada de decisão (prevenção, tratamento, monitoramento e resposta rápida) aos problemas identificados no monitoramento de pacientes em territórios ^{17, 25}.

A IA foi alimentada semanalmente com algoritmos desenvolvidos pela equipe interdisciplinar, seguindo as diretrizes do Regulamento Internacional Sanitário do CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) para o enfrentamento da Covid-19 ²⁵. Caso o algoritmo identificasse sinais e sintomas compatíveis com Covid-19, a IA iniciava um fluxograma de ações por meio de triagens específicas para uma resposta rápida (Figura 01).

Figura 01: Fluxograma para avaliação de indicadores de sintomas de agravamento no Covid-19, Mato Grosso do Sul, 2023.

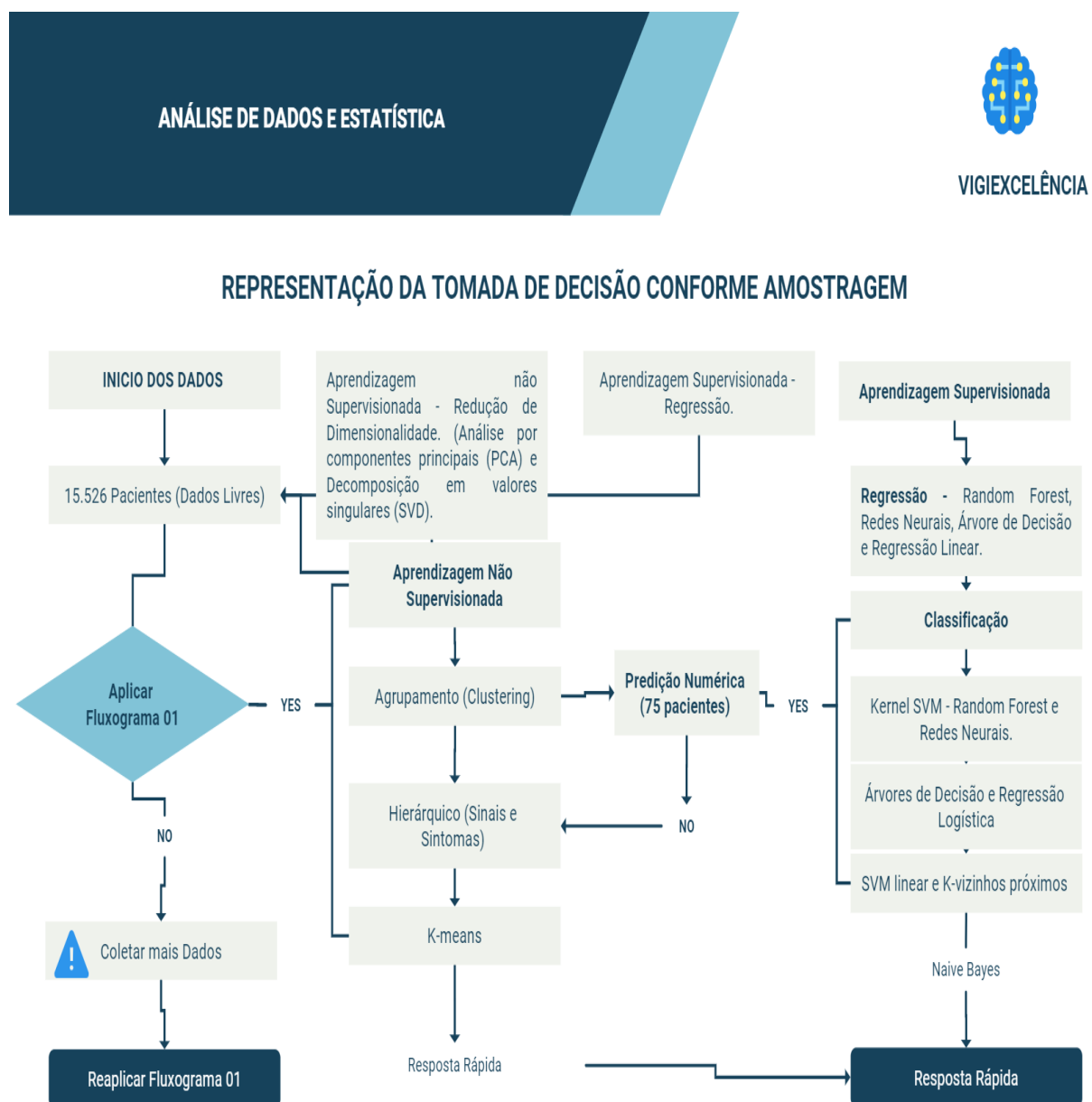


Fonte: Autor Próprio, 2023.

Desta forma, foi construído uma modelagem de dados para aprendizado de máquina capaz de diferenciar diferentes níveis de risco para a saúde da população, capaz de qualificar de forma mais específica a tomada de decisão dos gestores em saúde no município. Quando um paciente era diagnosticado com indicadores de sintomas, ele era classificado em grupos específicos, como leve, moderado ou grave, de acordo com os critérios definidos pelo Ministério da Saúde ^{13, 14, 17}.

Pacientes classificados como graves passavam por triagem adicional pelo algoritmo de classificação. A cada 24 horas, o algoritmo interagiu com o banco de dados atualizando as informações clínicas do paciente (Figura 01 e Figura 02). No prazo de 72 horas ²⁵, fornecia uma resposta rápida ao gestor para auxiliar na tomada de decisão no território conforme orientações do regulamento internacional ²⁵.

Figura 02: Fluxograma descrevendo a tomada de decisão na amostragem, Mato Grosso do Sul, 2023.



Fonte: Autor Próprio, 2023.

Desta forma, o fluxograma baseado em algoritmos adaptava a prioridade do atendimento no território durante a pandemia (Figura 02). Dois profissionais de saúde validaram a qualidade da resposta rápida fornecida pela VIGIEXCELÊNCIA, que potencialmente permitiu uma tomada de decisão mais eficaz e eficiente por parte dos gestores no período da pandemia no município.

3 Resultados

Foi realizada inicialmente a análise descritiva dos dados de treinamento e teste no período de 2020 a 2021. Os dados de treinamento compreendem 7945 registros de pacientes com COVID-19 no município, havendo 8208 casos positivos diagnosticados pelo método RT-PCR e classificados como sintomáticos. Após, foi realizada a análise das variáveis independentes para verificar se existia relação significativa com o desfecho do óbito com evolução dos sinais e sintomas para grave, utilizando o teste de associação pelo qui-quadrado de Pearson as variáveis categóricas. A Tabela 1 mostra os resultados, em que é possível observar a maioria das variáveis classificação da COVID-19 apresenta associação significativa com o desfecho.

Em um segundo momento, procedeu-se à classificação dos casos em categorias de gravidade conforme protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, incluindo leve, moderada, grave e assintomática (Figura 01) ^{13, 14}. Para essa seleção de participação desta classificação, levaram-se em consideração variáveis específicas, como o nome do paciente, a data de nascimento e o município de residência.

A classificação foi baseada em indicadores de sintomas de agravamento, seguindo os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde ^{13, 14}. Os resultados obtidos revelaram a existência de 8.208 pares sintomáticos e 7.318 casos assintomáticos, conforme detalhado na Tabela 01 e Tabela 02.

Tabela 01. População de estudo e classificação de casos de Covid-19 com análise descritiva dos dados, Campo Grande – MS, junho de 2020 a junho de 2021.

Variável		n	%
População			
População geral no Município *		916.001	100,00
População para a IA (VIGIEXCELÊNCIA)		15.526	1,69
Classificação COVID-19			
Leve		3597	23,16
Moderado		4550	29,30
Grave		61	0,40
Assintomático		7318	47,14
Sintomáticos		Treinamento	Teste
Variável	Categoria	n (%)	n (%)
Sexo	1 – Masculino	612,10 (21,40)	556,97 (22,63)
	0 - Feminino	5367,40 (65,44)	4156,20 (77,38)
Classificação COVID-19	0 – Leve	3364,23 (93,54)	3307,37(91,93)
	1 – Moderado	258,14 (5,68)	288,01 (6,33)
	2 - Grave	19 (0,02)	19 (0,02)
Óbito	0 – Não	7945,36 (96,85)	7544,73 (91,96)
	1 - Sim	57 (94,40)	59 (97,15)

Fonte: OpenDataSUS, 2023. **Nota:** *População total do município informada por: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ms/campo-grande.html>.

A categoria com maior percentual de casos foi descrita nos casos com sinais e sintomas moderados (29,30%). A caracterização sociodemográfica dos casos de COVID-19 pode ser observada na Tabela 2. Em relação aos pacientes sintomáticos, destaca-se a diferenciação entre os conjuntos de treinamento e teste. Na variável sexo, observa-se que, no conjunto de treinamento, 21,40% são do sexo masculino, entretanto, 65,44% são do sexo feminino. No conjunto de teste, essas proporções de acerto alteram para 22,63% e 77,38%. Quanto à classificação da COVID-19, no conjunto treinamento, a maioria dos pacientes (93,54%) apresenta formas leves da doença, seguido por 5,68% com formas moderadas e uma minoria (0,02%) com formas graves. No conjunto de teste, as proporções são de 91,93%, 6,33% e 0,02%, respectivamente. A variável óbito demonstra que, no conjunto de treinamento, 96,85% dos pacientes não evoluíram para o óbito, enquanto no conjunto de teste, essa proporção é de 91,96%. Contudo, entre os pacientes do sexo feminino no conjunto teste, a taxa de óbito é superior, atingindo 97,15%.

Tabela 02 – Distribuição dos casos de sintomáticos e assintomáticos de COVID-19 conforme sexo e faixa etária, Campo Grande – MS, junho de 2020 a junho de 2021.

Variáveis	Sintomáticos (8208)		Assintomáticos (7318)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	2837	34,56	3586	49,00
Feminino	5335	65,44	3732	51,00
Faixa etária				
18 - 24 Anos	517	6,30	3952	7,99
25 - 34 Anos	919	11,20	1609	54,00
35 - 44 Anos	1017	12,39	439	21,99
45 - 54 Anos	4711	57,40	608	6,00
55 - 64 Anos	855	10,42	125	8,31
65 anos ou mais	189	2,30	3586	1,71

Fonte: OpenDataSUS, 2023.

Em termos de população de pacientes, a maioria dos casos foi diagnosticada nos pacientes com faixa etária entre 25 a 34 anos (54%) nos assintomáticos. Já nos sintomáticos a faixa etária foi verificada entre 45 a 54 anos (57,4%). A caracterização dos números de casos de Covid-19 conforme os sintomas indicadores para o agravamento pode ser verificado na Tabela 03.

Tabela 03 - Distribuição dos sinais e sintomas presentes de agravamento para Covid-19, Campo Grande – MS, junho de 2020 a junho de 2021.

Sintomas indicadores para agravamento	n (8208)	%
Óbito Geral	517	6,30
Saturação de O ₂ inferior a 95%	4266	52,00
Dispneia	1313	16,00
Alteração de Imagem no RX ou Tomografia	1560	19,01
Hospitalização	931	11,35
	Treinamento	Teste
Óbito	362	155
Saturação de O ₂ inferior a 95%	2982	1284
Dispneia	918	395
Alteração de Imagem no RX ou Tomografia	1093	497
Hospitalização	654	277

Fonte: OpenDataSUS, 2023.

A tabela 3, descreve uma análise dos sinais e sintomas que se mostraram indicadores significativos para o agravamento em pacientes com COVID-19. O conjunto inicial de dados consistem em 8208 pacientes observados, cada sintoma foi expresso em frequência absoluta e percentual em relação ao total. O óbito geral, identificou 571 casos, constitui 6,30% do conjunto e demanda atenção especial devido

ao desenvolvimento de sinais e sintomas de agravamento. A saturação de O₂ inferior a 95% destaca-se numericamente, com 4266 casos (52,00%), sendo uma variável importante no processo de determinação do agravamento dos pacientes. Dispnéia manifestou-se em 1313 casos (16%), frequente associada ao agravamento clínico e indica intervenções como hospitalização para o paciente. Alteração da imagem no RX ou Tomografia observada em 1560 casos (19,01%), desenvolve nos pacientes que evoluíram ao óbito com período de internação. Hospitalização, 931 casos (11,35%) evidencia que a gravidade requer cuidados intensivos no processo de hospitalização. Os dados foram divididos em conjuntos de treinamento (70%) e teste (30%), mantendo proporções dos sintomáticos. Essa abordagem preserva a representatividade. Proporcionando robustez estatística. Na Tabela 03, ao dividir os dados em conjuntos de treinamento e teste, mantendo as proporções dos sintomas, e fundamentada na necessidade de preservar a representatividade, mantém a proporção específica dos sintomas de agravamento e respalda na necessidade de preservar a integridade estatística com conjunto original de 8208 observações. Essa abordagem generaliza de forma eficaz o modelo para novos dados e proporciona uma avaliação precisa do seu desempenho. Ao manter a proporção das variáveis que indicam agravamento, ocorre a minimização do risco de vieses de seleção, assegurando que a análise foi conduzida em uma amostragem com distribuição semelhante à encontrada no conjunto original. Essa prática, confirmada nos dados encontrados na Tabela 03, específicos nas proporções de treinamento e teste, atua como uma medida preventiva contra distorções nos resultados e garante uma interpretação precisa do desempenho do modelo.

Para avaliar o desempenho da IA uma rede neural LSTM (Rede de memória de longo prazo) ²⁷ foi utilizada, pois, uma LSTM pode usar uma análise de dados do zero e cada nova análise de dados é verificada com os loops, permitindo que as informações persistam no processo de modelagem de dados principalmente nas previsões ²⁹.

O desempenho do modelo para os cinco temas considerados no estudo pode ser descrito na Tabela 04.

Tabela 04 – Desempenho do modelo para as cinco variáveis avaliadas com sinais de agravamento, Campo Grande - MS, 2023.

<i>Variáveis</i>	<i>Teste Simples</i>	<i>Sintomáticos</i>	<i>Assintomáticos</i>	<i>Recall</i>	<i>Precision</i>	<i>F1 Score</i>
Óbitos	75	20	03	0,97	0,94	0,97
Saturação de O₂	854	171	32	0,94	0,88	0,96
Dispneia	263	53	10	0,91	0,93	0,51
Alteração de Imagem no RX e Tomografia	312	63	13	0,87	0,83	0,95
Hospitalização	110	22	05	0,95	0,93	0,57

Fonte: Autor Próprio, 2023.

A classificação ao utilizar a rede neural LSTM (Long Short-Term Memory), uma rede neural de memória de longo prazo, foi realizada para a análise de cinco temas relevantes. No entanto, devido ao baixo número de amostras na classe referente a óbitos, foram identificados apenas 75 óbitos entre os casos sintomáticos.

Essa limitação na quantidade de dados classificados como óbitos resultou em desafios durante o processo de análise. A proporção da classe sintomática foi bastante reduzida, variando entre 0,2% e 3,9% para todas as variáveis consideradas. Essa desproporção acaba por afetar a classificação dos casos assintomáticos e, em alguns momentos, pode levar a uma sobrevalorização dessa classe.

Consequentemente, isso pode resultar em previsões erroneamente altas, predominando a classificação correta dos casos sintomáticos. Para corrigir esse viés e avaliar o desempenho de forma adequada, foram utilizadas métricas como recall, precisão e pontuação F1.

A Tabela 04 apresenta um resumo das métricas de desempenho para os cinco temas analisados. Observou-se que as melhores análises de precisão e pontuação F1 foram alcançadas para a previsão de óbito, saturação de O₂ inferior a 95% e alterações detectadas em imagens de raio-X ou tomografia. Em particular, a taxa de 97% de análise correta para os óbitos indica que o modelo rotulou erroneamente apenas 3% das amostras classificadas como assintomáticas.

A precisão de 94% significa que em apenas 6% dos casos o modelo classificou incorretamente uma amostra como sintomática, ou seja, relacionada à classe classificatória. Esse resultado é favorável, considerando o excelente

desempenho do modelo em um conjunto de dados tão desbalanceado, como os presentes nos bancos de dados do Ministério da Saúde.

4 Discussão

Neste estudo quantitativo, exploratório e descritivo foi realizado um resumo inicial da primeira fase de desenvolvimento de uma Inteligência Artificial denominada VIGIEXCELÊNCIA para contribuir para melhores operações e respostas rápidas em meio a pandemia do Covid-19.

O desenvolvimento dessa tecnologia é a primeira descrição de uma Inteligência Artificial com capacidade e efetividade na resposta rápida ao agravo e análise de condições clínicas do paciente.

No presente estudo, os 8208 pacientes com resultado positivo para Covid-19 por meio do exame RT-PCR foram classificados como sintomáticos ¹⁴, poderiam ser monitorados a distância com segurança sem a visita presencial do profissional de saúde ou avaliação em sala de emergência e permanecer por conversa direta de forma remota ¹⁵, por exemplo, por aplicativo de avaliação clínica do paciente, esses padrões de monitoramento podem ser desenvolvidos conforme definido nas diretrizes de gestão de monitoramento e atendimento da Covid-19 pelo Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde ^{14, 15}.

O desenvolvimento dessa IA no Brasil, fortalece a afirmativa da sustentabilidade da implementação e desenvolvimento de uma Inteligência Artificial como tecnologia inovadora, a qual, exige padrões adaptativos à realidade do sistema de saúde pública vigente, no caso, o SUS ^{04, 17}. A característica distintiva das redes LSTM reside em sua habilidade de processar sequências temporais ⁰⁴. Em contextos na vigilância epidemiológica, onde observamos uma progressão contínua de eventos e condições ao longo do tempo, essa capacidade captura padrões temporais complexos e possibilita a realização de uma análise mais profunda de como determinados eventos ou condições que evoluem, contribuindo para a sustentabilidade das descobertas ^{04, 17}. Outro fator é a capacidade das redes LSTM de reter informações de longo prazo ¹⁷.

Em situações de saúde, com evoluções crônicas ou ao analisar padrões de longo prazo que contribuem para resultados de saúde, a memória de longo prazo se torna essencial. As redes LSTM superam o desafio do desvanecimento do gradiente,

permitindo que informações relevantes sejam mantidas por períodos estendidos, fornecendo assim uma base sólida para análises sustentáveis¹⁷. A predição precisa é outra característica que eleva a sustentabilidade dos achados obtidos através de redes LSTM¹⁷. A capacidade dessas redes de aprender dependências complexas nos dados permite a antecipação de tendências futuras, fornecendo *insights* para a tomada de decisões preventivas. Essa habilidade é particularmente precisa em contextos na vigilância epidemiológica, onde a capacidade de prever cenários futuros pode impactar positivamente os resultados de saúde. Além disso, a capacidade das redes LSTM de se adaptar a mudanças nas condições dos dados contribui para a robustez e sustentabilidade dos achados. Em ambientes de saúde dinâmicos, onde os padrões de saúde dos pacientes podem evoluir, a flexibilidade das redes LSTM em se ajustar a essas mudanças é um atributo importante de ser aplicado¹⁷. A capacidade de lidar com dados heterogêneos é outra característica que destaca as redes LSTM na análise de dados em saúde. A integração eficaz de diferentes tipos de dados, como dados clínicos, biomédicos, demográficos e epidemiológicos contribui para uma análise mais abrangente e, conseqüentemente, para achados mais sustentáveis. Em conclusão, o algoritmo desenvolvido para ser usado na VIGIEXCELÊNCIA e aplicado nas redes neurais LSTM na análise de dados temporais em saúde representa um avanço significativo. Suas características distintivas, como processamento eficaz de sequências temporais, memória de longo prazo, predição precisa, capacidade de adaptação e manuseio de dados heterogêneos, convergem para fornecer achados sustentáveis e valiosos, enriquecendo assim a compreensão e o impacto nas práticas de saúde. Por isso, o algoritmo desenvolvido para análise de dados para a VIGIEXCELÊNCIA, foi padronizado para ser utilizado no Sistema Único de Saúde e alavancando os recursos financeiros disponíveis na região do território escolhido para modelagem de dados^{03, 14}.

O Brasil é um país continental¹⁷, com suas complexidades e dificuldades e necessita de tomada de ações de tecnologia inovadoras^{04, 17} e soluções em saúde com eficiência a fim de vencer vários obstáculos na saúde pública brasileira¹⁷.

O município descrito neste estudo pertence ao agrupamento, conforme dados do IBGE, mais elevado economicamente no território brasileiro¹⁹, sendo que, a utilização de tecnologia pelo sistema gestor de saúde pode ter melhor acessibilidade para soluções tecnológicas com uso de Inteligência Artificial¹⁰.

O recurso tecnológico, entretanto, a estrutura financeira de projetos em

inovação tecnológica no Brasil são os principais pontos limitantes para o desenvolvimento de Inteligências Artificiais^{15, 16}.

O desenvolvimento da VIGIEXCELÊNCIA foi um esforço colaborativo de instituições de ensino e saúde pública e ensino particular. No Brasil, é importante desenvolver acessibilidade nos projetos de implementação de novas ferramentas inovadoras na saúde pública em parceria com instituições particulares com a finalidade de trazer apoio e proteção ao desenvolvimento de tecnologias inovadoras para saúde^{04, 18}.

O Sistema Único de Saúde faz a cobertura da maioria da população como plano de saúde^{02, 03} e desenvolver uma inovação tecnológica sustentável economicamente e ágil⁰⁴ para ofertar um acesso mais amplo e alavancar a equidade na saúde requer esforços coordenados entre instituições públicas e privadas¹⁷, principalmente universitárias de pesquisa¹⁹.

O SUS precisa por meio da sua gestão pública automatizar um plano de implementação bem desenvolvido¹⁹, com métricas e protocolos rigorosos para avaliar o desempenho^{10, 19}, segurança e eficácia ao longo do tempo¹⁸, que estimule o desenvolvimento de tecnologias inovadoras para o SUS, entretanto, pode-se encontrar uma dificuldade devido a aplicabilidade dos bancos de dados brasileiros ser por sistema de registro não unificado^{19, 20}.

A VIGIEXCELÊNCIA é uma Inteligência Artificial eficaz em avaliar informações relacionadas ao agravamento do paciente com Covid-19 e formulação de resposta rápida, cuja finalidade é integrar a ambiente de dados, conectar e organizar, e desta forma, executar a modelagem de dados com cálculos estatísticos complexos, comparar resultados com faixas probabilísticas e definir com precisão sobre condições favoráveis ou não favoráveis para a ocorrência de um agravo e uma resposta rápida.

O algoritmo foi desenvolvido conforme protocolos do Ministério da Saúde, com treinamento em um ambiente real e indicou qual paciente pode estar em risco de agravamento ou morte e como o território pode definir estratégias para o agravo. É importante destacar que a VIGIEXCELÊNCIA indica o risco de determinado território baseado nas informações dos dados e nas informações clínicas dos pacientes (identificação de alterações de sinais e sintomas e alterações em exames de imagem)^{14, 17}, registrados pela equipe de saúde no sistema de saúde pública vigente padronizado¹⁹. Sendo assim, considerando essa análise da VIGIEXCELÊNCIA, é importante que os dados epidemiológicos e clínicos dos pacientes, estejam

disponíveis rapidamente, o ideal seria no mesmo momento em que são coletados pelo profissional de saúde ²².

E, semelhantemente os dados de informação laboratorial de análise clínica e demais serviços de apoio devem ser disponibilizado rapidamente ^{22, 23}.

Os profissionais de saúde no Brasil são treinados para agir proativamente e tomar decisões clínicas críticas antes de registrar sua tomada decisão no sistema de informação ¹⁵, isso se configura um desafio no Brasil ¹⁴, sabe-se que a documentação dos cuidados prestados e da evolução clínica dos pacientes internados em qualquer serviço de saúde na rede SUS é tanto uma obrigação como uma necessidade para a continuidade do cuidado e efetividade ²³.

Aprimorar a coleta de dados no SUS e registro das informações nos bancos de dados dos municípios no sistema de informação do SUS é uma necessidade atual ^{22, 23}. Trata-se de uma demanda que fortalece a continuidade e qualidade dos cuidados dos pacientes no município e um compromisso ético do profissional de saúde ²³. O desenvolvimento de algoritmo para tomada de decisão ^{21, 29} na vigilância epidemiológica otimiza o processo de diagnóstico ^{16, 28}, tratamento e monitoramento, e aproxima os profissionais de saúde da sua missão de salvar vidas ²³.

O uso de uma Inteligência Artificial, como a VIGIEXCELÊNCIA, na tomada de decisões resulta a melhoria no desempenho das equipes assistenciais e a evolução da IA com a prática na tomada de decisões na epidemiologia. Os principais benefícios do uso de uma Inteligência Artificial em potencial se apresentam principalmente à despeito dos desafios de ordem tecnológica ^{28, 29} principalmente como os de infraestrutura em relação a terminais de computador ²⁴, equipamentos de registros de dados no município ²⁴, tabletes, *smartphones* institucionais e rede de *Wi-fi* ²⁷, os relacionados ao uso de *hardwares* e *softwares* pelo profissional de saúde ^{21, 24}, a desconfiança na acurácia da tecnologia, entre outros que diminuem o fortalecimento do sucesso na implantação de projetos de Inteligência Artificial na vigilância epidemiológica ²³. Notavelmente, este estudo descritivo inicial apresenta vários pontos fortes. Embora, a presença de limitações no desenvolvimento desta Inteligência Artificial, sua implementação alimentada por testes recorrentes com dados de forma supervisionada para avaliar riscos relacionados ao Covid-19 e ofertar a utilização ideal no diagnóstico, monitoramento e tratamento com uma estrutura flexível no território do SUS construído sob demandas acessíveis.

Este estudo é semelhante ao resultado de Hautz *et al.*, (2021) ²⁴ em relação

ao desenvolvimento de tecnologias inovadoras para auxiliar a equipe de saúde em suas ações e assim, diminuir a sobrecarga do sistema de saúde pública e aumentar a probabilidade do acesso com eficiência ao sistema de saúde no Brasil.

Todas as ações resumidas no desenvolvimento desta Inteligência Artificial foram validadas junto às autoridades de saúde no Brasil, especificamente no município e universidades, portanto, a segurança foi garantida com base na avaliação rigorosa das instituições responsáveis em cada território onde o algoritmo foi implementado.

Sendo assim, ofertamos na primeira fase do estudo um algoritmo com a finalidade de alavancar a utilização de tomada de decisões, diagnóstico, monitoramento e tratamento em meio ao Covid-19 na pandemia.

Este estudo descritivo destaca a iniciativa na inovação de instituições públicas e privadas bem estruturadas, aliadas ao incentivo sustentável, o qual, pode gerar valores na área da saúde principalmente entre países de renda baixa ou média. Em suma, o uso de Inteligência Artificial na vigilância epidemiológica e gestão em saúde pode melhorar a acessibilidade por meio de soluções eficazes e eficientes para o SUS.

5 Conclusão

O desenvolvimento e a implantação de uma Inteligência Artificial visam desenvolver maior acesso e otimização da tomada de decisão na vigilância epidemiológica e pode reduzir a carga horária humana nas ações e os erros. O uso de IA na vigilância epidemiológica melhora a prestação de serviço de saúde.

E, o desenvolvimento de uma política no SUS para o uso de Inteligência Artificial a nível nacional, estadual e municipal deve ser implantada em caráter de urgência com a finalidade de tornar o serviço de vigilância epidemiológico mais eficaz e eficiente no território brasileiro.

6 Referências

1. GLERIANO, J. S. et al. Reflexões sobre a gestão do Sistema Único de Saúde para a coordenação no enfrentamento da COVID-19. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm**, p. e20200188–e20200188, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1123413>

2. DERMINDO, M. P. Gestão eficiente na saúde pública brasileira. **JMPHC | Journal of Management & Primary Health Care | ISSN 2179-6750**, v. 11, 12 dez. 2019. Disponível em: <https://jmphc.emnuvens.com.br/jmphc/article/view/933/851>
3. RIBEIRO, P. T.; TANAKA, O. Y.; DENIS, J.-L. Governança regional no Sistema Único de Saúde: um ensaio conceitual. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1075–1084, abr. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/kg6ybTqMhW3XJwBMmWwbjgt/?lang=pt>.
4. SHIMIZU, H. E. et al. Regionalização da saúde no Brasil na perspectiva dos gestores municipais: avanços e desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. suppl 2, p. 3385–3396, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/PcGfvXTSWTxWWKdMbkNNQmw/#>.
5. BRASIL. Decreto nº 7616, de 17 de novembro de 2011. Decreto nº 7.616 de 17/11/2011. **Diário Oficial da União**, 18 nov. 2011c. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/norma/588351>.
6. DENIS, F. et al. Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer. **JAMA**, v. 321, n. 3, p. 306, 22 jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667494/>.
7. GALMICHE, S. et al. Implementation of a Self-Triage Web Application for Suspected COVID-19 and Its Impact on Emergency Call Centers: Observational Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 22, n. 11, p. e22924, 23 nov. 2020. Disponível em: <https://www.jmir.org/2020/11/e22924>.
8. GABARRON, E. et al. What Do We Know About the Use of Chatbots for Public Health? **Studies in Health Technology and Informatics**, v. 270, p. 796–800, 16 jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570492/>.
9. HAASE, C. B. et al. “You should see a doctor”, said the robot: Reflections on a digital diagnostic device in a pandemic age. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 49, n. 1, p. 33–36, 18 dez. 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494820980268>.
10. KELLY; MACHADO, S.; MARCOS. Inteligência Artificial e sua Aplicação em Serious Games para Saúde. 1 dez. 2014. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/438>
11. LI, B. et al. Combining multivariate statistical techniques and random forests model to assess and diagnose the trophic status of Poyang Lake in China. **Ecological Indicators**, v. 83, p. 74–83, 1 dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.07.033>.
12. **Python Exploratory Data Analysis Tutorial**. 2017. Disponível em: <https://www.datacamp.com/tutorial/exploratory-data-analysis-python>

13. SAÚDE, B. M. DA S. S. DE V. EM S. D. DE V. DE D. E A. NÃO T. E P. DA. Saúde Brasil 2018: uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. **Saúde Brasil 2018: uma análise da situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas**, p. 424–424, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmis/resource/pt/mis-40352>
14. CORONAVÍRUS, N. **Protocolo de Tratamento do**. 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/40195/Protocolo_Tratamento_Covid19.pdf?sequence=2&isAllowed=y
15. ALMALKI, M.; AZEEZ, F. Health Chatbots for Fighting COVID-19: a Scoping Review. **Acta Informatica Medica**, v. 28, n. 4, p. 241, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627924/>.
16. MONAGHESH, E.; HAJIZADEH, A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1–9, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738884/>.
17. CRODA, J. H. R. et al. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000100021>.
18. MUNSCH, N. et al. Diagnostic Accuracy of Web-Based COVID-19 Symptom Checkers: Comparison Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 22, n. 10, p. e21299, 6 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001828/>.
19. CARVALHO, G. A saúde pública no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 27, n. 78, p. 7–26, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/HpvKjJns8GhnMXzqGDP7zzR/>.
20. SICHMAN, J. S. Inteligência Artificial e sociedade: avanços e riscos. **Estudos Avançados**, v. 35, n. 101, p. 37–50, abr. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/c4sqqrthGMS3ngdBhGWtKhh/>.
21. **Machine Learning May Help in Early Identification of Severe Sepsis**. 2017. Disponível em: <https://www.thoracic.org/about/newsroom/press-releases/conference/giannini-machine-learning-and-sepsis.php>
22. GONÇALVES, L. S. et al. Implementation of an Artificial Intelligence Algorithm for sepsis detection. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 3, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/DB8459YKwtVth4YX8vqxTJp/>
23. RAMOS, E. M. Complicações iatrogênicas no atendimento de emergência de um hospital público. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 7, n. 6, p. 4514–4520, 25 maios 2013. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/index.php/revistaenfermagem/article/view/11694>

24. HAUTZ, W. E.; EXADAKTYLOS, A.; SAUTER, T. C. Online forward triage during the COVID-19 outbreak. **Emergency Medicine Journal**, v. 38, n. 2, p. 106–108, 1 fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310732/>.
25. REGULAMENTO SANITARIO INTERNACIONAL. 2ª edición. 1.Legislación sanitaria. 2.Control de enfermedades transmisibles - legislación. 3.Notificación de enfermedad. 4.Cooperación internacional. I.Organización Mundial de la Salud. 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/paf/regulamentosanitariointernacional/arquivos/7184json-file-1>.
26. MENKE, E. J. Series of Jupyter Notebooks Using Python for an Analytical Chemistry Course. **Journal of Chemical Education**, v. 97, n. 10, p. 3899–3903, 1 set. 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ACS.JCHEMED.9B01131>
27. POWERS, D. M. W. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. **arXiv:2010.16061 [cs, stat]**, 10 out. 2020. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/2010.16061>
28. SHERRATT, F.; PLUMMER, A.; IRAVANI, P. Understanding LSTM Network Behaviour of IMU-Based Locomotion Mode Recognition for Applications in Prostheses and Wearables. **Sensors**, v. 21, n. 4, p. 1264, 10 fev. 2021. Disponível em: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/understandinglstmnetworkbehaviour-of-imu-based-locomotion-mode>.
29. **Bem vindo - OPENDATASUS.** Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/>
30. CASTOR, E. C. S. et al. Chatbot: impactos no ambiente acadêmico de uma universidade do Rio de Janeiro. **P2P E INOVAÇÃO**, v. 8, n. 1, p. 71–92, 28 set. 2021. Disponível em: <https://revista.ibict.br/p2p/article/view/5760>.

6.3 ARTIGO 3 - USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE TO PREDICT COVID-19 MORTALITY BASED ON DEFICIENCIES IN VITAMIN D, ZINC AN ANEMIA: A DATA ANALYSIS STUDY

Título: “Using Artificial Intelligence to predict Covid-19 mortality based on deficiencies in Vitamin D, Zinc an Anemia: A data analysis study”.

Eliza Miranda Ramos

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

Alexandra Maria Almeida Carvalho

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

USING AI TO PREDICT COVID-19 MORTALITY BASED ON DEFICIENCIES IN VITAMIN D, ZINC AND ANEMIA: A DATA ANALYSIS STUDY

Eliza Miranda Ramos^{1,2}, Vitor Hugo dos Santos Duarte³, Alexandra Maria Almeida Carvalho^{1,2}

¹Laboratório de Estudos Epidemiológicos, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brazil

²Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, UFMS – Campo Grande (MS), Brazil

³Faculdade de Computação, FACOM-UFMS – Campo Grande (MS), Brazil

Corresponding author: Eliza Miranda Ramos – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - Avenida Senador Fillinto Muller, s/n - Vila Ipiranga – CEP: 79074-460 - Campo Grande (MS), Brazil - E-mail: elizamirandaramos@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 challenges addressed in Brazil through AI analysis data to predict the likelihood of death and guide testing, treatment and virus control. The study explores strategies to combat SARS-CoV-2 and reduce fatalities. **Objective:** To develop machine learning algorithms that can predict the likelihood of death in COVID-19 patients with deficiencies in Vitamin D, Zinc and the presence of Anemia. **Methods:** A total of 15,526 patients were analyzed. We utilized the 'Bloom Filters' technique to establish true pairs of patients with deficiencies in vitamin D, zinc, and anemia, who had laboratory-confirmed positive results for COVID-19 through RT-PCR testing. A sample of 75 patients was selected, and the D-SMOTE technique was applied to mitigate sample imbalances, improving the representativeness of the classes. **Results:** Results revealed significant associations between low levels of vitamin D and zinc and an increase in mortality, especially among female patients. The analysis also highlighted complex correlations between immunological markers and nutritional deficiencies. Machine learning algorithms, such as LGBM, XGBoost, and ANN, showed remarkable performance in predicting deaths, indicating the effectiveness of these approaches in identifying at-risk groups. The D-SMOTE technique emerged as a crucial strategy for balancing imbalanced data, providing more accurate analyses. **Conclusion:** Contributes to understanding the application of artificial intelligence in predicting fatal outcomes of COVID-19, emphasizing the importance of considering factors such as gender,

age, and biochemical markers for differentiated approaches in clinical and epidemiological management.

Keywords: COVID-19; Artificial Intelligence; Machine Learning; Anemia, Vitamin D; Zinc.

INTRODUCTION

The SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, originated in Wuhan, China, in December 2019, spreading globally from February 2020^{1,2}. In the Brazilian context, since then, the health and technology sectors have implemented innovative strategies for virus diagnosis, monitoring, and treatment, aiming to assess risks, determine severity in patients, and reduce mortality rates³. Technological advancement, especially in the field of machine learning applied to health, plays a significant role in improving diagnoses and optimizing the time of healthcare professionals⁴. Recent studies, such as that conducted by Weng et al. (2017)⁵, highlight the effectiveness of these approaches in predicting cardiovascular diseases, emphasizing the superiority of neural network models compared to traditional methods recommended by the American College of Cardiology⁶. This finding underscores the importance of incorporating advanced technologies to enhance the accuracy of health prognoses^{5,6}.

Another relevant study, carried out by Green (2018)⁷, focused on building predictive models for diseases such as hypertension using diverse data from the Understanding Society research. The results, with a prediction accuracy reaching 71%, emphasize the importance of detailed data, including health information, in the effective formulation of predictive models⁸. Factors such as physical activity and health conditions have emerged as fundamental predictors, highlighting the need to integrate various elements in predictive analysis^{7,8}.

In the Brazilian context, Oliveira et al. (2017)⁹ directed their efforts towards the prevention and early detection of undiagnosed diabetes, using data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA). The application of five machine learning algorithms in building predictive models emphasizes the potential utility of these techniques in clinical practice⁹.

Considering the implementation of these technological advances in the Brazilian Unified Health System (SUS), there is a strategic opportunity to optimize resources, expedite diagnoses, and improve system efficiency ¹⁰. The incorporation of machine learning algorithms into SUS can contribute to a more personalized and effective approach to patient care, as well as enable a more precise allocation of resources and preventive strategies. However, it is imperative to ensure that such advances are accessible and inclusive, meeting the diverse realities and needs of the population served by SUS. This connectivity between scientific studies and their practical applicability reinforces the importance of a holistic approach in integrating technological innovations into the healthcare sector ^{10, 11}.

In Brazil, managing deaths within the scope of the Brazilian Unified Health System (SUS) during the COVID-19 pandemic faces significant challenges. Identifying the causes leading to death presents obstacles, including observed correlations between low levels of vitamin D, zinc, or anemia in fatal cases linked to nutrigenomics. Nutritional deficiencies, such as zinc, iron, and vitamin D, can contribute to deaths related to SARS-CoV-2.

Thus, the main objective of this study is to develop machine learning algorithms capable of predicting the probability of death in COVID-19 patients with deficiencies in vitamin D, zinc, and anemia.

METHODS

The patient cohort was derived from data collected in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, through the Unified Health System (SUS) on the OpenDataSUS platform (<https://opendatasus.saude.gov.br/>), and anonymized information from private databases of the municipality and OpenDataSUS of almost 15.526 patients documenting sociodemographic details, clinical condition histories with laboratory results and imaging, epidemiological conditions, referrals, hospital admissions, and biological outcomes. Research ethics approvals were granted by the Research Ethics Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul (CEAA: 4269320.0.0000.0021), protocol number 4.676.812. The patient cohort was registered in public health units between the ages of 18 and 100 years initially, and these patients had complete data for the initial baseline variables (age, sex, O₂ saturation, comorbidities, admission to Intensive Care Unit, X-ray lung injury type, quantification

of vitamin D, zinc, and iron, glycated hemoglobin, D-dimer, presence of anemia, CD4TL, CTLCD8+, CD8TL, CD3%, NK, IL-10, IL-04, IL-8) used in the established 12-month risk prediction model by Orellana et al. (2022) ¹². The initial date was set as June 1, 2020, allowing all patients within the cohort to be followed for 12 months. The end of the study was specified as June 1, 2021, the latest date for which the municipality had provided an updated dataset. Individuals outside the specified age range before or on the initial date were excluded from the analysis. The twenty core risk variables mentioned above were used to derive an initial risk prediction model using the equations published in the Ministry of Health guidelines for assessing COVID-19 deaths ¹³. To compare machine-learning algorithms, eight additional variables with the potential to be associated with COVID-19 death were included in the analysis. These variables were selected based on their inclusion in COVID-19 death risk algorithms published by Silva, Silva Neto (2022) ¹⁴ and were reviewed by practicing epidemiologists (EMR and AMAC). For eight additional continuous variables, some levels of missing data were present. Mean imputation, a common approach to handling missing values in machine-learning algorithms ¹⁵, was used. It was also hypothesized that missing values in certain clinical variables (laboratory results) might indicate reduced relevance analysis in some patients, given the underreporting of normal values in emergency and primary care database records ¹⁶. In total, 18 variables were analyzed in the machine-learning models before the baseline, including only 75 patients (Table 02).

In this study, to address disparities in data distribution, the strategy adopted involved implementing the SMOTE technique ¹⁷ in conjunction with oversampling. SMOTE ^{17, 18} evaluates minority samples in relation to the centroid, generating synthetic samples by multiplying the difference between the centroid and the distance for each centroid by a factor, with the crucial inclusion of the seed to determine the total value. This technique, integrated with the use of Bloom Filters ¹⁹ in the selection and validation of patients, was enhanced by D-SMOTE, generating synthetic instances in the minority class. The synthetic samples, introduced to the nearest neighbors, improved the representation of less frequent classes. The statistical approach combined inferential and descriptive methods, highlighting differences between patient groups. Using Python in Google Colab, ANOVA and t-tests were applied to continuous variables such as age, O2 saturation, and days of ICU stay, while the chi-square test was employed for categorical variables. Multivariate analysis with Forward Stepwise

logistic regression explored independent variables related to the outcome of death with nutritional deficiencies, considering $p < 0.05$ as significant ²⁰.

RESULT

This study investigated the relationship between specific nutritional deficiencies and mortality outcomes in patients diagnosed with COVID-19 in the municipality of Campo Grande, in the state of Mato Grosso do Sul, Brazil. Data were obtained from the public health system SUS (OpenDataSUS) and a municipal database, totaling 75 patients, focusing on COVID-19-related deaths and deficiencies in vitamin D, zinc, and iron. Individuals under the age of 18 were excluded to ensure homogeneity in the samples. The Bloom Filters approach facilitated the efficient identification of matches between data sets, validated in two stages to mitigate its probabilistic nature. The D-SMOTE technique was crucial to address class imbalance, ensuring a fair representation of death cases in machine learning models. The mean or mode imputation technique was applied to handle missing values. To compare machine learning risk algorithms, the study population was divided into a Training cohort, where COVID-19 death risk algorithms were derived, and a Validation cohort, where the algorithms were tested and applied. The Training sample was derived from a random sampling of 65 patients from the Campo Grande municipal database in Mato Grosso do Sul, and the "Validation" cohort comprised the remaining 10 patients. Six machine learning algorithms were employed: logistic regression ²¹, BDT ²², SHAP ²², ANN ²³, XGBoost ²⁴, and LGBM ²⁵. These algorithms were selected based on their ease of implementation in electronic health records in the municipality. The development of risk algorithms in the training cohort and the application of these algorithms to the validation cohort were conducted using Python with specific library packages ²⁶. The hyperparameters of each model were determined through a grid search and cross-validation with two folds in the training cohort to identify values that provided the best performance ²⁷.

We presented the evaluated variables in Tables 1 and 2 for the examination of interactions between variables.

Table 1: Descriptive analysis of clinical and demographic characteristics of the sample in the city of Campo Grande, Brazil, in the year 2023.

Variables	Positive Cases with Death and Deficiency of Elements (65)	Positive Cases with Death without Deficiency of Elements (Control) (10)	Total Mean (SD) (75)	p-valor
Age (Years) (Mean)	66	70	68	<0,001
Gender (% n)				
Female	62,0	9,0	35,5	<0,001
Male	22,5	6,5	14,5	0,05
O2 Saturation % (Mean)	74,4	91,0	82,7	0,05
Comorbidities (n)				
No Comorbidities	04	02	03	0,001
Diabetes mellitus	60	04	32	0,001
Obesity	42	06	24	0,002
Hypertension	61	08	34	0,001
Intensive Care Unit (ICU) Admission - Days (Mean)	65	10	37	0,001
Presence of Lung Cavitory Lesion (n)	65	05	35	0,002

Source: OpenDataSUS, 2024.

As expected, women represented 62% of the sample, with an average age of 66 years. In patients with the mean age (68 ± 0 versus 70 ± 0 , $p < 0.001$), there were deaths related to nutritional element deficiencies, with an association in young adults and unfavorable outcomes. The critical analysis also highlights significant differences in O2 saturation, revealing lower values in positive cases with deaths and element deficiencies (74.4 ± 0) compared to the control group (91.0 ± 0 , $p = 0.05$). This decrease in O2 saturation emerges as a critical indicator of the severity of patients' condition, indicating the importance of this parameter in prognostic evaluation. Additionally, the presence of comorbidities such as diabetes mellitus, obesity, and hypertension shows significant differences between groups, providing insights into the influence of these factors on patient outcomes. It is important to emphasize that the average length of stay in the ICU also stands out, being longer in positive cases with deaths and element deficiencies (37 days) compared to the control group (10 days), reinforcing the

association between the severity of the condition and unfavorable outcomes (Table 1). The presence of cavitory lung lesions shows a significant association with deaths, suggesting that the assessment of lung condition may be crucial in predicting adverse outcomes. In summary, the critical analysis of these data highlights not only differences between groups but also emphasizes specific variables that can serve as important prognostic markers, informing future clinical and therapeutic approach strategies (Table 2).

Table 2: Descriptive Analysis of Biochemical Indices in Positive Groups with Deficiency and Without Deficiency of Vitamin D, Zinc, and Presence of Anemia, Brazil, 2023.

Variables	Positive Cases with Death and Deficiency of Elements (65)	Positive Cases with Death without Deficiency of Elements (Control) (10)	Total Mean (SD) (75)	p-valor
Vitamin D (Mean)				
≤ 12 ng/dl	02	01	02	0,001
≤ 20 ng/dl	55	04	29	0,001
≥ 30 ng/dl	01	03	02	0,002
Zinc (Mean)				
≤ 71 mcg/dl	54	08	31	0,05
≥ 70 mcg/dl	22	02	12	0,05
Glycated Hemoglobin(%)	8,1	7,1	7,6	0,003
D-dimer (ng/ml)	550	150	350	0,001
Anemia (n)	64	06	35	0,002
CD4TL (células/mm³)	785	808	796	0,001
CTLCD8+ (células/mm³)	20.894	19.978	20.436	0,001
CD8TL (células/mm³)	544	486	515	0,001
CD3%	59	62	60,5	0,001
NK (células/mm³)	426	442	434	0,001
IL-10 (pg/ml)	6,18	5,9	6,0	0,05
IL-04 (pg/ml)	34,4	34,1	34,2	0,05
IL-08 (pg/ml)	6652	7433	7042,5	0,001

Source: Prefeitura Municipal de Campo Grande, 2024.

It is also noteworthy that distinct patterns are observed between positive cases with deaths and nutritional deficiencies and positive cases with deaths but without nutritional deficiencies. These results provide valuable insights into the associations between biochemical variables and outcomes. In the group with deaths and nutritional deficiencies, there is a significant prevalence of low vitamin D levels, especially those

≤ 12 ng/dl, associated with an average of 2 deaths, demonstrating a high correlation ($p=0.001$). The analysis also reveals a striking association between lower zinc levels (≤ 71 mcg/dl) and an increase in the average number of deaths ³¹, with a p-value of 0.05 (Table 3).

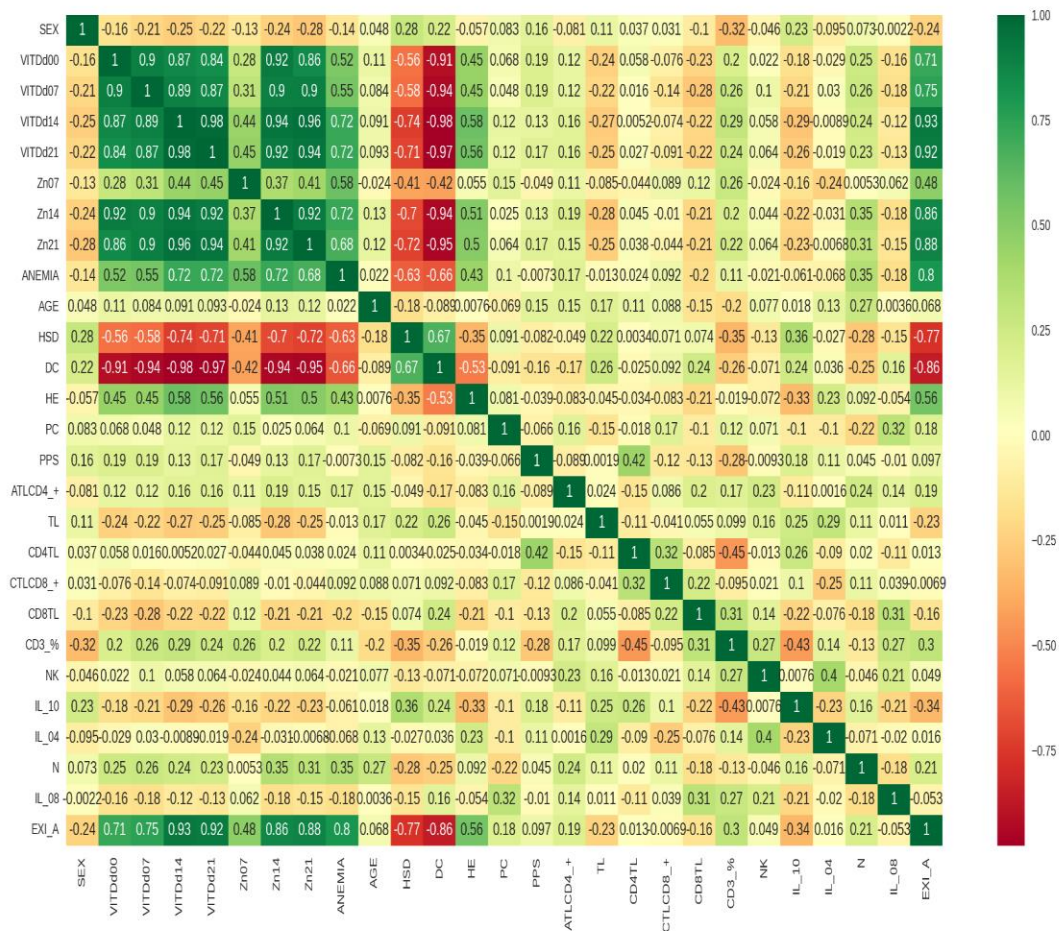
Table 3: Analysis after the application of D-SMOTE on Clinical, Demographic, and Biochemical Characteristics of Patients.

Variables	Positive Cases with Deaths and Element Deficiency (After D-SMOTE)	Positive Cases with Deaths without Element Deficiency (Control) (After D-SMOTE)	Total (After D-SMOTE)
Age (Years) (Mean ± SD)	68 ± 2	70 ± 2	68 ± 2
Gender (% n)	Female: 46,5	Female: 13,5	Male: 40,0
Oxygen Saturation % (Mean ± SD)	74,4 ± 1,2	91,0 ± 1,5	82,7 ± 1,3
Comorbidities (n)	No Comorbidity: 53	No Comorbidity: 7	Diabetes Mellitus: 15.0; Obesity: 20.0; Hypertension: 23.0
Intensive Care Unit (ICU) Admission - Days (Mean)	65	10	37,5
Pulmonary Cavitory Lesion (n)	65	5	35
Vitamin D (Mean ± SD)	≤ 12 ng/dl: 2 ± 0	≤ 20 ng/dl: 1 ± 0	≥ 30 ng/dl: 3 ± 0
Zinc (Mean ± SD)	≤ 71 mcg/dl: 54 ± 0	≤ 71 mcg/dl: 8 ± 0	≥ 70 mcg/dl: 2 ± 0
Glycated Hemoglobin (%) (Mean ± SD)	8,1 ± 0,2	7,1 ± 0,2	7,6 ± 0,2
D-dimer (Média ± SD)	550 ± 0	150 ± 0	350 ± 0
Anemia (n)	64	6	35
CD4TL (Mean± SD)	785 ± 0	808 ± 0	796 ± 0
CTLCD8+ (Mean ± SD)	20.894 ± 0	19.978 ± 0	20.436 ± 0
CD8TL (Mean± SD)	544 ± 0	486 ± 0	515 ± 0
CD3% (Mean± SD)	59 ± 0	62 ± 0	60,5 ± 0
NK (Mean ± SD)	426 ± 0	442 ± 0	434 ± 0
IL-10 (Mean ± SD)	6,18 ± 0	5,9 ± 0	6,0 ± 0
IL-04 (Mean ± SD)	34,4 ± 0	34,1 ± 0	34,2 ± 0
IL-08 (Mean ± SD)	6652 ± 0	7433 ± 0	7042,5 ± 0

Source: Author's own, 2024.

Tables 3 and 4 below provide a synthesis of the main metrics and results of the estimated models. In this regard, a correlation matrix was constructed (Figure 1), and some metrics were obtained from its results. Accuracy represents the total percentage of correct predictions of the analyzed models (Table 4).

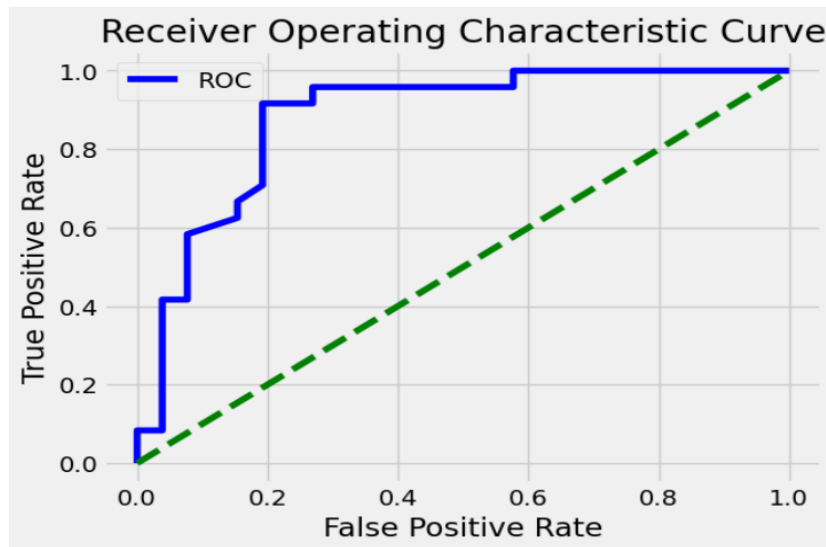
Figure 1: Biochemical index with correlation of features.



Source: OpenDataSUS e PMCG, 2024.

This metric is not always a very good measure for working with classification models, as it can lead to the belief that a model that correctly predicts an LGBM class but makes many errors in predicting the LR class is a very bad model. Therefore, sensitivity and specificity metrics were considered. Specificity is the model's ability to not predict a negative instance as positive (not making type 1 errors), i.e., for all instances classified as positive, what percentage is correct. The sensitivity metric shows the model's ability to find all positive instances, i.e., for all instances that are positive, what is the percentage of correct predictions. The alternative was to develop the Receiver Operating Characteristic (ROC) and calculate the Area Under the Curve (AUC) to measure the model's predictive ability through sensitivity and specificity prediction (Figure 2).

Figure 2: ROC Curve for outcome prediction by the ANN model in each of the 75 tests of COVID-19 patients with progression to death and nutritional deficits.



Source: OpenDataSUS e PMCG, 2024.

Figure 2 presents the ROC curve of the ANN model, demonstrating its ability to predict results in COVID-19 patients and aiding in the identification of patients at risk of death. Throughout the external validation process, determining hyperparameters associated with the selected AUROC curve was performed using a consistent approach of a 10-fold cross-validation grid search. This methodology was applied to the training set, comprising approximately 15 samples, for the derivation of adjusted predictive models, considering a pair of parameters for each equivalent algorithm. Subsequently, these models were thoroughly evaluated on the test data, totaling about 60 observations. The analysis revealed that quantifying levels of vitamin D, zinc, and assessing the presence of anemia played crucial roles in predicting the analyzed outcomes. Notably, the application of the ANN model proved to be especially relevant, providing valuable insights to guide therapeutic decisions and optimize the immune response of patients, as evidenced in Table 4.

Table 4: Performance metrics for the main algorithms in each outcome class for the test sets, Brazil, 2023.

<i>Algorithms</i>	<i>Positive Cases with Death and Deficiency of Elements</i>		<i>Positive Cases with Death and without Deficiency of Elements *</i>		<i>Accuracy</i>
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	
<i>LGBM</i>	0.838	0.869	0.90	0.92	0.92
<i>XGBoost</i>	0.869	1.00	0.93	0.83	1.00
<i>SHAP</i>	0.917	0.869	0.91	0.92	0.91
<i>ANN</i>	1.00	0.96	0.92	0.89	0.95
<i>BDT</i>	1.00	1.00	0.91	0.92	1.00
<i>LR</i>	0.34	0.29	0.35	0.35	0.37

Source: Author's own, 2024. * For LGBM, the accepted threshold for COVID-19 mortality based on the presence of cellular changes is 0.0080, with vitamin D deficiency at 0.09, zinc deficiency at 0.05, and anemia at 0.001. For XGBoost, the accepted threshold for COVID-19 mortality with vitamin D deficiency is 0.07. Zinc deficiency is at 0.03, anemia at 0.01, and the presence of cellular changes at 0.060.

These analytical approaches confer notable benefits, both qualitatively and quantitatively, in the health domain, achieving an efficacy of 100%. It is important to highlight that results exceeding 0.99 exhibited distinctive predictive characteristics for diagnosis, demonstrating a specificity of 100%, sensitivity of 96%, positive predictive value of 92.86%, and negative predictive value of 99%, resulting in an Area Under the Curve (AUC) of 1.00. These findings emphasize the robustness and accuracy of the proposed model in identifying and prognosing the analyzed clinical outcomes. It is important to note that the Light Gradient Boosted Machine (LGBM) showed remarkable performance, achieving a sensitivity of 83.8% and specificity of 86.9%. The Extreme Gradient Boosted (XGBoost) demonstrated notable sensitivity of 86.9%, along with a specificity of 100%. The SHAP algorithm showed a sensitivity of 91.7% and specificity of 86.9%, while the Artificial Neural Network (ANN) achieved perfect sensitivity of 100%, with a specificity of 96%. Basic Decision Trees (BDT) also achieved excellent results, with sensitivity and specificity of 100%. It is important to note that, for the LGBM and XGBoost algorithms, specific thresholds for mortality were established, considering different nutritional deficiencies. LGBM considered deficiencies in vitamin D, zinc, and anemia, while XGBoost included deficiency in vitamin D, zinc, anemia, and cellular changes. The specific identification of deficiencies associated with COVID-19 mortality achieved an accuracy of 100%, highlighting the high ability to identify death

cases related to the investigated deficiencies. These results demonstrated the effectiveness of these algorithms in identifying death cases associated with the nutritional deficiencies in question. The precise calibration of these algorithms allowed the selection of cases with a high probability of COVID-19 mortality, emphasizing the importance of demographic and clinical characteristics in prediction, such as gender, age, D-dimer levels, ICU admission, and the presence of lung injury. In these results, it is noteworthy that the careful selection of specific thresholds for each algorithm allowed for a more in-depth and personalized analysis, contributing to a more accurate approach in identifying critical cases and implementing effective interventions.

DISCUSSION

In this work, we demonstrate the potential of explainable machine learning as a complementary approach to detect and understand deaths from data in models deployed in dynamic environments, related to vitamin D, zinc, and iron deficiency in COVID-19. We retrospectively trained and evaluated a machine learning classifier designed to predict the risk of a patient's death after laboratory confirmation of COVID-19 with vitamin D, zinc, and iron deficiency. Using features describing the laboratory and clinical-epidemiological profile, such as basic patient information, medical history, disease progression details, and main complaints, our ANN model achieved a Receiver Operating Characteristic Area Under the Curve (ROC AUC) of 1.00 (Figure 2) on a COVID-19 test dataset. This performance represents state-of-the-art results comparable to recent severity models (e.g., ROC AUC 0.825–1.00) (27, 29). It is important to note that results exceeding 0.96 exhibited distinctive predictive characteristics for diagnosis, demonstrating 100% specificity, 93% sensitivity, resulting in a ROC AUC of 1.00. These findings emphasize the robustness and accuracy of the proposed model in identifying and prognosticating analyzed clinical outcomes ^{28, 29}. Using COVID-19 as a data derivation exemplar with patients exhibiting vitamin D, zinc, and iron deficiency who succumbed, this shift included a decrease in the percentage of unassessed patients (due to lack of information retrieval), a substantial increase in screening rates, a reduction in the number of laboratory tests performed for cell or element quantification, and an increase in patients complaining of viral symptoms ³¹. This shift in COVID-19 was shown to be correlated with a degradation in the performance of some models (ROC AUC = 0.35; Table 04). As the distribution of

objectives changes (i.e., patients admitted and deceased during the period), sensitivity increases, leading to potentially misleading interpretations³¹. Therefore, monitoring data derivation is important in the context of health and epidemiological surveillance. Even when there is no degradation in model performance³¹, changes in patient progression and worsening behavior based on cell and element quantification should be continuously evaluated to understand factors influencing model output^{32, 33}. Analysis of deaths revealed a higher prevalence in female patients with vitamin D, zinc, and iron deficiencies, corroborating systematic reviews by Lucchetta et al. (2022), showing primarily vitamin D deficiency in reproductive-aged women in Brazil. Vogel-Gonzalez et al. (2021) established correlations between zinc serum levels and COVID-19 deaths, emphasizing the importance of this element in classifying them into risk groups, supporting the need for differentiated approaches in clinical and epidemiological management. Patients with element deficiencies had an average age of 66 years, associated with fatal outcomes, as identified by Pontes et al. (2022). This association between advanced age and fatal outcomes highlights the relevance of considering age as a significant factor in COVID-19 clinical outcomes, correlating with the duration of intensive care unit admissions.

Tracking important characteristics in the model on a monthly basis through six models, assigning values according to their normalization importance in SHAP provides a clear advantage over direct monitoring of input feature distributions³⁴. SHAP quantifies data derivation by co-variables and provides more insights into an accurate model retraining³⁴. We also observed the potential of SHAP, ANN, LGBM, and BDT to show high potential in identifying cases in emerging diseases. Using the quantification of vitamin D, zinc, and iron through anemia (Table 03), these characteristics track the onset of patient deterioration in COVID-19³⁶. Using laboratory feature tracking can serve as an early warning system for emerging diseases in the vulnerable population. Overall, ICU admission time, changes in X-ray, cell quantification, and comorbidities were predictive of mortality (Table 03 and Figure 01). These factors encoded the fragility of patients with nutritional deficiencies in vitamin D, zinc, and iron with the presence of long-term anemia in terms of the risk of worsening^{35 - 38}. We found that signs and symptoms such as SaO₂ levels, changes in patient nutritional element levels, and changes in X-ray became more important for the model predictions on patient outcomes during COVID-19. Due to the significant decrease in nutritional element levels (Figure 1), quantification is considered to have become more

important as the patient worsens and the risk of death increases. On the other hand, cell quantification and ICU admission time reflect procedural changes to assess the risk of death. This led to a sharp increase in deaths in the fraction of patients with registered death risks (Figure 01 and Table 02), captured by an increase in importance in our model's explainability. Patient mortality risk seems to be largely dictated by patient frailty and the development of nutritional element changes, and therefore, admission models implemented during the monitoring period are highly predictive.

Conclusion

This study deepened the understanding of the relationship between deficiencies in vitamins D, zinc, iron, and anemia related to mortality in COVID-19 patients in Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Using machine learning, we identified significant associations, especially between specific deficiencies and increased mortality. The analysis highlighted crucial markers, such as oxygen saturation and comorbidities, providing valuable insights for future clinical approaches. Models like ANN demonstrated effectiveness in predicting outcomes, reinforcing the importance of personalized approaches. Techniques like LGBM and XGBoost showed accuracy in identifying critical cases related to deficiencies in nutritional elements. These results indicate the robustness of these models in early identification of patients at risk, contributing to effective interventions and improvements in clinical management.

REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
3. Dourado D de A, Aith FMA. A regulação da inteligência artificial na saúde no Brasil começa com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais. *Revista de Saúde Pública*. 2022 Sep 9;56:80.
<https://www.scielosp.org/pdf/rsp/2022.v56/80/pt>

4. Soares RA, Pereira IS, Frazão MP, Duque M de GC, Santos JVF dos S dos, Duque R de GC, et al. O uso da inteligência artificial na medicina: aplicações e benefícios. *Research, Society and Development* [Internet]. 2023 Mar 26;12(4):e5012440856–e5012440856. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40856/33384>
5. Weng SF, Reys J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? Liu B, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2019 Nov 17];12(4):e0174944. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174944>
6. Laderas T, Vasilevsky N, Pederson B, Haendel M, McWeeney S, Dorr D. Teaching data science fundamentals through realistic synthetic clinical cardiovascular data [Internet]. *Europe PMC*. 2017 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR14151>
7. Green MA. Use of machine learning approaches to compare the contribution of different types of data for predicting an individual's risk of ill health: an observational study. *The Lancet*. 2018 Nov;392:S40. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673618328770>
8. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future - big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1216-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1606181>
9. Olivera AR, Roesler V, Iochpe C, Schmidt MI, Vigo Á, Barreto SM, et al. Comparison of machine-learning algorithms to build a predictive model for detecting undiagnosed diabetes - ELSA-Brasil: accuracy study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2017 Jun;135(3):234–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746659/>
10. Filho C, Porto AD. Uso de big data em saúde no Brasil: perspectivas para um futuro próximo. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2015 Jun 1;24(2):325–32. Available from: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S167949742015000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
11. Candido DS, Claro IM, Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science*. 2020;369(6508):1255-60. <https://doi.org/10.1126/science.abd2161>
12. Orellana JDY, Marrero L, Horta BL. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2022 Aug 15;38(7). Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5wM3t9x3ZwsM8WGDGxfQJ9zC/?lang=pt>
13. Pontes L, Danski MTR, Piubello SMN, Pereira J de FG, Jantsch LB, Costa LB, et al. Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos

primeiros meses da pandemia. Escola Anna Nery. 2022;26.
<https://www.scielo.br/j/csp/a/5wM3t9x3ZwsM8WDGxfQJ9zC/?lang=pt>

14. Silva R, Silva Neto DR da. Inteligência artificial e previsão de óbito por Covid-19 no Brasil: uma análise comparativa entre os algoritmos Logistic Regression, Decision Tree e Random Forest. Saúde em Debate. 2022 Dec;46(spe8):118–29.
<https://www.scielo.br/j/sdeb/a/DwTh6QXxcQwX6MwJkzftvr/?format=pdf>

15. Batista GEAPA, Monard MC. An analysis of four missing data treatment methods for supervised learning. Applied Artificial Intelligence [Internet]. 2003 May;17(5-6):519–33. Available from:
<http://conteudo.icmc.usp.br/pessoas/gbatista/files/aai2003.pdf>

16. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney International. 2020 May;98(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416116/>

17. Saad Hussein A, Li T, Yohannese CW, Bashir K. A-SMOTE: A New Preprocessing Approach for Highly Imbalanced Datasets by Improving SMOTE. Int J Comp Intellig Syst. 2019;12(2):1412-22.
<https://doi.org/10.2991/ijcis.d.191114.002>

18. Dablain D, Krawczyk B, Chawla NV. DeepSMOTE: Fusing Deep Learning and SMOTE for Imbalanced Data. Available from: <https://arxiv.org/abs/2105.02340>

19. Bonomi F, Mitzenmacher M, Panigrahy R, Singh S, Varghese G. An Improved Construction for Counting Bloom Filters [Internet]. Available from:
<https://theory.stanford.edu/~rinap/papers/esa2006b.pdf>

20. Heumann C, Shalabh MS. Introduction to Statistics and Data Analysis. With exercises, solutions and applications in R. Cham: Springer; 2016. Available from:
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-11833-3>

21. Hosmer Jr. DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression [Internet]. Wiley Series in Probability and Statistics. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387>

22. Duckworth C, Chmiel FP, Burns DK, Zlatev ZD, White NM, Daniels TWV, et al. Using explainable machine learning to characterise data drift and detect emergent health risks for emergency department admissions during COVID-19. Scientific Reports [Internet]. 2021 Nov 26;11(1):23017. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-02481-y>

23. Tagde P, Tagde S, Bhattacharya T, Tagde P, Chopra H, Akter R, et al. Blockchain and artificial intelligence technology in e-Health. Environmental Science and Pollution Research. 2021 Sep 2;28(38):52810–31.
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-02481-y>

24. Montomoli J, Romeo L, Moccia S, Bernardini M, Migliorelli L, Berardini D, et al. Machine learning using the extreme gradient boosting (XGBoost) algorithm predicts 5-day delta of SOFA score at ICU admission in COVID-19 patients. *Journal of Intensive Medicine* [Internet]. 2021 Oct 1;1(2):110–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667100X21000323>
25. Yan H, Zhang X. Questionnaire and LGBM Model for Assessing Health Literacy levels of Mongolians in China. 2022 Nov 5;22(1).
26. Zimmerman A, Kalra D. Usefulness of machine learning in COVID-19 for the detection and prognosis of cardiovascular complications. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):345-52.
<https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.120>
27. Yu T, Zhu H. Hyper-Parameter Optimization: A Review of Algorithms and Applications. arXiv:200305689 [cs, stat] [Internet]. 2020 Mar 12; Available from: <https://arxiv.org/abs/2003.05689>
28. Oonsivilai M, Mo Y, Luangasanatip N, Lubell Y, Miliya T, Tan P, et al. Using machine learning to guide targeted and locally-tailored empiric antibiotic prescribing in a children's hospital in Cambodia. *Wellcome Open Res*. 2018;3:131.
<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14847.1>
29. Silva Neto SR, Oliveira TT, Teixeira IV, Oliveira SBA, Sampaio VS, Lynn T, et al. Machine learning and deep learning techniques to support clinical diagnosis of arboviral diseases: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(1):e0010061.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010061>
30. Colubri A, Silver T, Fradet T, Retzepi K, Fry B, Sabeti P. Transforming clinical data into actionable prognosis models: machine-learning framework and field-deployable app to predict outcome of ebola patients. *PLOS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004549. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004549>
31. Xu Z, Su C, Xiao Y, Wang F. Artificial intelligence for COVID-19: battling the pandemic with computational intelligence. *Intell Med*. 2022;2(1):13-29.
<https://doi.org/10.1016/j.imed.2021.09.001>
32. Wallace ML, Buysse DJ, Redline S, Stone KL, Ensrud K, Leng Y, et al. Multidimensional sleep and mortality in older adults: a machine-learning comparison with other risk factors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(12):1903-9.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glz044>
33. Elfiky AA, Pany MJ, Parikh RB, Obermeyer Z. Development and application of a machine learning approach to assess short-term mortality risk among patients with cancer starting chemotherapy. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180926.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0926>

34. Hamilton RI, Papadopoulos PN. Using SHAP Values and Machine Learning to Understand Trends in the Transient Stability Limit [Internet]. arXiv.org. 2023 [cited 2024 Feb 18]. Available from: <https://arxiv.org/abs/2302.06274>

35. Bergamaschi G, Andreis FB, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S, et al. Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. Clin Exp Med. 2021;21(2):239-46. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>

36. Ramos EM, Araújo ELL, Souza ID, Facco GG, Abreu AC, Teodoro PAM, et al. Vitamin D, Zinc and iron in adult patients with Covid-19 and their action in the immune response as biomarkers. Global J Health Sci. 2022;14(1):1. Available from: https://www.researchgate.net/publication/358154463_COVID19_in_Socially_Vulnerable_Patients_with_Tuberculosis_in_Brazil

37. Almasaud AS, Chalabi J, Arfaj AA, Qarni AA, Alkroud A, Nagoor Z, Akhtar et al. Association of Serum Zinc and Inflammatory Markers with the Severity of COVID-19 Infection in Adult Patients. Nutrients. 2023;15(2):340. <https://doi.org/10.3390/nu15020340>

38. Lucchetta RC, Lemos IH, Gini ALR, Cavicchioli SA, Forgerini M, Varallo FR, et al. Deficiency and Insufficiency of Vitamin D in Women of Childbearing Age: A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Bras Ginecol Obstetr. 2022;44:409-24. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/9KRKVbfqCKz4LVRrJsDNvqD/?format=pdf>

39. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. Nutrients. 2021;13(2):562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572045/>

40. Pontes L, Danski MTR, Piubello SMN, Pereira JFG, Jantsch LB, Costa LB, et al. Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. Escola Anna Nery. 2022;26. Available from: <https://www.scielo.br/j/ean/a/hd96H6fXGvWcbbZCdhSvV6J/?format=pdf>

6.4 ARTIGO 4 – ANÁLISE DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS DE ZINCO, VITAMINA D E FERRO EM PACIENTES COM COVID-19 COM EVOLUÇÃO AO ÓBITO NO MATO GROSSO DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

Título: “ANÁLISE DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS DE ZINCO, VITAMINA D E FERRO EM PACIENTES COM COVID-19 COM EVOLUÇÃO AO ÓBITO NO MATO GROSSO DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE”.

Eliza Miranda Ramos

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

Alexandra Maria Almeida Carvalho

Laboratory of Epidemiological Studies, School of Medicine, Post-graduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil.

ANÁLISE DE DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS DE ZINCO, VITAMINA D E FERRO EM PACIENTES COM COVID-19 COM EVOLUÇÃO AO ÓBITO NO MATO GROSSO DO SUL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE

RESUMO

Objetivos: identificar a ocorrência de deficiência de Vitamina D, zinco e ferro em casos fatais de COVID-19 no estado do Mato Grosso do Sul, durante o período de 2020 a 2021. **Método:** Estudo de caso-controle populacional; observacional, não pareado, foram utilizados registros clínicos-laboratoriais e epidemiológicos em casos compatíveis, com sinais e sintomas iniciados no período e com controles com análise multivariável. **Resultados:** 75 casos; idade no intervalo de 35 a 44 anos (43 casos); principais sinais e sintomas foram cefaléia e saturação de $\leq 95\%$ com 65 casos. O tempo de internação superior ou igual a 15 dias mostrou uma forte associação com os óbitos, com um OR de 14.2. **Conclusões:** O surto de déficit de Vitamina D, zinco e ferro foram compatíveis com os exames laboratoriais e clínicos com os pacientes em acompanhamento com evolução ao óbito.

Palavras-chave: Hipovitaminose; Vitamina D; Ferro; Vigilância Epidemiológica; Zinco.

ABSTRACT

Objectives: To identify the occurrence of Vitamina D, zinc and iron deficiency in fatal cases of COVID-19 in the state of Mato Grosso do Sul, during the period from 2020 to 2021. **Method:** Population based case-control study; observational, unmatched clinical-laboratory and symptoms initiated in the period and with multivariate analysis controls. **Results:** 75 cases, age ranging from 35 to 44 years (43 cases); the main signs and symptoms were headache and saturation $\leq 95\%$ with 65 cases. Hospitalization for 15 days or more showed a Strong association with deaths, with an OR of 14.2. **Conclusion:** The Outbreak of Vitamina D, zinc and iron deficiency was compatible with laboratory and clinical tests in patients under monitoring with fatal outcomes.

Keywords: Hypovitaminosis; Vitamin D; Iron; Epidemiological Surveillance; Zinc.

RESUMÉN

Objetivos: Identificar la ocurrencia de deficiência de Vitamina D, zinc y hierro em casos de COVID-19 em el estado de Mato Grosso do Sul, durante el periodo de 2020 a 2021. **Método:** Estudio de caso-control poblacional; observacional, no emparejado, com registros clínicos, de laboratorio y sintomas iniciados em el periodo y com controles con analisis multivariable. **Resultados:** 75 casos, com edades entre 35 y 44 años (43casos); los principales signos y sintomas fueron dolor de cabeza y saturación $\leq 95\%$ com 65 casos. La hospitalización durante 15 días o más mostro una flerte asociación com las defunciones, com um OR 14.2. **Conclusiones:** El broto de deficiência de vitamina D, zinc y hierro fue compatible con pruebas de laboratorio y clínicas em pacientes bajo monitoreo com resultados fatales.

Palabras clave: Hipovitaminosis; Vitamina D; Hierro; Vigilancia Epidemiológica; Zinc.

INTRODUÇÃO

A abordagem da deficiência nutricional no contexto brasileiro está intrinsecamente ligada à evolução e ao desenvolvimento social e econômico da nação ao longo dos anos. Nesse sentido, é essencial destacar a significativa contribuição de Josué Castro, um brasileiro que desafiou a conspiração do silêncio a qual envolvia as justificativas da fome no período de 1940 a 1950 ^{1,2}. Sua contextualização permitiu uma compreensão mais completa da problemática do déficit nutricional, considerando suas múltiplas dimensões e causas, que vão desde aspectos biológicos até fatores antropológicos, socioeconômicos e políticos ².

Para orientar o leitor faz-se necessário esclarecer o conceito dos termos utilizados por alguns autores, na definição do déficit nutricional por Vitamina D, Zinco e Ferro, geralmente utilizados de forma genérica e, na verdade não o são ^{2,3}.

A deficiência nutricional, incluindo a carência de elementos essenciais como a Vitamina D, zinco e ferro ^{3,4,5}, desempenha um papel significativo na manifestação da desnutrição ^{1,3,4,5}. Essa deficiência pode ter origens diversas, incluindo um desenvolvimento alimentar inadequado, condições precárias de higiene, doenças infecciosas persistentes que afetam o metabolismo dos alimentos e até mesmo excessos alimentares que resultam em carência específicas ^{2,3}.

O déficit de Vitamina D, zinco e ferro pode se manifestar clinicamente em pacientes com agravamento de doenças virais, como a COVID-19, e pode estar associado ao aumento das lesões pulmonares ^{3, 4, 5}. Além disso, a Vitamina D desempenha um papel na modulação da função imunológica, afetando as células dendríticas e as células T, o que pode influenciar a eliminação do vírus e atenuar as respostas inflamatórias associadas aos sintomas da doença ^{3, 4, 5}.

Os indígenas não aldeados, que residem no município, especificamente em áreas urbanas representam uma parcela significativa da população indígena no Brasil ⁶. Essa migração para centros urbanos frequentemente está associada a questões socioeconômicas e busca por melhores oportunidades de educação e trabalho. No entanto, essa transição pode trazer desafios significativos, incluindo o acesso limitado a serviços de saúde culturalmente sensíveis. Além disso, os indígenas urbanos também podem estar suscetíveis a problemas nutricionais devido às mudanças em seus padrões alimentares tradicionais e a deficiências de vitaminas e minerais, obesidade e doenças crônicas não transmissíveis ⁶. Portanto, compreender as necessidades sociodemográficas e de saúde dessas populações é fundamental para o desenvolvimento de políticas e serviços de saúde adequados e culturalmente relevantes ⁶.

O conhecimento sobre o desenvolvimento do perfil epidemiológico do déficit nutricional de Vitamina D, zinco e ferro nos óbitos por COVID-19 no estado do Mato Grosso do Sul, assim como o levantamento de dados técnicos relacionados, contribui para o desenvolvimento do conhecimento efetivo na prevenção e controle de agravos em doenças virais letais como o COVID-19 no território brasileiro em indígenas não aldeados residentes no município.

Este estudo teve como objetivo identificar a ocorrência de deficiência de Vitamina D, zinco e ferro em casos fatais de COVID-19 no estado do Mato Grosso do Sul, durante o período de 2020 a 2021.

MÉTODOS

Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle populacional, observacional, não pareado, que incluiu os participantes nos dias entre 20 de junho de 2020 a 20 de junho de 2021. A investigação epidemiológica de campo ocorreu no mesmo período.

Contexto

Em junho de 2020, na cidade de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul, foi observada a notificação de pacientes com resultados laboratoriais positivos para COVID-19 por meio do teste RT-PCR, especificamente entre a população indígena residente na cidade (não aldeada). Na segunda metade de junho de 2020, a pesquisadora conduziu o estudo para a inclusão de casos na pesquisa realizada pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, com foco na investigação dos eventos. Até a data de 20 de junho de 2021, foram registrados 65 óbitos notificados de COVID-19, nos quais, foram identificados o déficit de Vitamina D, zinco e ferro.

Participantes

Foram incluídos ao estudo um total de 75 pacientes que residem em comunidades indígenas localizadas na cidade de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul, fora da reserva indígena. Esses pacientes foram diagnosticado com COVID-19 e apresentavam deficiência de Vitamina D, zinco e ferro no “Grupo Doença” (n= 65 casos), enquanto no “Grupo Controle” foram incluídos 10 pacientes diagnosticados com COVID-19, mas sem deficiência de Vitamina D, zinco e ferro (Figura 01).

As definições padronizadas para este estudo foram:

- a) Casos suspeitos: foram definidos como indivíduos que receberam um diagnóstico laboratorial positivo por RT-PCR no período de junho de 2020 a junho de 2021 e notificados no sistema de saúde. A inclusão no estudo foi restrita a adultos com idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 100 anos, de ambos os sexos. Além disso, esses pacientes deveriam apresentar pelo menos dois dos seguintes sinais ou sintomas: febre (mesmo que relatada), calafrios, dor de garganta, cefaleia, tosse, rinorréia, distúrbios do olfato ou do paladar.
- b) Casos confirmados com COVID-19 e presença de déficit de Vitamina D, zinco e ferro (Grupo Doença): foram inclusos pacientes com sinais de agravamento com alteração significativa nos resultados de exame de imagem, como a progressão de opacidades em vidro fosco para consolidação pulmonar e o desenvolvimento de achados indicativos de pneumonia em organização. A determinação da deficiência desses

nutrientes seguiu critérios específicos que variam conforme as diretrizes e unidades públicas laboratoriais de saúde no Brasil. Em linhas gerais os valores de referência considerados para definir a deficiência foram: Para Vitamina D, foi considerado o nível sérico de Vitamina D inferior a 30 ng/ml. A deficiência de Zinco foi avaliada por meio de dosagem sérica, com um nível inferior a 70 µg/dl considerando baixo em determinados casos. O Ferro Sérico, foi considerado valores inferiores a 30 µg/dl em adultos, associado a nível inferior de Ferritina Sérica a 15 ng/ml. Além disso, os pacientes incluídos no estudo foram diagnosticados com COVID-19 com base em critérios clínicos, epidemiológicos ou de imagem, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde.

- c) Controle (Grupo Controle): Foram incluídos pacientes com valores séricos adequados de Vitamina D, Zinco e ferro, de acordo com as diretrizes e unidades laboratoriais públicas no Brasil, juntamente com o diagnóstico confirmado de COVID-19 por meio de testes de RT-PCR com sinais de agravamento conforme diretrizes do Ministério da Saúde.

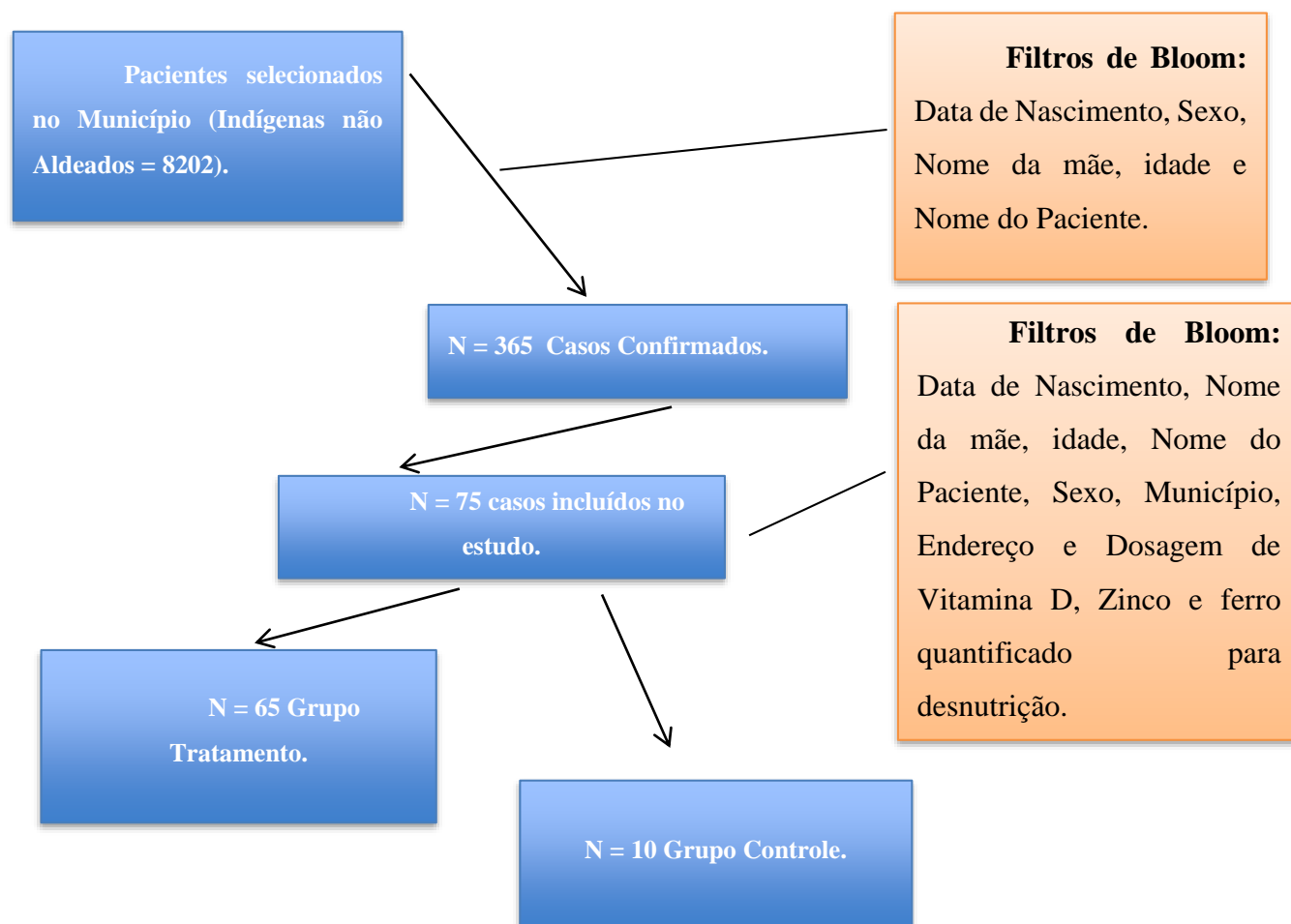
Variáveis

As variáveis sociodemográficas foram: raça/cor da pele (indígena, branca ou parda), escolaridade (analfabeto, ensino fundamental, ensino médio, ensino superior, mestrado ou doutorado), idade (anos completos), faixa etária (18 a 24, 25 a 34, 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64, 65 a mais).

As variáveis tempo e lugar foram analisadas da seguinte forma: data inicial dos sinais e sintomas, tempo de isolamento devido aos sinais e sintomas, tempo da primeira coleta de exame laboratorial para quantificação de Vitamina D, Zinco e ferro no sangue, tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva no período do estudo.

As variáveis clínicas incluídas foram: sinais e sintomas apresentados, presença de comorbidades, hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), evolução clínica e presença de óbito.

Figura 01: Fluxo de identificação de casos e controles em estudo epidemiológico sobre deficiência de Vitamina D, Zinco e Ferro em pacientes com COVID-19, em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2023.



Fontes de dados e mensuração

Os dados laboratoriais ou secundários foram coletados durante o período de estudo na rede SUS do estado do Mato Grosso do Sul, especificamente prefeitura de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul, abrangendo a população que não reside em aldeias e é residente na cidade de Campo Grande. A obtenção dos dados secundários envolveu uma busca retrospectiva e ativa dos casos, com base na revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes que receberam atendimento ambulatorial e hospitalar por meio sistema E-SUS e rede de informação de agravamento de pacientes com COVID-19 no município, onde foram registradas as informações pertinentes.

Controle de Viés

A seleção dos pacientes neste estudo, com critérios bem definidos de inclusão, ajudou significativamente a reduzir risco de viés. Ao considerar critérios clínicos, epidemiológicos e de imagem, foi garantido que os pacientes incluídos fossem diagnosticado de forma precisa e rigorosa. Além disso, ao comparar o “Grupo Doença” que apresentaram deficiência de nutrientes específicos e COVID-19 com o “Grupo Controle” de pacientes sem deficiência, foi estabelecido um controle eficaz das variáveis minimizando possíveis distorções nos resultados. Essa abordagem meticulosa fortaleceu a validade interna do estudo, tornando os resultados mais confiáveis e contribuindo para uma análise mais precisa da relação entre a deficiência de Vitamina D, Zinco e Ferro com a COVID-19.

Tamanho do estudo

Este estudo de caso-controle populacional, realizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, entre junho de 2020 a junho de 2021, investigou a presença de deficiência de Vitamina D, Zinco e Ferro em pacientes com COVID-19. Foram incluídos 65 pacientes com diagnóstico de COVID-19 e deficiência desses nutrientes no “Grupo Doença”, bem como 10 pacientes com COVID-19, mas sem deficiência no “Grupo Controle”. As definições para inclusão foram criteriosas, incluindo critérios clínicos, epidemiológicos e de imagem. Além disso, variáveis sociodemográficas foram avaliadas.

Estatística

Para a análise de dados, foi utilizado a estatística descritiva, que envolveu o cálculo de frequências absolutas e relativas, bem como medidas de tendência central e dispersão. Posteriormente, utilizou-se a estatística bivariada analítica para avaliar relações entre variáveis. Para as variáveis categóricas, foi aplicado os testes qui-quadrado de Pearson e exato Fisher, enquanto para variáveis contínuas foi usado o teste t-Student. A fim de minimizar possíveis fatores de confusão, foi realizado uma análise multivariada. Foram selecionadas as variáveis de exposição que

apresentaram um valor de p igual ou inferior a 0,05 na análise bivariada, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC95%). As análises foram conduzidas na linguagem Python, utilizando as bibliotecas pandas, numpy, scipy e matplotlib, com processamento de dados e gráficos realizados no Google Colab.

Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, com o parecer aprovado com número de 42969320.0.0000.0021 no dia 24 de abril de 2021. No decorrer da pesquisa, foram observados todos os aspectos éticos exigidos pela resolução do Conselho Nacional de Saúde, especificamente o CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012, considerando a natureza dos dados secundários analisados e a utilização de um banco de dados nacional e público.

RESULTADOS

Neste estudo, foi conduzido uma investigação utilizando fonte de dados clínicos e epidemiológicos disponíveis no sistema E-SUS e da rede pública de saúde de Campo Grande, vinculada ao SUS. Inicialmente, foi selecionado 8202 pacientes residentes em áreas urbanas com população indígena, que tiveram resultado positivo para COVID-19 confirmados por teste RT-PCR (Figura 01). A análise aprofundada desses dados envolveu a revisão detalhada de registros clínicos, imagens médicas e informações epidemiológicas. Essa abordagem resultou na identificação de 365 pacientes que se encaixaram nos critérios clínicos, epidemiológicos e de imagem relacionados à COVID-19. Dentre esses 365 casos positivos por RT-PCR e classificados como grave, 65 atenderam aos critérios rigorosos para serem classificados como casos confirmados de COVID-19 e apresentaram deficiência de Vitamina D, zinco e ferro (Grupo Observação). Adicionalmente 10 pacientes dentro do grupo foram selecionados para o caso controle, pois não exibiram deficiência desses nutrientes, apesar do diagnóstico de COVID-19. Para aprimorar a na identificação dos casos, foi empregado técnicas avançadas, como a utilização de filtros de Bloom, durante o processo de ligação de registros. Essa estratégia contribuiu para garantir a integridade e a confiabilidade dos dados utilizados neste estudo, permitindo investigar

de maneira mais específica a relação entre esses nutrientes e a gravidade da COVID-19 em pacientes indígenas não aldeados e moradores na Cidade de Campo Grande (Figura 01).

A Tabela 01 apresenta dados demográficos e de classificação da COVID-19 no município. A população geral é de 916.001 habitantes, dos quais 18.420 (2,01%) são indígenas não aldeados. Quanto à classificação da COVID-19, a maioria dos casos foi de gravidade moderada (5235), seguido por casos leves (2512), e uma proporção menor de casos graves (365). Em relação a raça e cor, foi descrito que a população indígena e não aldeada a cor “Parda” se destacou, 50 casos confirmados, representando 66,67% dos casos. O grupo com ensino fundamental apresentou 45 (60,0%) dos casos incluídos. A faixa etária de “35 a 44 anos” mostrou-se proeminente, com 43 (57,33%) dos casos incluídos. Além disso, o grupo de “65 anos ou mais” registrou 10 (13,33%) dos casos incluídos. Dos dados apresentados, observa-se que 68% dos casos sofreram de diabetes, enquanto 56% tiveram hipertensão e 4% tinham obesidade. No contexto de sinais e sintomas, a “cefaléia”, se destacou, com 70 casos incluídos, representando 93,33% entre os pacientes com estes sintomas. Da mesma forma, a “saturação de O₂ ≤ 95%” foi significativa, com 65 casos, abrangendo 86,67% dos casos incluídos nesta categoria. Na categoria de “resultados de imagens” foi observado na Tabela 01, a “lesão bilateral cavitárias” teve 51 casos confirmados, correspondendo a 68,00% dos casos incluídos com esse tipo de lesão. Enquanto isso, a “lesão unilateral cavitárias” registrou 8 casos confirmados, representando 10,67% dos casos incluídos nessa categoria.

Tabela 01. Distribuição dos casos positivos conforme a classificação de casos, epidemiológica, sinais e sintomas, resultado de imagens da COVID-19 em não aldeados, em Campo Grande – MS, junho de 2020 a junho de 2021.

Variável	N (8202)	%
População		
População geral no Município *	916.001	100,00
População Indígena residente no Município e não aldeada	18.420	2,01
Classificação dos casos da COVID-19 confirmados de não aldeados		
Leve	2512	30,62
Moderado	5235	63,86
Grave	365	4,45
Casos Confirmados e Incluídos de não aldeados		
Raça/cor	n (75)	%
Indígena	75	100,00
Cor autodeclarada Branca	25	33,33
Cor autodeclara Parda	50	66,67
Escolaridade		
Ensino Fundamental	45	60,00
Analfabeto	20	26,67
Ensino Médio	08	10,67
Superior	02	2,67
Faixa Etária		
18 - 24 Anos	08	10,67
25 - 34 Anos	09	12,00
35 - 44 Anos	43	57,33
45 - 54 Anos	03	4,00
55 - 64 Anos	02	2,67
65 anos ou mais	10	13,33
Obesidade		
	03	4,00
Hipertensão		
	42	56,00
Diabetes		
	51	68,00
Sinais e Sintomas		
Febre	42	56,00
Tosse	41	54,67
Dor de Garganta	25	33,33
Dificuldade de Respirar	55	73,33
Mialgia	42	56,00
Diarréia	24	32,00
Náuseas	12	16,00
Cefaléia	70	93,33
Coriza	51	68,00
Dor torácica Persistente	50	66,67
Irritabilidade	32	42,67
Fraqueza	31	41,33
Produção de Escarro	41	54,67
Calafrios	51	68,00
Congestão Nasal	57	76,00
Congestão Conjuntival	59	78,67
Dificuldade de Deglutição	65	86,67
Manchas vermelhas no corpo	59	78,67
Gânglios Linfáticos aumentados	54	72,00
Sonolência excessiva	29	38,67
Saturação de O ₂ ≤ 95%	65	86,67
Sinais de Cianose	65	86,67

Dispneia	61	81,33
Perda do Olfato	60	80,00
Perda do Paladar	64	85,33
Falta de Apetite	54	72,00
Desmaio	45	60,00
Desidratação	38	50,67
Resultados de Imagens		
Lesão Bilateral Cavitárias	51	68,00
Lesão Unilateral Cavitárias	8	10,67
Bilateral sem Infiltrados e sem Cavidades	6	8,00

Fonte: “Prefeitura do Município”, 2023. **Nota:** *População total do município informada por: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ms/campo-grande.html>.

Os resultados revelam importantes associações entre a variável “Óbitos” e diversas condições de saúde. Primeiramente, foi observado uma associação estatisticamente significativa entre os óbitos e o déficit de Vitamina D, com um Odds Ratio (OR) de 32.5 (Tabela 02 e Figura 03). Isso sugere que pacientes com déficit de Vitamina D têm risco maior de óbitos em comparação com aqueles sem esse déficit. Além disso, encontramos associações significativas entre os óbitos e o déficit de ferro (OR de 5.0) e o déficit de zinco (OR de 2.6). Pacientes com déficit de zinco ou ferro também apresentaram riscos aumentados de óbitos.

O tempo de internação superior ou igual a 15 dias mostrou uma forte associação com os óbitos, com um OR de 14.2 (Tabela 02).

Tabela 02: Análise multivariada e bivariada dos casos confirmados com déficit nutricional em não aldeados (N = 75), em Campo Grande –MS.

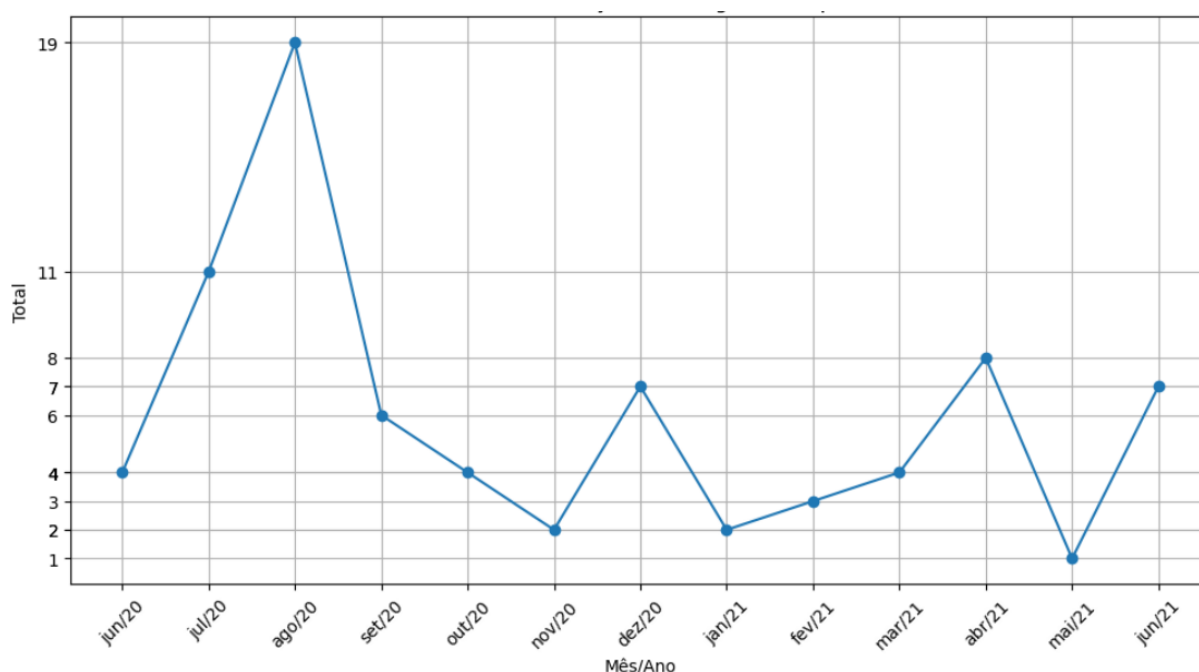
Variável	Grupo Doença (N = 65)	Grupo Controle (N = 10)	p-value	OR (IC95%)
Mulheres	30	6	0,04	5.0 (1.95, 12.82)
Homens	40	4	0,05	2.5 (0.63, 9.89)
Déficit de Vitamina D	63	2	0,01	66.5 (15.97, 277.144)
Déficit de Zinco	61	4	0,05	2.6 (0.61, 11.2)
Déficit de Ferro	60	6	0,01	5.0 (1.22, 20.40)
Presença de pneumonia bilateral difusa	65	7	0,04	51.0 (6.52, 396.721)
Tempo de internação em UTI ≥ 15 dias	51	1	0,04	14.2 (2.24, 90.49)
Óbitos	65	2	0,01	32.5 (2.18, 2644.86)

Fonte: “Prefeitura do Município”, 2023.

A Tabela 02, indica que pacientes com internações prologadas em unidade de terapia intensiva têm risco maior de óbitos. Por fim, a presença de pneumonia bilateral difusa também se associou aos óbitos, com um OR de 51.0. Pacientes com essas condições apresentaram risco elevado de óbitos em comparação com aqueles sem pneumonia bilateral.

Os gráficos 01 e 02 apresentam uma análise temporal do número total de internações e da média de dias de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ao longo do período de junho de 2020 a junho de 2021. Em julho e agosto de 2020, houve um aumento significativo no número de internações, atingindo um pico de 19 em agosto de 2020. Em seguida, o número de internações diminuiu em setembro e outubro do ano de 2020, antes de variar em valores mais baixos nos meses seguintes (Gráfico 01).

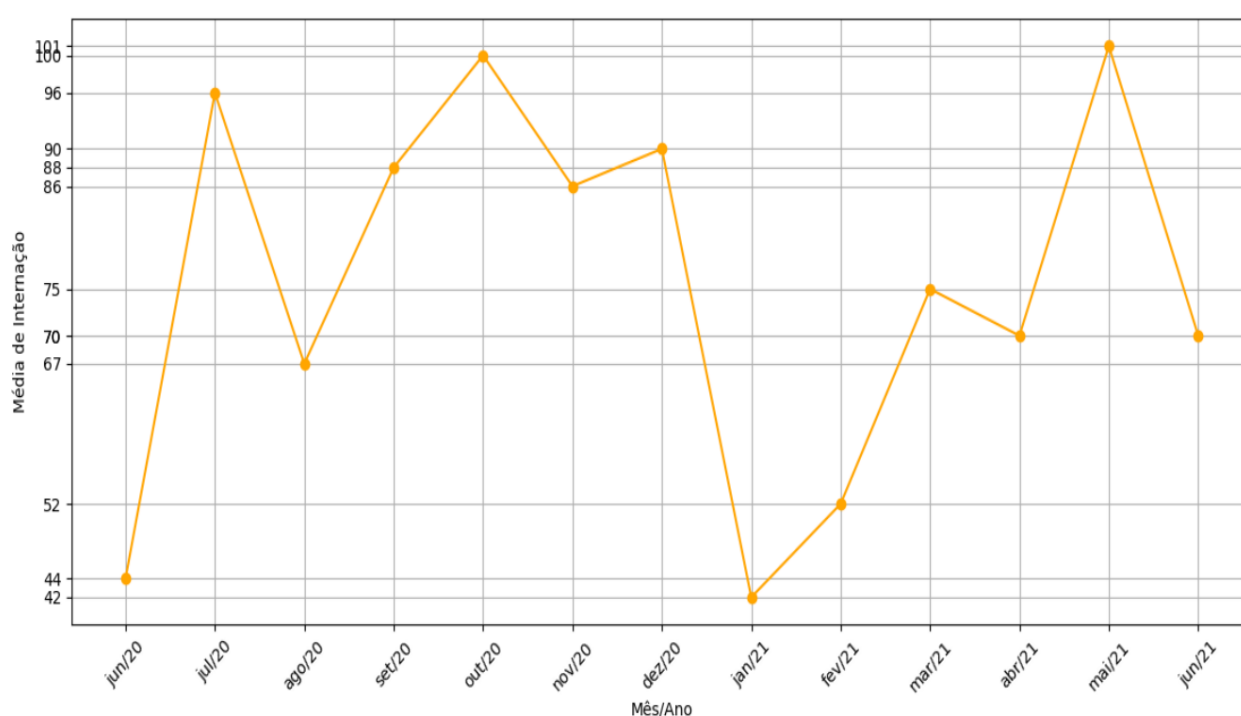
Gráfico 01: Distribuição dos casos confirmados para COVID-19, com déficit nutricional de Vitamina D, Zinco e ferro em indígenas não aldeados na cidade de Campo Grande – MS. 2020 a 2021.



Em relação à média de dias de internação, foi verificado que ocorreu uma variação ao longo do tempo, atingindo o valor mais alto em maio de 2021, com uma

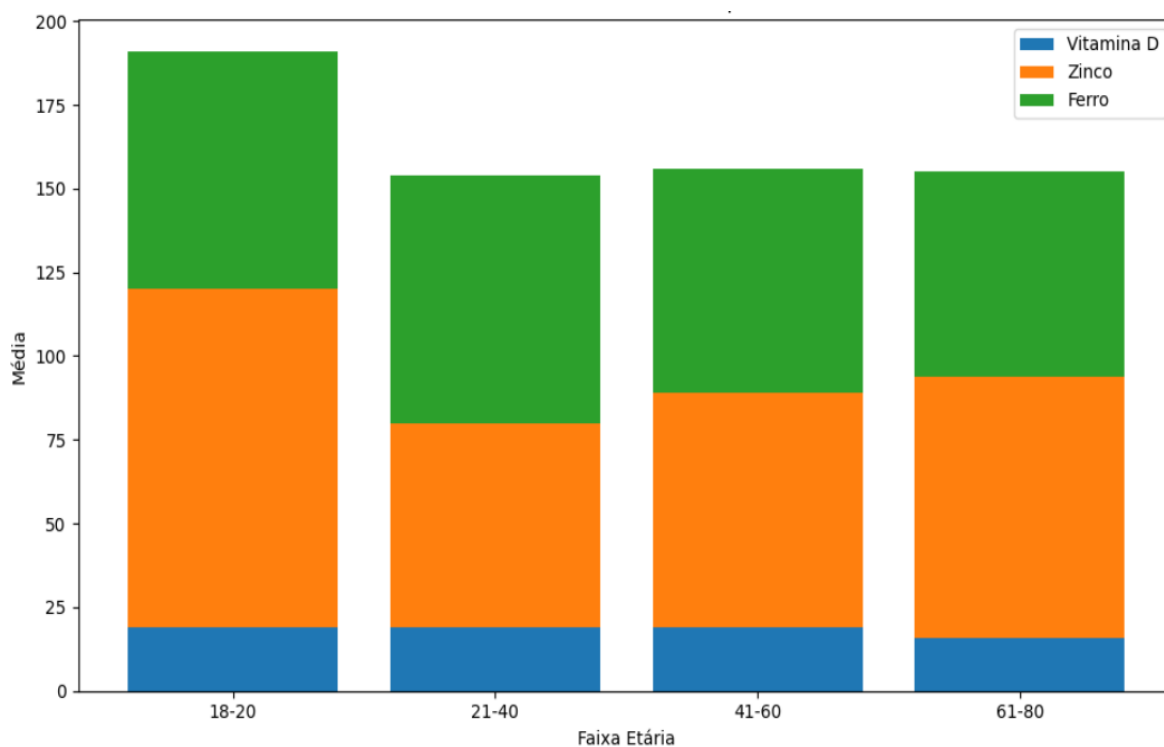
média de 101 dias. No entanto, é importante observar que a média dias internados teve flutuações ao longo do período, oscilando entre valores mais baixos e mais altos (Gráfico 02).

Gráfico 02: Distribuição da média de dias internados em leito de terapia intensiva no período de 2020 a 2021, nos casos confirmados para COVID-19, com déficit de Vitamina D, zinco e ferro, Campo Grande – MS.



A Figura 02, revela uma tendência preocupante na faixa etária de 61 a 80 anos, que apresenta a menor média de Vitamina D (16 ng/ml), Zinco (78 µg/dl) e Ferro (61 mcg/dl) em comparação a outras faixas etárias.

Figura 02: Distribuição da média dos nutrientes dos casos inclusos, com déficit nutricional de Vitamina D, Zinco e ferro em indígenas não aldeados na cidade de Campo Grande – MS. 2020 a 2021.



O estudo investigou o déficit nutricional de Vitamina D, zinco e ferro em pacientes com óbitos no COVID-19 em Campo Grande, no Mato Grosso do Sul, entre indígenas não aldeados. A confirmação do agravo foi baseada nos sinais e sintomas graves, aumento de casos no período de junho a dezembro de 2020 e com evolução clínica ao óbito com longos períodos de internação em terapia intensiva. A dosagem laboratorial da Vitamina D, zinco e ferro foi verificada pelo laboratório usado na rede pública municipal no período do estudo nos pacientes internados com registros no banco de dados da prefeitura municipal de Campo Grande. Os sinais e sintomas mais específicos e evidentes do déficit de Vitamina D, Zinco e Ferro da COVID-19, possam variar, existem algumas manifestações clínicas gerais a serem relatadas. A deficiência de Vitamina D ⁷ pode estar associada a fraqueza muscular grave ⁸, fadiga e fragilidade óssea ^{7, 8}, enquanto a deficiência de Zinco ^{9, 10} pode se manifestar como perda do apetite, diarreia e comprometimento do sistema imunológico ^{9, 10}. Já a deficiência de

Ferro ^{11, 12} pode resultar em anemia, fadiga grave e hematomas ^{11, 12}. É importante destacar que esses sintomas podem sobrepor aos da COVID-19 ^{8, 10, 12}, tornando essencial uma avaliação de saúde criteriosa e testes laboratoriais para determinar com precisão a deficiência nutricional e pacientes com a COVID-19 ¹³. Estudos anteriores epidemiológicos e experimentais compatíveis observaram que baixos níveis de Vitamina D, Zinco e Ferro estão associados a problemas respiratórios ¹⁴, como pneumonia em crianças ¹⁵. Pacientes com tuberculose, frequentemente têm níveis baixos de Vitamina D, Zinco e Ferro, e suplementação precoce pode ser benéfica ^{15, 16}. Há também, casos em que pacientes com níveis séricos baixos de Vitamina D, Zinco e Ferro tiveram um risco relativamente menor de desenvolver infecções respiratórias inferiores ¹⁵. O sistema imunitário está diretamente ligado com a replicação celular e produção de agrupados proteicos ativos ¹⁴. Portanto, a condição nutricional do paciente indígena não aldeado irá determinar também a eficácia da resposta imune e todo o sistema de proteção. Vitamina D, Zinco e Ferro são alguns componentes que possuem estreita relação com a atuação do sistema imunitário com o aumento do risco de infecções virais ¹⁴. Entre as funções essenciais, estão a regulação dos linfócitos CD4, o aumento das células T reguladoras (Treg), a modulação da produção de citocinas e o estímulo de células T e NK destacando a importância desses nutrientes para a saúde imunológica ¹⁴.

A redução da resposta imune em indígenas não aldeados está fortemente associada a deficiências nutricionais, constituindo uma resposta biológica generalizada associada ao modo de vida e planejamento de segurança alimentar dessa população. O estado nutricional do indígena não aldeado está diretamente relacionado ao imunocompetência do organismo durante o processo de adaptação a seu modo de vida na cidade, constituindo, dessa forma, os programas de avaliação e intervenção sobre o estado nutricional, ferramentas importantes na promoção da saúde nessa população.

O Brasil, é um dos países que reconhece o direito à alimentação como um direito humano, com políticas públicas voltadas para garantir que todas as pessoas ²⁰, incluindo a população indígena não aldeada, tenham acesso a uma alimentação digna. Em meio a pandemia de COVID-19, surge um debate inicial sobre saúde, nutrição e segurança alimentar para essas comunidades indígenas ²⁰ não aldeadas. O impacto da COVID-19 na segurança alimentar e nutricional desses indígenas foram variados, influenciados por fatores de risco conhecidos, como obesidade e doenças

crônicas que afetam o prognóstico da infecção pelo Coronavírus. A situação é agravada pelas diferentes formas de má nutrição, destacando a urgência de abordagens específicas para enfrentar essa emergência sanitária^{17, 20} entre a população indígena não aldeada. Deve-se considerar por estudos anteriores^{17, 18} que a renda familiar desempenha um papel na segurança alimentar e nutricional, e políticas que aumentam a renda das famílias contribuem para reduzir a fome e desnutrição do Zinco, Ferro e Vitamina D, especialmente entre a população indígena não aldeada. A pandemia COVID-19 evidenciou a situação, aumentando as vulnerabilidades dessas famílias devido à instabilidade no trabalho e na renda. Portanto, medidas de apoio financeiro emergencial são essenciais para proteger e promover a segurança alimentar dessa população. No entanto, a utilização de quantidades suplementares de Vitamina D, Zinco e Ferro, assim como a administração de suplementos à indígenas não aldeados que apresentem deficiências nutricionais, devem ser reavaliados considerando-se possíveis efeitos deletérios de doenças virais sobre as disfunções do sistema imune durante o processo de adaptação a seu novo modo de vida. Tais pesquisas se tornam importantes uma vez que, qualquer intervenção que tenha como objetivo estimular a resposta imune nessa população, deve ser seletiva ao estimular a produção de células virgens e células de memória recente e sem reativar as células de memória geradas ao longo da vida, algumas das quais poderiam gerar um processo auto reativo.

Conclui-se que o monitoramento nutricional na atenção básica do município de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul em indígenas não aldeados deve ser priorizado, visando prevenir ou identificar precocemente possíveis deficiências nutricionais de Vitamina D, Zinco e Ferro e revertê-las com o uso de suplementação em dosagens adequadas com a finalidade de minimizar os possíveis efeitos deletérios relacionados à imunidade durante o processo de adaptação ao seu novo modo de vida, principalmente nas doenças infecciosas.

REFERÊNCIAS

1. SICHIERI, R. et al. Recomendações de alimentação e nutrição saudável para a população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 3, p. 227–232, jun. 2000. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302000000300007>

2. MONTEIRO, C. A. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 17, n. 48, p. 7–20, ago. 2003. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142003000200002>
3. ZEMB, P. et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 133–134, set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256612/>
4. OLCZAK-PRUC, M. et al. The effect of zinc supplementation on the course of COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. **Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM**, v. 29, n. 4, p. 568–574, 27 dez. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583325/>
5. MANCILHA, E. M. B.; OLIVEIRA, J. S. R. DE. SARS-CoV-2 association with hemoglobin and iron metabolism. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 9, p. 1349–1352, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210555>
6. MENDES, A. M. et al. O desafio da atenção primária na saúde indígena no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.184>.
7. GIBBONS, J. B. et al. Association between vitamin D supplementation and COVID-19 infection and mortality. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 12 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24053-4>.
8. GHELANI, D.; ALESÌ, S.; MOUSA, A. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10559, 29 set. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509048/>
9. SETHURAM, R.; BAI, D.; ABU-SOUD, H. M. Potential Role of Zinc in the COVID-19 Disease Process and its Probable Impact on Reproduction. **Reproductive Sciences**, 7 jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415646/>
10. BEN ABDALLAH, S. et al. Twice-Daily Oral Zinc in the Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 2, p. 185–191, 4 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36367144/> .
11. MANCILHA, E. M. B.; OLIVEIRA, J. S. R. DE. SARS-CoV-2 association with hemoglobin and iron metabolism. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 9, p. 1349–1352, set. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210555>
12. TANERI, P. E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 763–773, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816244/>

13. SANTOS, L. P. DOS et al. Tendências e desigualdades na insegurança alimentar durante a pandemia de COVID-19: resultados de quatro inquéritos epidemiológicos seriados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/3KpBkHR6zTKGCywSN4nWj7G/#>
14. BRUNETTO M.A. et al. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, n.3, p. 230-32, 2007. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/actavet/35-suple-2/04-ANCLIVEPA.pdf>
15. CHANDRA, R. K. Protein-Energy Malnutrition and Immunological Responses. **The Journal of Nutrition**, v. 122, n. suppl_3, p. 597–600, 1 mar. 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1542017/>
16. BRIGHENTI, S.; BERGMAN, P.; MARTINEAU, A. R. Vitamin D and tuberculosis: where next? **Journal of Internal Medicine**, v. 284, n. 2, p. 145–162, 2 jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804293/>
17. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO). *SOFI: o estado da segurança alimentar e nutricional no Brasil 2015*. **FAO Brasil**, out 2015. Disponível em: <https://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/pt/c/1415324/>
18. LIMA, A. L. L. DE et al. Causas do declínio acelerado da desnutrição infantil no Nordeste do Brasil (1986-1996-2006). **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 17–27, 1 fev. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/qmYZXGhNDBKcq4SJSrCw6G/?format=pdf>
19. TRATA BRASIL: SANEAMENTO E SAÚDE Coordenação: Marcelo Cortes Neri Novembro de 2007. **Centro de Políticas Sociais**. 2007. Disponível em: https://www.cps.fgv.br/ibrecps/CPS_infra/texto.pdf
20. LEITE, M. S. et al. Indigenous protagonism in the context of food insecurity in times of Covid-19. **Revista de Nutrição**, v. 33, p. 1–6, 2020. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/nutricao/article/view/6598>

7 CONCLUSÃO FINAL DO ESTUDO

Com base nos dados epidemiológicos e clínicos apresentados no primeiro estudo realizado, foi possível estabelecer uma associação significativa entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da infecção por COVID-19. Observou-se que pacientes com níveis séricos de vitamina D inferiores a 30 ng/ml apresentaram uma taxa de mortalidade mais elevada, sendo que a maioria dos óbitos ocorreu em pacientes com níveis abaixo de 20 ng/ml. Além disso, a análise revelou uma correlação entre a deficiência de vitamina D e a produção aumentada de marcadores inflamatórios, como interleucina-10 (IL-10), interleucina-8 (IL-8), e outros. Esses resultados indicam que a deficiência de vitamina D pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, contribuindo para a progressão de sintomas graves e prolongamento do tempo de internação em leitos de terapia intensiva. A diferenciação entre os grupos de tratamento e controle, com base nos níveis de vitamina D, demonstrou uma taxa de mortalidade significativamente mais baixa nos pacientes com níveis acima de 30 ng/ml. Além disso, a análise dos marcadores inflamatórios indicou uma relação direta entre a deficiência de vitamina D e a produção elevada desses marcadores, sugerindo um papel da vitamina D na modulação da resposta imunológica durante a infecção por COVID-19.

Aprofundando a investigação, foi possível identificar que pacientes com deficiência severa de vitamina D, especialmente na faixa de 10 a 30 ng/ml, apresentaram um aumento acentuado na produção de células inflamatórias, o que foi associado a um pior desfecho clínico, incluindo uma maior taxa de mortalidade.

Portanto, com base nos achados do primeiro estudo, sugere-se que a monitorização e a correção dos níveis de vitamina D podem desempenhar um papel relevante na gestão clínica de pacientes com COVID-19. A compreensão dessas correlações pode contribuir para estratégias terapêuticas mais eficazes e intervenções preventivas, especialmente em populações com maior predisposição à deficiência de vitamina D.

É importante ressaltar que, embora esses resultados forneçam resultados relacionando óbitos ao déficit de vitamina D, são necessárias mais pesquisas para validar e expandir essas descobertas, considerando diferentes populações e variáveis. A continuidade desses estudos pode contribuir para a construção de diretrizes mais

robustas no enfrentamento da COVID-19, integrando aspectos nutricionais e imunológicos em abordagens terapêuticas e preventivas.

No segundo estudo foi desenvolvido e aplicado um algoritmo baseado em inteligência artificial (IA), utilizando uma rede neural LSTM, revelou-se uma ferramenta eficaz para a triagem e classificação de pacientes com COVID-19 na cidade de Campo Grande, MS, durante o período de junho de 2020 a junho de 2021. A utilização de técnicas avançadas de Machine Learning permitiu uma abordagem precisa na identificação de casos sintomáticos e assintomáticos, assim como na categorização da gravidade dos sintomas apresentados.

Os resultados demonstram que a aplicação do algoritmo contribuiu significativamente para o monitoramento eficaz da pandemia, possibilitando a identificação precoce de pacientes com risco elevado de agravamento e óbitos. A precisão do modelo na previsão de óbitos foi notável, atingindo uma taxa de 97%, indicando a robustez do algoritmo mesmo em face de desafios relacionados à baixa incidência de casos fatais.

A classificação detalhada por gravidade, considerando sintomas leves, moderados, graves e casos assintomáticos, proporcionou uma compreensão abrangente da distribuição dos casos na população estudada. Destaca-se que, apesar das limitações relacionadas à baixa proporção de óbitos na amostra, as métricas de recall, precisão e pontuação F1 refletiram um desempenho satisfatório, compensando a desproporção nas classes.

A análise detalhada dos casos sintomáticos indicou que os sintomas de agravamento mais comuns foram saturação de O₂ inferior a 95%, dispneia e a presença de lesões pulmonares identificadas em imagens de raio-X ou tomografia. Esses insights fornecem subsídios valiosos para a tomada de decisões clínicas e para a gestão eficiente dos recursos de saúde, direcionando intervenções preventivas e tratamentos de forma mais assertiva.

A contribuição significativa desse estudo reside na aplicação prática da inteligência artificial (VIGIEXCELÊNCIA) na gestão da pandemia, fornecendo ferramentas preditivas que podem ser incorporadas aos protocolos de saúde pública. No entanto, é importante ressaltar a necessidade contínua de refinamento e validação do modelo, considerando a dinâmica evolutiva da pandemia e a diversidade de fatores que podem influenciar os resultados.

Em suma, a utilização da VIGIEXCELÊNCIA na triagem e classificação de pacientes com COVID-19 em Campo Grande, MS, representou um avanço significativo no enfrentamento da pandemia, oferecendo uma abordagem proativa e personalizada na identificação de casos críticos. Esse modelo pode servir como base para futuros aprimoramentos e implementações em larga escala, contribuindo para a eficiência dos sistemas de saúde em situações de crise.

No terceiro estudo foi realizado uma pesquisa mais aprofundada na análise das características clínicas e bioquímicas de pacientes diagnosticados com COVID-19, focalizando os desfechos de óbitos associados a deficiências específicas de vitaminas e elementos. A amostra de 75 pacientes foi tratada com a técnica D-SMOTE para equilibrar a representação das classes, mitigando o viés do desequilíbrio amostral.

Após a aplicação do D-SMOTE, observou-se uma distribuição mais equitativa nas características demográficas e nas comorbidades entre os grupos com óbitos e sem déficit de elementos. A análise dos marcadores bioquímicos, como vitamina D, zinco e D-dimer, também apresentou uma distribuição mais homogênea, contribuindo para uma interpretação mais precisa das relações com os desfechos de óbitos.

Na avaliação de diversos algoritmos para a predição de mortalidade por COVID-19, destacou-se o desempenho notável do Light Gradient Boosted Machine (LGBM) e Extreme Gradient Boosted (XGBoost), alcançando sensibilidade de 83,8% e 86,9%, respectivamente. A aplicação de limiares específicos para cada algoritmo permitiu a identificação precisa de deficiências associadas à mortalidade, com uma precisão de 100%.

A análise de correlação revelou padrões intrigantes entre deficiências nutricionais, parâmetros clínicos e marcadores imunológicos. A correlação significativa entre os níveis de vitamina D ao longo do tempo e as fortes associações entre marcadores imunológicos sugerem uma inter-relação complexa entre o sistema imunológico e deficiências nutricionais.

Em suma, o terceiro estudo destacou a eficácia da técnica D-SMOTE na melhoria da qualidade dos dados, proporcionando uma análise mais robusta das características clínicas e bioquímicas. Além disso, os resultados dos algoritmos de machine learning demonstram a capacidade de identificar casos críticos de óbitos associados a deficiências específicas, fornecendo insights valiosos para intervenções personalizadas e estratégias de abordagem clínica.

No quarto estudo foi abordado a relação entre deficiências nutricionais, especificamente de vitamina D, zinco e ferro, e a gravidade da COVID-19 em uma população de indígenas não aldeados residentes em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Utilizando dados clínicos e epidemiológicos provenientes do sistema E-SUS e da rede pública de saúde, identificamos associações significativas entre as deficiências nutricionais e desfechos adversos, como óbitos e tempo de internação prolongado.

A análise estatística revelou que pacientes com deficiência de vitamina D, zinco e ferro apresentaram riscos significativamente elevados de óbitos por COVID-19. Além disso, a presença dessas deficiências foi associada a condições clínicas mais graves, como pneumonia bilateral difusa. A população de indígenas não aldeados, em especial na faixa etária de 61 a 80 anos, mostrou-se particularmente vulnerável, apresentando a menor média desses nutrientes.

A investigação temporal dos casos confirmados e da média de dias de internação em UTI indicou flutuações ao longo do período analisado, destacando a dinâmica da pandemia na região. Observou-se um aumento significativo nas internações em julho e agosto de 2020, com subsequente variação nos meses seguintes. A média de dias de internação atingiu seu valor máximo em maio de 2021.

A análise dos resultados aponta para a necessidade de atenção especial à saúde nutricional dessa população indígena não aldeada, considerando as implicações diretas nas respostas imunológicas e na gravidade da COVID-19. As deficiências nutricionais, especialmente de vitamina D, zinco e ferro, foram identificadas como fatores de risco significativos, exigindo estratégias específicas para abordagem clínica e intervenções preventivas.

Diante desses achados, destaca-se a importância de políticas públicas que promovam a segurança alimentar e nutricional, considerando a vulnerabilidade dessa população, bem como a implementação de programas de monitoramento e intervenção precoce para corrigir deficiências nutricionais. A abordagem seletiva e personalizada no fornecimento de suplementos deve ser cuidadosamente considerada, considerando os potenciais efeitos adversos e respeitando as características imunológicas específicas dessa população. Em última análise, este estudo contribui para o entendimento das interações entre deficiências nutricionais e desfechos clínicos da COVID-19 em indígenas não aldeados, fornecendo subsídios valiosos para estratégias de saúde pública e intervenções clínicas direcionadas a essa população específica.

Nos quatro textos apresentados, destacam-se descobertas significativas sobre a relação entre deficiências nutricionais e a gravidade da COVID-19 em uma população específica vulnerável em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Os resultados revelaram associações estatisticamente significativas entre a deficiência de vitamina D, zinco e ferro e desfechos adversos, incluindo óbitos e tempo de internação prolongado em UTI. A análise detalhada dos dados clínicos e epidemiológicos, obtidos na rede SUS, permitiu identificar padrões específicos de sintomas e condições de saúde associadas a essas deficiências nutricionais, fornecendo insights valiosos para estratégias de intervenção e políticas de saúde direcionadas a essa população.

O estudo também evidenciou flutuações temporais nos casos confirmados de COVID-19 e na média de dias de internação em UTI, indicando dinâmicas sazonais da pandemia. A faixa etária de 61 a 80 anos destacou-se como particularmente vulnerável, apresentando a menor média de vitamina D, zinco e ferro.

Essas descobertas ressaltam a importância de medidas preventivas, como programas de suplementação nutricional e políticas públicas voltadas para a segurança alimentar dessa população específica. Em resumo, os resultados desses textos enfatizam a necessidade de abordagens específicas e personalizadas para enfrentar a interação complexa entre deficiências nutricionais e a evolução clínica da COVID-19 em populações vulneráveis no Brasil, contribuindo significativamente para o entendimento da saúde dessa comunidade.

REFERÊNCIAL TEÓRICO

ABDELRAHMAN, Z.; LI, M.; WANG, X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. 552909, 11 set. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33013925/>

AGRAWAL, R.; IMIELIŃSKI, T.; SWAMI, A. Mining association rules between sets of items in large databases. **ACM SIGMOD Record**, v. 22, n. 2, p. 207–216, 1 jun. 1993. Disponível em:

<https://dl.acm.org/doi/10.1145/170036.170072>

ALMEIDA, B. DE A. et al. Preservação da privacidade no enfrentamento da COVID-19: dados pessoais e a pandemia global. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. suppl 1, p. 2487–2492, jun. 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/T6rwdhnTNzp5vYr84w9xthB/>

ALVES, E. et al. **Vigilância em Saúde Pública**. 1998. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_cidadania_volume07.pdf

AMESTY-VALBUENA, A. et al. [Serum levels of Zn in children with different degrees of nutritional deficiency]. **Investigacion Clinica**, v. 47, n. 4, p. 349–359, 1 dez. 2006. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17176903/>

AMREIN, K. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 11, p. 1–16, 20 jan. 2020. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41430-020-0558-y>

ANDREAS FRANÇOIS VERMEULEN. **Industrial Machine Learning**. 2020.

Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4842-5316-8>

ANKER, M. et al. Rapid evaluation methods (REM) of health services performance: methodological observations. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 71, n. 1, p. 15–21, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8440033/>

ANGELIDI, A. M. et al. Vitamin D Status is Associated With In-hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. **Mayo Clinic Proceedings**, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33714594/>

ANTONIASSI, Camila; ANTONIASSI, Josue. **Comentários à Lei Lei Geral de Proteção de Dados: LEI Nº 13. 709, de 14 de agosto de 2018 altera Lei Nº 12. 965, de 23 de abril de 2014 Tratamento e Proteção de Dados Pessoais**. [S. l.]: Independently Published, 2020b. ISBN 9798625613156.

ANTUNES, A. **Emergência Sanitária**. EPSJV/Fiocruz. 2020. Disponível em:

<https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/dicionario-jornalistico/emergencia-sanitaria>

AZAD, M. A. et al. A First Look at Privacy Analysis of COVID-19 Contact Tracing Mobile Applications. **IEEE Internet of Things Journal**, p. 1–1, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35782180/>

AZKUR, A. K. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1564–1581, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396996>

BARATLOO, A. et al. Part 1: Simple Definition and Calculation of Accuracy, Sensitivity and Specificity. **Emergency**, v. 3, n. 2, 7 fev. 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/283208524_Evidence-Based_Emergency_Medicine_Part_1_Simple_Definition_and_Calculation_of_Accuracy_Sensitivity_and_Specificity

BARRETO, J. M. **Inteligência artificial no limiar do século XXI**. 2001.

BATTISTI, I. D. E.; SMOLSKI, F. M. DA S. **Capítulo 3 Análise de Componentes Principais | Software R: curso avançado**. Disponível em: <https://smolski.github.io/livroavancado/>

BHATNAGAR, S.; NATCHU, U. C. M. Zinc in child health and disease. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 71, n. 11, p. 991–995, nov. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572819/>

BASSO POMPEU, J. C. et al. O Uso de Tecnologia da Informação para o Enfrentamento da Pandemia da Covid-19. **Fevereiro 2021**, n. 25, p. 49–57, 25 fev. 2021. Disponível em: <https://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/10108>

BRAGA, A. DE P.; LUDERMIR, T. B.; CARVALHO, A. C. P. DE L. F. Redes neurais artificiais: teoria e aplicações. **repositorio.usp.br**, 2000. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001080665>

BRASIL. **Constituição de 5 de outubro de 1988**. Constituição de 1988. Disponível em: <https://www.lexml.gov.br/urn/urn:lex:br:federal:constituicao:1988-10-05;1988> Acesso em: 29 jan. 2023.

BRASIL. **Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011a**. Decreto nº 7.616, de 17 de novembro de 2011. Disponível em: <https://www.lexml.gov.br/urn/urn:lex:br:federal:decreto:2011-11-17;7616> Acesso em: 29 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p.: il. Modo de acesso: World Wide Web: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev.pdf ISBN 978-65-5993-102-6

BRASIL. Decreto Legislativo nº 25, de 13 de julho de 2021. Decreto Legislativo nº 25 de 13/07/2021. **Diário Oficial da União**, 14 jul. 2021. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/norma/34284433> . Acesso em: 30 jan. 2023.

BAUM, M. K.; SHOR-POSNER, G.; CAMPA, A. Zinc Status in Human Immunodeficiency Virus Infection. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1421S1423S, 1 maio 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10801954/>

BESECKER, B. et al. The human zinc transporter SLC39A8 (Zip8) is critical in zinc-mediated cytoprotection in lung epithelia. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 294, n. 6, p. L1127–L1136, jun. 2008. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00057.2008>

BERGAMASCHI, G. et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine**, 8 jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417082/>

BISONG, E. Google Colaboratory. **Building Machine Learning and Deep Learning Models on Google Cloud Platform**, p. 59–64, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4842-4470-8>

BLOOM, B. H. Space/time trade-offs in hash coding with allowable errors. **Communications of the ACM**, v. 13, n. 7, p. 422–426, 1 jul. 1970. Disponível em: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/362686.362692>

BOGOCH, I. I. et al. Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan, China: Potential for International Spread Via Commercial Air Travel. **Journal of Travel Medicine**, v. 27, n. 2, 14 jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31943059/>

BOUILLON, R. et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 4, p. 1109–1151, 12 out. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321335/>

BONOMI, F. et al. **An Improved Construction for Counting Bloom Filters**. 2006. Disponível em: <https://theory.stanford.edu/~rinap/papers/esa2006b.pdf>

BONACCORSO, G. **Machine Learning Algorithms: Popular algorithms for data science and machine learning, 2nd Edition**. [s.l.] Packt Publishing Ltd, 2018.

BROWN, T. **Change by Design: How Design Thinking Transforms Organizations and Inspires Innovation**. New York: Harpercollins E-Books, 2009.

BRAJER, N. et al. Prospective and External Evaluation of a Machine Learning Model to Predict In-Hospital Mortality of Adults at Time of Admission. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 2, p. e1920733, 7 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031645/>

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Lei nº 8.080, de 19 de Setembro de 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm . Acesso em: 29 jan. 2021.

Bem vindo - OPENDATASUS. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/>

CARVAJAL, T. M. et al. Machine learning methods reveal the temporal pattern of dengue incidence using meteorological factors in metropolitan Manila, Philippines. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 17 abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665781/>

CARMO, E. H. Emergências de saúde pública: breve histórico, conceitos e aplicações. **Saúde em Debate**, v. 44, n. spe2, p. 9–19, jul. 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/43270>

CARVALHO, N. **Competing Paradigms in Qualitative Research**. Disponível em: https://www.academia.edu/9744692/Competing_Paradigms_in_Qualitative_Research

CARVALHO, E. F. DE et al. Avaliação da Vigilância Epidemiológica em âmbito municipal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. suppl 1, p. s53–s62, dez. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/Gr4sy4JGCnjmrTBfjTFDhwp/>

CARRARA, S. As ciências humanas e sociais entre múltiplas epidemias. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, n. 2, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/M86RRwR3jpnCYFL3KxPCyb/>

CAVEZZI, A.; TROIANI, E.; CORRAO, S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. **Clinics and Practice**, v. 10, n. 2, 28 maios 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509258/>

CASTIGLIONE, F. FORECASTING PRICE INCREMENTS USING AN ARTIFICIAL NEURAL NETWORK. **Advances in Complex Systems**, v. 04, n. 01, p. 45–56, mar. 2001. Disponível em: <https://worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0219525901000097>

CASTRO, L. DE P. G. E. Saúde pública global e o novo Regulamento Sanitário Internacional. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 1, n. 1, p. 67–78, 20 jun. 2012. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/39/0>

CLARK, A. **Natural-born cyborgs: minds, technologies, and the future of human intelligence**. Oxford: Oxford Univ. Press, 2010. Disponível em: <https://dl.acm.org/doi/10.5555/861694>

CHAN, J. F.-W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261/>

CDC. **Framework for Program Evaluation - CDC**. 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/evaluation/framework/index.htm>

CHARPENTIER, C. J. et al. Models of Affective Decision Making. **Psychological Science**, v. 27, n. 6, p. 763–775, 12 abr. 2016. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2016-28443-001>

CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P.; LAURENTI, R. Disparidades étnico-raciais em saúde autoavaliada: análise multinível de 2.697 indivíduos residentes em 145 municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 1572–1582, 1 ago. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/PMDZwMYQq3YnHhW5nnjBndJ/?format=pdf>

Cidacs. Disponível em: <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/>

CHATFIELD, C. **The Analysis of Time Series: Theory and Practice**. Springer, 2013.

CECCHINI, R.; CECCHINI, A. L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. **Medical Hypotheses**, v. 143, p. 110102, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32721799/>

CHARLES DARWIN; UNKNOWN LIBRARY. **The Descent of man**. [s.l.] D. Appleton and Co., 1871. Disponível em: <https://archive.org/details/descentman00darwgoog/page/n30/mode/2up>

CHRISTIE, J.; MEYER, N. Genetic Heterogeneity and Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 34, n. 04, p. 459–474, 11 ago. 2013. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1351121>

CHENG, J. B. et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 20, p. 7711–7715, 5 maios 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15128933/>

CHEN, H. Theory-Driven Approach for Facilitation of Planning Health Promotion or Other Programs. **Canadian Journal of Program Evaluation**, v. 18, n. 2, p. 91–113, set. 2003. Disponível em: <https://www.utpjournals.press/doi/abs/10.3138/cjpe.18.005>

CHOI, K.; THACKER, S. B. AN EVALUATION OF INFLUENZA MORTALITY SURVEILLANCE, 1962–1979. **American Journal of Epidemiology**, v. 113, n. 3, p. 215–226, mar. 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6258426/>

CHOLLET, F. **Deep Learning with Python, Second Edition**. Simon and Schuster, 2021.

COCK, P. J. A. et al. Biopython: freely available Python tools for computational molecular biology and bioinformatics. **Bioinformatics**, v. 25, n. 11, p. 1422–1423, 20 mar. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19304878/>

COLLINS, S. D.; LEHMANN, J. Trends and epidemics of influenza and pneumonia: 1918-1951. **Public Health Reports (Washington, D.C.: 1896)**, v. 66, n. 46, p. 1487–1516, 16 nov. 1951. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14875911/>

COM, L.; HINTON, G. Visualizing Data using t-SNE Laurens van der Maaten. **Journal of Machine Learning Research**, v. 9, p. 2579–2605, 2008. Disponível em: <https://jmlr.csail.mit.edu/papers/v9/vandermaaten08a.html>

CONCOLATO, C. E.; CHEN, L. M. Data Science: A New Paradigm in the Age of Big-Data Science and Analytics. **New Mathematics and Natural Computation**, v. 13, n. 02, p. 119–143, jul. 2017. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Data-Science%3A-A-New-Paradigm-in-the-Age-of-Big-Data-Concolato-Chen/1cb29b1309b7ed34784a7c426b56beff981d0ab>

CONTI, P. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 34, n. 2, p. 327–331, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171193/>

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992387/>

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 dez. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. **WHO Declares COVID-19 a Pandemic**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191675/>

DAI, X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 27, n. 13, p. 1436–1437, 28 abr. 2020. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2047487320922370>

DATASUS – Ministério da Saúde. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>

DAVIS, E. S.; MARCUS, G. F. Computational limits don't fully explain human cognitive limitations. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 43, 2020. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brainsciences/article/abs/computational-limits-dont-fully-explain-human-cognitivelimitations/3251B4E125B589E63CB5E225C6782EE7>

DHAMA, K. et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, 16 set. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405836/>

DRAKESMITH, H.; PRENTICE, A. Viral infection and iron metabolism. **Nature Reviews Microbiology**, v. 6, n. 7, p. 541–552, jul. 2008. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nrmicro1930>

DARWIN ONLINE. **On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life(first edition)**. 1859.

Disponível em: <http://darwin-online.org.uk/content/frameset?pageseq=1&itemID=F387&viewtype=text>

Data Science Approaches. 2018. Disponível em:

<https://gcgh.grandchallenges.org/challenge/grand-challenges-explorations-brazil-data-science-approaches-improve-maternal-and-child>

DE BIE, S. et al. Pediatric Drug Safety Surveillance in FDA-AERS: A Description of Adverse Events from GRiP Project. **PloS One**, v. 10, n. 6, p. e0130399, 2015.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090678/>

DE SMET, D. et al. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. **American Journal of Clinical Pathology**, 25 nov. 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236114/>

DIKE, H. U. et al. **Unsupervised Learning Based On Artificial Neural Network: A Review**. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8612259>

DROR, A. A. et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0263069, 3 fev. 2022.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113901/>

DRUMOND JÚNIOR, M. **Epidemiologia nos municípios: muito além das normas**.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1081685>

DUH, M.S. et al. Prediction and Cross-Validation of Neural Networks Versus Logistic Regression: Using Hepatic Disorders as an Example. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 4, p. 407–413, 15 fev. 1998. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9508109/>

DUH, M.; WALKER, A. M.; AYANIAN, J. Z. Epidemiologic Interpretation of Artificial Neural Networks. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 12, p. 1112–1122, 15 jun. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9645789/>

DUTZAN, N.; ABUSLEME, L. T Helper 17 Cells as Pathogenic Drivers of Periodontitis. **Oral Mucosal Immunity and Microbiome**, p. 107–117, 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732938/>

EARNEST, A. et al. Using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models to predict and monitor the number of beds occupied during a SARS outbreak in a tertiary hospital in Singapore. **BMC Health Services Research**, v. 5, n. 1, 11 maio 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885149/>

EDEAS, M.; SALEH, J.; PEYSSONNAUX, C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 97, p. 303–305, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32497811/>

EKMEKCI, B.; MCANANY, C. E.; MURA, C. An Introduction to Programming for Bioscientists: A Python-Based Primer. **PLOS Computational Biology**, v. 12, n. 6, p. e1004867, 7 jun. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27271528/>

ERTEL, W. **Introduction to Artificial Intelligence**. Cham: Springer International Publishing, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-58487-4>

ESTEVA, A. et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. **Nature**, v. 542, n. 7639, p. 115–118, 25 jan. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature21056>

EVERITT, B. S. et al. Cluster Analysis. **Wiley Series in Probability and Statistics**, 7 jan. 2011. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470977811>

FACELI, K. et al. Inteligência artificial: uma abordagem de aprendizado de máquina. **repositorio.usp.br**, 2021. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/003128493>

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171062/>

FERRAZ, I. S. et al. Nível sérico de zinco e sua associação com deficiência de vitamina A em crianças pré-escolares. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, p. 512–517, dez. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/C9hYHMJJZSpLMpv3rBGVnTy/>

FERREIRA, S. R. G. et al. Doenças cardiometabólicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 4 fev. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/ymxVqgX4xLx49QyXPWgCKrc/?format=pdf>

FILIFE DE MORAES BATISTA, A.; DIAS, A.; FILHO, P. **Capítulo 1 Machine Learning aplicado à Saúde**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://sol.sbc.org.br/livros/index.php/sbc/catalog/download/29/95/245-1?inline=1>

FILHO, C.; PORTO, A. D. Uso de big data em saúde no Brasil: perspectivas para um futuro próximo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 325–332, 1 jun. 2015. Disponível em:

http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200015

GLEICK, James. **Genius: The Life and Science of Richard Feynman**. [S. l.]: Grand Central Publishing, 2001. ISBN 9780759541160. Disponível em:

<https://archive.org/details/james-gleick-genius-the-life-and-work-of-richard-feynman/page/n21/mode/2up>

GEROLOMO, M. Cólera no Brasil: a sétima pandemia. **pesquisa.bvsalud.org**, p. x, 125–x, 125, 2002. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-208612>

GHIO, A. J. et al. Iron and iron-related proteins in the lower respiratory tract of patients with acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 2, p. 395–400, fev. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12576942/>

GIOVANELLA, L. et al. Desafios da atenção básica no enfrentamento da pandemia de covid-19 no SUS. In: PORTELA, M. C., REIS, L. G. C., and LIMA, S. M. L., eds. Covid-19: desafios para a organização e repercussões nos sistemas e serviços de saúde [online]. Rio de Janeiro: Observatório Covid-19 Fiocruz, Editora Fiocruz, 2022, pp. 201-216. Informação para ação na Covid19 series. ISBN: 978-65-5708-123-5. <https://doi.org/10.7476/9786557081587.0013>

GOLDSCHMIDT, R.; PASSOS, E.; BEZERRA, E. **Data Mining**. Elsevier Brasil, 2015. Disponível em:

https://books.google.com.br/books/about/Data_Mining.html?id=HN6sCQAAQBAJ&redir_esc=y

GOODFELLOW, I.; BENGIO, Y.; COURVILLE, A. **Deep Learning**. Cambridge, Massachusetts: The Mit Press, 2016. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10710-017-9314-z>

GONDIM, G. M. DE M. **Espaço e saúde: uma (inter)ação provável nos processos de adoecimento e morte em populações**. Disponível em:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-516630>

GORDON, A. M.; HARDIGAN, P. C. A Case-Control Study for the Effectiveness of Oral Zinc in the Prevention and Mitigation of COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 756707, 13 dez. 2021. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.756707/full>

GÓRRIZ, M. et al. Leishmaniasis Parasite Segmentation and Classification Using Deep Learning. **Lecture Notes in Computer Science**, p. 53–62, 1 jan. 2018.

Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-94544-6_6

GREEN, M. A. Use of machine learning approaches to compare the contribution of different types of data for predicting an individual's risk of ill health: an observational study. **The Lancet**, v. 392, p. S40, nov. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673618328770>

GYSEMANS, C. A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates Expression of Chemokines and Cytokines in Pancreatic Islets: Implications for Prevention of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. **Endocrinology**, v. 146, n. 4, p. 1956–1964, 1 abr. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15637289/>

HAN, S. et al. A Cross-View Model for Tourism Demand Forecasting with Artificial Intelligence Method. **Communications in computer and information science**, 1 jan. 2017. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-6385-5_48

HASAN, R.; RINK, L.; HAASE, H. Chelation of Free Zn²⁺ Impairs Chemotaxis, Phagocytosis, Oxidative Burst, Degranulation, and Cytokine Production by Neutrophil Granulocytes. **Biological Trace Element Research**, v. 171, n. 1, p. 79–88, 1 maio 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400651/>

HARKO, T.; LOBO, F. S. N.; MAK, M. K. Exact analytical solutions of the Susceptible-Infected-Recovered (SIR) epidemic model and of the SIR model with equal death and birth rates. **Applied Mathematics and Computation**, v. 236, p. 184–194, jun. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009630031400383X>

HE, K. et al. Deep Residual Learning for Image Recognition. **2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)**, p. 770–778, jun. 2016. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7780459>

HEUMANN, C.; SCHOMAKER, M.; SHALABH. **Introduction to Statistics and Data Analysis**. Cham: Springer International Publishing, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-46162-5>

HOCHREITER, S.; SCHMIDHUBER, J. Long Short-Term Memory. **Neural Computation**, v. 9, n. 8, p. 1735–1780, nov. 1997. Disponível em: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/6795963>

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–30, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368/>

HORTON-FRENCH, K. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian adolescents and young adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 11, p. 1627–1636, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22982792/>

HULSWIT, R. J. G. et al. Human coronaviruses OC43 and HKU1 bind to 9-O-acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 7, p. 2681–2690, 12 fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679277/>

IMTYAZ, A.; HALEEM, A.; JAVAID, M. Analysing governmental response to the COVID-19 pandemic. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 10, n. 4, p. 504–513, 1 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32834983/>

INSTITUTO BUTANTAN. Entenda o que é uma pandemia e as diferenças entre surto, epidemia e endemia. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-o-que-e-uma-pandemia-e-as-diferencas-entre-surto-epidemia-e-endemia> . Acessado em: 14 set. 2021.

JANSEN, J. M. et al. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. **Journal of Clinical Virology**, v. 119, p. 44–52, 1 out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491709/>

JOHNSON, S. C. Hierarchical clustering schemes. **Psychometrika**, v. 32, n. 3, p. 241–254, set. 1967. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02289588>

JOSHI, A. V. **Machine Learning and Artificial Intelligence**. Cham: Springer International Publishing, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-12282-8>

JOTHIMANI, D. et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 100, p. 343–349, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920234/>

JURAFSKY; MARTIN, A. E. Speech and Language Processing: An Introduction to Natural Language Processing, Computational Linguistics and Speech Recognition, 2/E. 23 ago. 2017. Disponível em: <https://web.stanford.edu/~jurafsky/slp3/>

KHAN, A. I.; SHAH, J. L.; BHAT, M. M. CoroNet: A deep neural network for detection and diagnosis of COVID-19 from chest x-ray images. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 196, p. 105581, nov. 2020. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/CoroNet%3A-A-deep-neural-network-for-detection-and-of-Khan-Shah/3a9b2a9a8127281b86e27ffd75170b93361fa78f>

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, abr. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>

LAIRD, J. E.; LEBIERE, C.; ROSENBLOOM, P. S. A Standard Model of the Mind: Toward a Common Computational Framework across Artificial Intelligence, Cognitive Science, Neuroscience, and Robotics. **AI Magazine**, v. 38, n. 4, p. 13–26, 28 dez. 2017. Disponível em:

https://soar.eecs.umich.edu/pubs/Laird_etal_StandardModel_Almag_2018.pdf

LAMBERG-ALLARDT, C. Vitamin D in foods and as supplements. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, n. 1, p. 33–38, set. 2006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610706000071>

LECUN, Y.; BENGIO, Y.; HINTON, G. Deep Learning. **Nature**, v. 521, n. 7553, p. 436–444, maio 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26017442/>

LEI, J.; KUSOV, Y.; HILGENFELD, R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. **Antiviral Research**, v. 149, p. 58–74, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128390/>

LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 24 fev. 2020. Disponível em

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094589/>

LEPANTO, M. S. et al. Lactoferrin in Aseptic and Septic Inflammation. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1323, 1 jan. 2019. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987256/>

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/>

LIMA, I.; PINHEIRO, C. A. M.; SANTOS, F. A. O. **Inteligência Artificial**. GEN LTC. 1ª ed. Brasil, 2016. ISBN: 8535278087.

LIMA NETO, Daniel Ferreira de. Investigação da infecção por metapneumovirus humano associado a infecção do trato respiratório em três populações distintas da cidade de São Paulo. 2007. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2007.

<https://repositorio.unifesp.br/jspui/handle/11600/23449>

LIMA, Y. O. R.; COSTA, E. A. Implementação do Regulamento Sanitário Internacional (2005) no ordenamento jurídico-administrativo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 6, p. 1773–1783, jun. 2015. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/pfQc5GstfTDVMh8Ckxx7Gfc/>

LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 401–402, 12 fev. 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166628/>

LUCENA, POTY RODRIGUES DE. Painel do Coronavírus: Solução em Big Data Analytics da Rede Federal de Educação para enfrentamento do coronavírus. *In: ENEGEP 2022 - ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 2022, FOZ DO IGUAÇU/SP - BRASIL. ENEGEP 2022 - Encontro Nacional de Engenharia de Produção.* [S. l.]: ENEGEP 2022 - Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 2022. Disponível em: <https://www.abepro.org.br/publicacoes/artigo.asp?e=enegep&a=2022&c=45256> Acesso em: 20 jan. 2023.

LUIS, A.; ARREAZA, V.; CÁSSIO DE MORAES, J. Vigilância da saúde: fundamentos, interfaces e tendências. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/nC4LpHzs3bS7RVztSq8SZnc/?format=pdf> .

MACQUEEN, J. **SOME METHODS FOR CLASSIFICATION AND ANALYSIS OF MULTIVARIATE OBSERVATIONS.** 1967. Disponível em: <https://www.cs.cmu.edu/~bhiksha/courses/mlsp.fall2010/class14/macqueen.pdf>

MACEDO, M. A.; MIGUEL, P. A. C.; CASAROTTO FILHO, N. A CARACTERIZAÇÃO DO DESIGN THINKING COMO UM MODELO DE INOVAÇÃO. **Review of Administration and Innovation - RAI**, v. 12, n. 3, p. 157, 29 set. 2015. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rai/article/view/101357>

MACHADO, C.; BARCELLOS, C.; ANTUNES, D. **Covid-19 no Brasil.** [s.l.] SciELO - Observatório Covid-19 Fiocruz/Editora Fiocruz, 2021. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/livro/covid-19-no-brasil-cenarios-epidemiologicos-e-vigilancia-em-saude>

MAFRA, D.; CAZZOLINO, S. M. F. Zinco protoporfirina como parâmetro de deficiência de ferro na insuficiência renal crônica. **J. bras. nefrol**, p. 152–6, 2000. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-288242>

MAGHBOOLI, Z. et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0239799, 25 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976513/>

MANNI, M. L.; ROBINSON, K. M.; ALCORN, J. F. A tale of two cytokines: IL-17 and IL-22 in asthma and infection. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 25–42, 10 dez. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325586/>

MARREIRO, D. DO N. et al. Antiviral and immunological activity of zinc and possible role in COVID-19. **British Journal of Nutrition**, v. 127, n. 8, p. 1172–1179, 15 jun. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128459/>

MARTINEAU, A. R. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. **BMJ**, p. i6583, 15 fev. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675873/>

MASUDA, E. **CIEVS Centro de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde CNE Centro Nacional de Enlace -BRASIL Regulamento Sanitário Internacional (2005)**. 2005. Disponível em:

<https://portal.saude.sp.gov.br/resources/ccd/publicacoes/rsi/macrorregiao-sul-sudeste/macrorregiaosulsudesteministeriodasaude-aimplantacaodorsinopais.pdf>

MALOIR, Q. et al. [Acute respiratory distress revealing antisynthetase syndrome]. **Revue Medicale De Liege**, v. 73, n. 7-8, p. 370–375, 1 jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113776/>

MCDERMOTT, D. et al. **Artificial Intelligence and Consciousness**. 2007. Disponível em: <https://www.cs.yale.edu/homes/dvm/papers/conscioushb.pdf>

MEDRONHO, R. DE A. **Epidemiologia**. 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bvs-3321>

MELIN, P. et al. Analysis of Spatial Spread Relationships of Coronavirus (COVID-19) Pandemic in the World using Self Organizing Maps. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 138, p. 109917, set. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920303179>

MITCHELL, T. M. (TOM M.; INTERNET ARCHIVE. **Machine Learning**. [s.l.] New York: McGraw-Hill, 1997. Disponível em: <https://archive.org/details/machinelearning0000mitc>

MORALES-RÍOS, O. et al. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in México from 2014 to 2017. **PLOS ONE**, v. 15, n. 3, p. e0230576, 24 mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208451/>

MOORE, G. E. **Cramming More Components onto Integrated Circuits**. 1998. Disponível em: <https://www.cs.utexas.edu/~fussell/courses/cs352h/papers/moore.pdf>

MONKEN, M.; BARCELLOS, C. Vigilância em saúde e território utilizado: possibilidades teóricas e metodológicas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 3, p. 898–906, jun. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/Qv99KX4zGyNr8LrTNzyqN3D/>

MORETTIN, P. A.; TOLOI, C. M. C. **Análise de Séries Temporais: Modelos Lineares Univariados**. 3ª edição ed. Blucher, 2018. Disponível em: <https://www.ime.usp.br/~pam/ST.html>

NAYDENOVA, E. et al. The power of data mining in diagnosis of childhood pneumonia. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 13, n. 120, p. 20160266, jul. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466436/>

NIELSEN, M. A. **Neural Networks and Deep Learning**. 2015. Determination Press, 2015. Disponível em: https://books.google.com.br/books/about/Neural_Networks_and_Deep_Learning.html?id=STDBswEACAAJ&redir_esc=y

NIRSCHL, J. J. et al. A deep-learning classifier identifies patients with clinical heart failure using whole-slide images of H&E tissue. **PLOS ONE**, v. 13, n. 4, p. e0192726, 3 abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614076/>

OBERMEYER, Z.; LEE, T. H. Lost in Thought — The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 13, p. 1209–1211, 28 set. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953443/>

OKUMOTO, O.; BRITO, S. M. F.; GARCIA, L. P. A Política Nacional de Vigilância em Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 3, nov. 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-975174>

OLIVEIRA, C. M.; CASANOVA, Â. O. Vigilância da saúde no espaço de práticas da atenção básica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 14, n. 3, p. 929–936, jun. 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-517257>

OLIVEIRA, T. L. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2 in Lung of Diabetic Patients. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 10 dez. 2020. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020201629>

OPS/OMS - Metodología para la evaluación del PAI. 2023. Disponível em: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=metodologia-evaluacion-pai-4482&Itemid=270&lang=es#gsc.tab=0

OUDKERK, M. et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. **Radiology**, v. 297, n. 1, p. E216–E222, out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324101/>

PAL, A. et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. **Biological Trace Element Research**, p. 1–11, 22 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094446/>

PALMA NETO, L. G. **Redes neurais construtivas para a classificação de padrões**. Disponível em: https://bdttd.ibict.br/vufind/Record/SCAR_46dff30167623d65f5ece7cc272743cb/Description

Portal da Câmara dos Deputados. 2009. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decleg/2009/decretolegislativo-395-9-julho-2009-589324-publicacaooriginal-114307-pl.html>

PCDaS. 2023. Disponível em: <https://pcdas.iciet.fiocruz.br/>

PPGS, S. **Boletim Coletividades - Sociologia na Pandemia**. 2020. Disponível em: <https://www.ppgs.ufscar.br/boletim-coletividades-sociologia-na-pandemia/>

PYTHON. **Python**. Disponível em: <https://www.python.org/>

QUESADA-GOMEZ, J. M.; ENTRENAS-CASTILLO, M.; BOUILLON, R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 202, p. 105719, set. 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076020302442>

RAJARAMAN, S. et al. Understanding the learned behavior of customized convolutional neural network toward malaria parasite detection in thin blood smear images. **Journal of Medical Imaging**, v. 5, n. 03, p. 1, 18 jul. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035153/>

RATNER, A. et al. Data Programming: Creating Large Training Sets, Quickly. **arXiv:1605.07723 [cs, stat]**, 8 jan. 2017. Disponível em:

<https://arxiv.org/abs/1605.07723>

RAZEGHI JAHROMI, S. et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 3 set. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8414458/>

RICH, E.; KNIGHT, K.; NAIR, S. B. **Artificial intelligence**. Neh Delhi: Tata Mcgraw-Hill, 2009. Disponível em: <https://zlib.pub/book/artificial-intelligence-73d0kjostvl0>

RIVASTAVA, M. et al. Inhibition of the TIRAP-c-Jun interaction as a therapeutic strategy for AP1-mediated inflammatory responses. **International Immunopharmacology**, v. 71, p. 188–197, jun. 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576919300712>

ROSENBLATT, F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. **Psychological Review**, v. 65, n. 6, p. 386–408, 1958.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13602029/>

RUSSELL, S.; NORVIG, P. **Artificial Intelligence: A Modern Approach**. 3. ed. New Jersey: Pearson, 2010. Disponível em:

<https://drive.google.com/file/d/1vr9GXcYyN5jCwOZjMDfcbu3XESeBI3Cc/view>

SABHARWAL, A.; SELMAN, B. Book review. **Artificial Intelligence**, v. 175, n. 5-6, p. 935–937, abr. 2011. Disponível em:

<https://dl.acm.org/doi/abs/10.1016/j.artint.2011.01.005>

SANNA, A. et al. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 68, 11 jan. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324654/>

SATO, K. et al. Experimental adaptive evolution of SIVcpz to pandemic HIV-1 using a humanized mouse model. **Journal of Virology**, p. JVI.01905-17, 6 dez. 2017.

Disponível em: <https://meiji.elsevierpure.com/en/publications/experimental-adaptive-evolution-of-simian-immunodeficiency-virus->

SAZAWAL, S. et al. Effect of zinc supplementation on mortality in children aged 1–48 months: a community-based randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 369, n. 9565, p. 927–934, mar. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17368154/>

SCHRAMM, F. R. et al. O aparente dilema implicado pela pandemia da COVID-19: salvar vidas ou a economia? **www.arca.fiocruz.br**, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41374>

SCHMIDHUBER, J. Deep learning in neural networks: An overview. **Neural Networks**, v. 61, p. 85–117, jan. 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0893608014002135>

SMITH, G. S. Development of Rapid Epidemiologic Assessment Methods to Evaluate Health Status and Delivery of Health Service. **International Journal of Epidemiology**, v. 18, n. Supplement 2, p. S2–S15, 1 jan. 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2695477/>

SILVA, L. A. **Uma proposta metodológica para avaliar a eficácia de sistemas municipais de vigilância em saúde no Brasil: uma aplicação a municípios catarinenses**. 2008. Disponível em: https://oasisbr.ibict.br/vufind/Record/UFSC_2c59210f592cd980e61e985cd45cace2

SILVA, L. A. A VIGILÂNCIA PERMANENTE DA SAÚDE E O MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO. **Revista de Saúde Pública de Santa Catarina**, v. 1, n. 1, 30 jun. 2008. Disponível em: <https://revista.saude.sc.gov.br/index.php/files/article/view/6>

SILVA, J. B. DA; BARROS, M. B. A. Epidemiologia e desigualdade: notas sobre a teoria e a história. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 12, n. 6, p. 375–383, dez. 2002. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-492873>

SILVA, G. F. S. et al. Machine Learning for Hypertension Prediction: a Systematic Review. **Current Hypertension Reports**, v. 24, n. 11, p. 523–533, 22 jun. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-022-01212-6>

SIQUEIRA, Rebecca de Holanda Mencarini e. **Análise das diretrizes curriculares nacionais e da Política Nacional da Atenção Básica em foco nas competências das profissões de saúde no Brasil**. [S. l.]: Atena Editora, 2022. *E-book*. ISBN 9786525801025. Disponível em: <https://doi.org/10.22533/at.ed.025221905>. Acesso em: 29 jan. 2024.

SRIVASTAVA, M. et al. Inhibition of the TIRAP-c-Jun interaction as a therapeutic strategy for AP1-mediated inflammatory responses. **International Immunopharmacology**, v. 71, p. 188–197, jun. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576919300712>

SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL. **STF reconhece competência concorrente de estados, DF, municípios e União no combate à Covid-19**. 2020. Disponível em: <https://portal.stf.jus.br/noticias/verNoticiaDetalhe.asp?idConteudo=441447&ori=1>

SOUZA, M. DE F. M. DE et al. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 6, dez. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tMdpm7NcCVWZKSqWnqsyxNP/>

TAKAHASHI, K. et al. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 24, n. 3, p. 335–347, 1 ago. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12375732/>

TEIXEIRA, M. G. et al. Vigilância em Saúde no SUS - construção, efeitos e perspectivas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1811–1818, jun. 2018. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41154>

TEIXEIRA, M. DA G. et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 7, n. 1, p. 7–28, 1 mar. 1998. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000100002

TEIXEIRA, M. G. et al. **Saúde Amanhã: Textos para Discussão 57: vigilância epidemiológica e emergências em saúde pública produzidas por agentes infecciosos**. Fiocruz, 2021. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/47619>

TE VELTHUIS, A. J. W. et al. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 11, p. e1001176, 4 nov. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21079686/>

TERESA, M. et al. Tendências da incidência e da mortalidade por Aids no Maranhão, 1985 a 1998. **Revista De Saude Publica**, v. 37, n. 2, p. 177–182, 1 abr. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/8vqt5JKwmk4sRKX98Cv8VcP/>

THAKUR, S.; GUPTA, N.; KAKKAR, P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition. **European Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 12, p. 742–744, 17 ago. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15316774/>

THUEMMLER, C.; BAI, C. (EDS.). **Health 4.0: How Virtualization and Big Data are Revolutionizing Healthcare**. Cham: Springer International Publishing, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-47617-9>

TRIFIRÒ, G.; SULTANA, J.; BATE, A. From Big Data to Smart Data for Pharmacovigilance: The Role of Healthcare Databases and Other Emerging Sources. **Drug Safety**, v. 41, n. 2, p. 143–149, 24 ago. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840504/>

TORAL, A.; WAY, A. **What Level of Quality can Neural Machine Translation Attain on Literary Text?** 2018. Disponível em: <https://arxiv.org/abs/1801.04962>

TURING, A. Computing Machinery and Intelligence. **Mind**, v. LIX, n. 236, p. 433–460, 1950. Disponível em: <https://academic.oup.com/mind/article/LIX/236/433/986238?login=false>

VAN DER MALSBERG, C. Frank Rosenblatt: Principles of Neurodynamics: Perceptrons and the Theory of Brain Mechanisms. **Brain Theory**, p. 245–248, 1986. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-70911-1_20

VIEIRA DE LORENZI CANCELIER, M. O direito à privacidade hoje: perspectiva histórica e o cenário brasileiro. **Sequência: Estudos Jurídicos e Políticos**, v. 38, n. 76, p. 213, 20 set. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/seq/a/ZNmgySYVR8kfvZGYWW7g6nJD/>

VISA, S. et al. **Confusion Matrix-based Feature Selection**. Midwest Artificial Intelligence and Cognitive Science Conference. 2011. Disponível em: <https://ceur-ws.org/Vol-710/paper37.pdf>

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 1–16, 28 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116300/>

XU, J. et al. Impact of Selenium Deficiency on Inflammation, Oxidative Stress, and Phagocytosis in Mouse Macrophages. **Biological Trace Element Research**, v. 194, n. 1, p. 237–243, 19 jun. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-019-01775-7>

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 0, n. 0, 18 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>

YANG, H.-T.; LIU, X. Predictive Simulation of Airline Passenger Volume Based on Three Models. **Communications in Computer and Information Science**, p. 350–358, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>

ZHANG, J. et al. Identification of two distinct cell binding sequences in the vitamin D binding protein. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1803, n. 5, p. 623–629, 1 maio 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20211661/>

WAN, Y. et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. **Journal of Virology**, v. 94, n. 7, 29 jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996437/>

WALDMAN, E. A. Usos da vigilância e da monitorização em saúde pública. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 7, n. 3, p. 7–26, set. 1998. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000300002

WALDMAN, E. A. Os 110 anos de Vigilância em Saúde no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 3, p. 365–366, set. 2012. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000300001

WAKIMOTO, M. D. Avaliação da qualidade do sistema de vigilância epidemiológica no município do Rio de Janeiro, 1994 a 1996. **www.arca.fiocruz.br**, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996437/>

WANG, Y. P. et al. Patterns and predictors of health service use among people with mental disorders in São Paulo metropolitan area, Brazil. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 26, n. 1, p. 89–101, 12 abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27066821/>

WARWICK, T. et al. A hierarchical regulatory network analysis of the vitamin D induced transcriptome reveals novel regulators and complete VDR dependency in monocytes. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 6518, 22 mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753848/>

WATKINS, J. Preventing a covid-19 pandemic. **BMJ**, p. m810, 28 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111649/>

WESSELS, I.; FISCHER, H. J.; RINK, L. Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System. **Annual Review of Nutrition**, v. 41, p. 133–175, 11 out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34255547/>

WILBORN, C. D. et al. Effects of Zinc Magnesium Aspartate (ZMA) Supplementation on Training Adaptations and Markers of Anabolism and Catabolism. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 1, n. 2, dez. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18500945/>

WÖBKE, T. K.; SORG, B. L.; STEINHILBER, D. Vitamin D in inflammatory diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 5, 2 jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071589/>

WOOD, T. **Unsupervised Learning**. 2023. Disponível em: <https://deepai.org/machine-learning-glossary-and-terms/unsupervised-learning>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Health Regulations (2005) Third Edition**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496>

APÊNDICE A – PUBLICAÇÕES COMPLEMENTARES

International Journal of Medicine and Pharmacy
 June 2020, Vol. 8, No. 1, pp. 33-39
 ISSN 2372-5087 (Print) 2372-5095 (Online)
 Copyright © The Author(s). All Rights Reserved.
 Published by American Research Institute for Policy Development
 DOI: 10.15640/ijmp.v8n1a5
 URL: <https://doi.org/10.15640/ijmp.v8n1a5>

Does Vitamin D Supplementation have a Positive and Important Response in the Immune System on Covid-19 Pandemic? A Short Critical Analysis

Eliza Miranda Ramos^{1,3}, Francisco José Mendes dos Reis¹, Igor Domingos de Souza²,
 Sandra Luzinete Félix de Freitas³, Matheus Dullius de Lima⁴, Antônio Carlos de Abreu⁵,
 Hugo Vieira Ramos⁶, Emerson Luiz Lima Araújo⁷, Valter Aragão do Nascimento, PhD¹

Resume

In recent years, new viruses have emerged and caused pandemics in several countries, making it a global health problem through respiratory infection. This study aims to demonstrate through an analysis of evidence, that vitamin D supplementation in cases of hypovitaminosis D in risk groups induces an increase changes in the immune system due to worsening and, thus, the body becomes conducive to development viral diseases like COVID-19. Therefore, methodological techniques were used in meta-analysis and systematic reviews parallel to the FINER strategy in the selection of the included studies to be used in the construction of this critical analysis. In this study, 05 articles were selected for inclusion in this critical analysis. Vitamin D plays an immune protective role in the body, decreasing the risk of complications in COVID-19. The decrease in immune cells and cytokines can be used as a biomarker in the process of worsening COVID-19.

Keywords: Vitamin D, cytokines, immune system, COVID-19.

Introduction

In the last hundred years there have been three pandemics in the world in which it has been possible to identify three different antigenic subtypes of influenza viruses [22], such as influenza A or H1N1 (Spanish flu), H2N2 known as Asian flu and H3N3 defined as Hong Kong flu. In the beginning of 2020, severe pneumonia caused by COVID-19 (SARS-CoV-2) started in Wuhan/China and expanded worldwide, reaching the whole of Northern Italy and more distant countries like Brazil in the following months [2]. Flu-like diseases as COVID-19 cause respiratory disease and spread the same way, human to human via small droplets of fluid from the nose and mouth of someone who is sick, depending on the patient's clinical conditions, cause severe pneumonia [21].

When we analyze the cases of deaths between certain regions in the Chinese province which presented the initial outbreak, it is possible to obtain useful information regarding the pathogenicity of the viruses [2]. In fact, it was observed that in countries such as China, Italy and Brazil, the patients with the highest incidence are male and have a history of comorbidity such as kidney disease

¹ Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. E-mail: elizamirandaramos@gmail.com

²Federal University of Mato Grosso do Sul, Faculty of Nursing, Campo Grande, MS, Brazil.

³ Brazil Foundation – CAPES

⁴City Hall of Campo Grande, MS, Brazil.

⁵Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

⁶Group of Spectroscopy and Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program of Parasitic Infection Diseases, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil;

⁷Ministry of Health, Secretary of Health Surveillance, Department of Strategic Coordination of Health Surveillance, General Coordination of Public Health Laboratories, Brasília-DF, Brazil.

COVID-19, Rate of Case Factors and Nutritional Characteristics of Patients Dying in Italy and Brazil: A Critical Analyze

Eliza Miranda Ramos^{1,2}, Antônio Carlos de Abreu³, Sandra Luzinete Félix de Freitas⁴, Matheus Dullius de Lima⁴, Francisco José Mendes dos Reis¹, Hugo Vieira Ramos⁵, Igor Domingos de Souza¹, Liliâne de Mello Santos Bochenek³, Alessandro Carvalho da Fonseca⁶ & Valter Aragão do Nascimento¹

¹ Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

² Brazil Foundation – CAPES

³ Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁴ Faculty of Nursing, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁵ City Hall of Campo Grande, MS, Brazil

⁶ Brazilian Hospital Services Company – UFGD

Correspondence: Eliza Miranda Ramos, Francisco Serra - 147 - Vila Planalto, Campo Grande, MS, CEP - 79009040, Brazil. Tel: 55-67-999-480-071. E-mail: elizamirandaramos@gmail.com

Received: March 31, 2020 Accepted: April 26, 2020 Online Published: May 18, 2020

doi:10.5539/gjhs.v12n7p133

URL: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v12n7p133>

Abstract

Viruses continued to emerge and bring challenges to the global public health system with emerging viruses with respiratory contagion. Previous studies have shown that the increased incidence of certain viral respiratory infections, including influenza and coronavirus, is associated with low levels of Vitamin D, zinc and iron. Elements such as iron, zinc and Vitamin D influence adaptive immunity by inhibiting the proliferation of B cells with differentiation and secretion of immunoglobulins that will supply the proliferation of T cells and this will result in a more pro-inflammatory response change.

Keywords: Zinc, Vitamin D, iron, viruses, malaria, anemia

1. Introduction

In February 2020, severe pneumonia caused by Beta Coronavirus (SARS-COV-2) hit northern Italy called (Pan American Health Organization, 2020) the current outbreak, has 368.338 confirmed cases worldwide, with 16.113 deaths, in 23 March 2020 according to the World Health Organization (WHO) in collaboration with Public Health centers in other countries (Pan American Health Organization, 2020).

Transmission occurs similar to other coronaviruses, human-to-human transmission and, depending on the patient's clinical conditions, causes COVID-19 pneumonia (Chan et al., 2020). And the clinical characteristics of COVID-19 have been slowly reported according to epidemiological indicators with cases of occurrence (Zughair et al., 2014; Chan et al., 2020). The coronavirus which are encapsulated RNA, with positive sense of single stripe, with zoonotic origin and belonging to the Coronaviridae family (Zughair et al., 2014; Chan et al., 2020).

There are numerous questions about the nature of the current COVID-19 pandemic in Italy and the sudden start in Brazil (Chan et al., 2020). When analyzing the discrepancy in cases of severe death between areas in the Chinese province where the outbreak began, useful data regarding the pathogenicity of the virus can be observed (Pan American Health Organization, 2020; Chan et al., 2020). The cases occur in male men with one or more comorbidities, such as kidney, cardiovascular and cerebrovascular diseases and diabetes or hypertension (Prasad, 2009; Chan et al., 2020). Studies carried out during these COVID-19 pandemic days have demonstrated a direct relationship with comorbidities such as cellular immune deficiency, coagulation, coagulative activation, myocardial injury, liver and kidney damage and correlations with secondary bacterial infections (Chan et al., 2020; Pan American Health Organization, 2020).

Short Communication

Vitamin D produce antibodies in pandemic response to gripal viruses? A critical analysis

Eliza Miranda Ramos^{1,4*}, Francisco José Mendes dos Reis^{1,3}, Hugo Vieira Ramos², Igor Domingos de Souza^{1,3}, Liliane de Mello Santos Bochenek^{1,2}, Alessandro Carvalho da Fonseca⁶ and Valter Aragão do Nascimento^{1,3}

¹Post Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Matogrosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

²Federal University of Matogrosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

³Laboratory of Mineral Metabolism and Biomaterials, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Matogrosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

⁴Brazil Foundation, CAPES, Brazil

⁶Brazilian Hospital Services Company, UFGD, Brazil

Abstract

In the evolutionary journey of humanity, it is possible to verify an analysis of pandemics with high occurrences. This study aims to conduct a critical analysis of the role of Vitamin D as an endogenous vaccine in the main viruses present in humanity over the decades. To construct this text, we used the short review methodology through a critical analysis. This study demonstrated the importance of using Vitamin D as an endogenous vaccine when used frequently in both healthcare professionals and patients. Therefore, it is concluded that Vitamin acts protectively in the innate immune system.

Introduction

When carrying out an analysis over time in the history of pandemics such as the "Spanish Flu" it is possible to verify the high occurrence in the period from 1918 to 1920 [1]. For example, in the northern hemisphere, recent documents related to records of pandemic waves in the United States of America and Norway in the spring of 1918 in the months referring to February to April were mild and had low mortality, started in military populations and did not spread to civilian populations [1,2].

However, it was in the period of 1918 [1], specifically in the months of May to September, at that time morbidity occurred in a characteristically urban area in countries well connected with transport, in relation to rural areas it is possible to verify that isolated areas managed to have little pandemic incidence. But it was in the year 1919 [2], specifically in the months of January to March, that several isolated regions that had not previously had contagions were affected with devastating consequences [1,2].

Specifically in the year of the 1918 the H1N1 virus was responsible for pandemics during the winter and autumn wave periods in the United States [1]. What is observed in this period in relation to viral development is the presence of information regarding geographic factors and the most responsible with specific patterns related to age and sex with morbidity, mortality and fatality per wave [1,2].

However, viruses have continued to emerge and bring challenges to the global public health system with emerging viruses with respiratory contagion, for example, in 2002 the coronavirus (CoV) of a viral family, known since the 1960s which is the cause of infection breathing in humans and animals has brought problems to human health [1]. Coronavirus causes mild to moderate respiratory illness and the symptoms are equivalent to a common cold. Generally the coronaviruses that infect humans are the alpha coronavirus 229E, NL63 and beta coronavirus OC43 and HKU1 types [3-7].

In addition, the coronavirus can develop as the disease worsens due to a genetic environmental depression of the

More Information

*Address for Correspondence: Eliza Miranda Ramos, Post-Graduate Program in Health and Development in the Midwest Region, Dr. Hélio Mandetta Medical School, Federal University of Matogrosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil, Tel: +55 67-99548-0071; Email: elizamirandaramos@gmail.com

Submitted: 15 March 2020

Approved: 06 April 2020

Published: 07 April 2020

How to cite this article: Ramos EM, Mendes dos Reis FJ, Ramos MV, de Souza ID, Bochenek LDS, et al. Vitamin D produce antibodies in pandemic response to gripal viruses? A critical analysis. *Int J Clin Virol*. 2020; 4: 023-026.


DOI: 10.29328/journal.ijcv.1001010

ORCID: orcid.org/0000-0003-2683-636X

Copyright: © 2020 Ramos EM, et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Keywords: Immune system; Vaccine; Vitamin D; Flu

 Check for updates

 OPEN ACCESS

Vitamin D, Zinc and Iron in Adult Patients with Covid-19 and Their Action in the Immune Response as Biomarkers

Eliza Miranda Ramos^{1,2*}, Emerson Luiz Lima Araújo³, Francisco José Mendes dos Reis^{1,2}, Igor Domingos de Souza^{1,2,5}, Gilberto Gonçalves Facco⁴, Iara Barbosa Ramos², Pamella Aline Miranda Teodoro², Antônio Carlos de Abreu², Alessandro Carvalho da Fonseca², Ernani Mendes da Fonseca Junior⁵ & Valter Aragão do Nascimento^{1,2*}

¹ Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

² Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

³ Ministry of Health, Secretary of Health Surveillance, Department of Strategic Coordination of Health Surveillance, General Coordination of Public Health Laboratories, Brasília-DF, Brazil

⁴ Graduate Program in Environments and Regional Development, Anhanguera University, UNIDERP, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁵ Estácio de Sa University, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

Correspondence: Eliza Miranda Ramos & Valter Aragão do Nascimento, Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

* Contributed equally.

Received: May 31, 2021 Accepted: September 18, 2021 Online Published: November 15, 2021

doi:10.5539/gjhs.v14n1p1

URL: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v14n1p1>

Abstract

COVID-19 in 2020 brought challenges to the Brazilian public health system with an emerging virus with respiratory contagion called SARS-CoV-2. There are few studies in Brazil and in some countries, on the increased incidence of certain viral respiratory infections, including H1N1 and coronavirus and their association with low levels of vitamin D, zinc and iron. The aim of this study was to demonstrate that the deficit of vitamin D, zinc and iron has an impact on the infectious process of patients with COVID-19 and to establish new forms of prevention for the worsening of COVID-19 in the human body. Data were collected from medical records and test results from patients being followed up during the treatment period for COVID-19. Patients with low blood levels of vitamin D, zinc and iron during the treatment period of COVID-19 had a higher percentage of worsening and complications requiring hospitalization in intensive care beds. The ingestion of vitamin D, zinc and iron in the treatment period of patients with COVID-19 in addition to being an immunological protector against SARS-CoV-2 and alleviating the process of worsening the disease can also act as a biomarker in cases of this disease.

Keywords: Zinc, vitamin D, iron, gripes, COVID-19, anemia

1. Introduction

In April 2020, Brazil began to mobilize to combat COVID-19 in order to establish risk factors and prognostic markers, such as the deficit of Vitamin D, zinc and iron (OPAS, OMS, 2020; Ramos, Mendes dos Reis, de Souza, de Freitas, de Lima, & de Abreu, 2020). COVID-19 reached Brazilian states such as São Paulo, Rio de Janeiro, Fortaleza and Amazonas, and in adult infected patients the result was the development of severe pneumonia through Beta Coronavirus (SARS-COV-2) (OPAS, OMS, 2020; Ramos, E. M., Mendes dos Reis, Ramos, M. V., de Souza, & Bochenek, 2020). However, cases of death in Brazil have characteristics related to viral pathogenicity without worsening the patient according to a deficit of macro and micro elements (Ramos, Mendes dos Reis, de Souza et al., 2020; Ramos, E. M., Mendes dos Reis, Ramos M. V. et al., 2020; Razzaque, 2020).

COVID-19 patients in Brazil are adults with one or more comorbidities (Xu et al., 2020; Zhou et al., 2020). Most

COVID-19 in Socially Vulnerable Patients with Tuberculosis in Brazil

Eliza Miranda Ramos^{1,5}, Emerson Luiz Lima Araújo², James Venturini⁴, Gilberto Gonçalves Facco³, Cinthya Cristina de Oliveira Camuto dos Reis⁵, Grazielle Franco Ferro da Costa Rodrigues⁵, Antônio Carlos de Abreu¹, Francisco José Mendes dos Reis¹, Pamela Aline Miranda Teodoro¹, Emani Mendes da Fonseca Junior⁶, Rubens César Ferreira Pereira⁷ & Valter Aragão do Nascimento¹

¹ Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

² Ministry of Health, Secretary of Health Surveillance, Department of Strategic Coordination of Health Surveillance, General Coordination of Public Health Laboratories, Brasília-DF, Brazil

³ Graduate Program in Environments and Regional Development, Anhanguera University, UNIDERP, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁴ Federal University of Mato Grosso do Sul, Coordinator of the Postgraduate Program in Infectious and Parasitic Diseases (PPGDIP/UFMS), Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁵ Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (FIOTEC/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

⁶ Estácio de Sa University, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

⁷ Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

Correspondence: Valter Aragão do Nascimento, Group of Spectroscopy and Bioinformatics Applied to Biodiversity and Health, School of Medicine, Postgraduation Program in Health and Development in the Midwest Region, Faculty of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. E-mail: arago60@hotmail.com

Received: December 20, 2021 Accepted: January 23, 2022 Online Published: January 26, 2022

doi:10.5539/gjhs.v14n3p12 URL: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v14n3p12>

Abstract

Introduction: COVID-19 is a global public health problem. The first case reported in the socially vulnerable population in the territory of Mato Grosso do Sul/Brazil occurred in August 2020. However, information about the co-infection of Tuberculosis (TB) and COVID-19 is rarely described in the world literature. **Objective:** to describe for the first time a group of vulnerable patients who died or not due to Tuberculosis and COVID-19, using a Cohort study of a control group and a treatment group.

Methods: Reporting 7 cases of TB associated with COVID-19 confirmed by respiratory RT-PCR, hospitalized in a hospital department of COVID-19 (CEAA: 42969320.0.0000.0021).

Results: The patients included in this case report were aged between 19 and 83 years, respectively, with a predominance of females, 4 patients were vaccinated with BCG. In addition, 3 patients died from COVID-19, and 2 patients were considered cured by COVID-19. The mean time to diagnosis between Tuberculosis and COVID-19 in the "control group" was 43 days and the mean time to diagnosis in the "treatment group" was 37 days. The average number of days of hospital stay in the "control group" was 50 days and in the "treatment group" it was 40 days. In the patients in the "control group", 2 presented a unilateral pulmonary cavity lesion on the X-ray. In the "treatment group", only 1 patient presented a unilateral pulmonary cavity lesion on the X-ray, and 2 presented a bilateral pulmonary cavity lesion, and only one developed bilateral non-cavitary lesion with infiltrates. Regarding drug resistance to the treatment of Tuberculosis, in the "treatment group" only 2 patients were sensitive and 3 were resistant. On the other hand, in the "control group", 1 patient presented resistance and 1 sensitivity. It was found that 4 patients with drug resistance to Tuberculosis died (57%). Among the patients who died, it was observed that patients aged 83, 70 years and 66 years were not vaccinated with Bacillus Calmette-Guérin (BCG). It was found in this case report that patients with COVID-19 and Tuberculosis have 60% less chance of cure. Furthermore, patients cured with pulmonary sequelae of COVID-19 may be at greater risk of developing advances in the

VITAMINA D, ZINCO E FERRO E SUAS FUNÇÕES IMUNES NO COVID-19

e-book

Eliza Miranda Ramos
Gilberto Gonçalves Facco
Valter Aragão do Nascimento
Organizadores



Ficha técnica**Edição e arte final: Luciano Becalet****Imagem da capa: Acervo digital****Consultoria editorial: Fabiana Lourenço Becalet****Assessoria Bibliotecária: Maurício Amormino Jr.**

Proibida a reprodução total ou parcial dos textos desta obra sem prévia autorização do seu autor.

Direitos reservados.

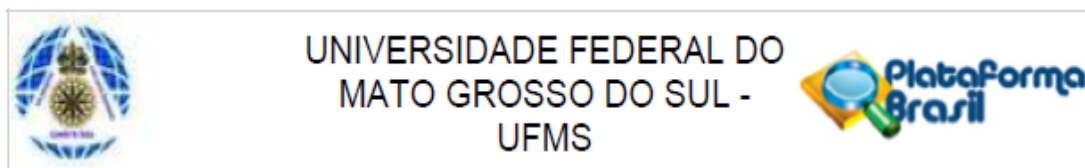
As ideias aqui expressas são de inteira responsabilidade do autor e não refletem necessariamente a opinião da editora.

Essa obra destina-se exclusivamente para leitura em dispositivos eletrônicos compatíveis, como tablets, smartphone e PCs com seus devidos softwares de leituras instalados.

Essa obra não é destinada para impressão conforme a sua catalogação específica.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
V837	Vitamina D, Zinco e Ferro e suas funções imunes no Covid-19 [recurso eletrônico] / Organizadores Eliza Miranda Ramos, Gilberto Gonçalves Facco, Valter Aragão do Nascimento. – Mogi Guaçu, SP: Becalet, 2020. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-5501-070-1 1. Medicina e saúde. 2. Covid-19. 3. Pandemia. I. Ramos, Eliza Miranda. II. Facco, Gilberto Gonçalves. III. Nascimento, Valter Aragão do. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO – CEP - UFMS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DOS DETERMINANTES NUTRICIONAIS DO ZINCO E FERRO E A VITAMINA D COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NOS CASOS CONFIRMADOS NO

Pesquisador: ELIZA MIRANDA RAMOS

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 4

CAAE: 42969320.0.0000.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.676.812

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta de investigação sobre as dimensões que envolvem o processo do uso de determinantes nutricionais como zinco, ferro e Vitamina D em doenças virais como COVID-19 na população adulta masculina e feminina.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Quantificar a resposta imune do zinco, ferro, Vitamina D e outros macroelementos e microelementos em pacientes com resultado positivo para COVID-19.

Específicos

A. Validar a eficácia do zinco, ferro, Vitamina D e outros macroelementos e microelementos na evolução clínica de pacientes com COVID-19;

B. Determinar a especificidade, sensibilidade a acurácia e valores preditivos na cromatografia líquida e ICPOES em amostras de sangue nos pacientes com diagnóstico confirmado por laboratório e clínico do COVID19;

C. Caracterizar a expressão metabólica e biológico do zinco, ferro, Vitamina D e outros macroelementos e microelementos por métodos metabolômicas na ativação das células de defesa ou citoquinas especificamente ao polimorfismo nos genes em BsmI, ApaI, TaqI, FcRIIa CD209, VDR,

TNF-, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e INF- e os genótipos de polimorfismo FokI no sistema imunológico no paciente com COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora informa que o estudo não trará riscos imediatos ou futuros aos participantes. Os riscos no estudo serão mínimos e estão relacionados ao sigilo do nome e dados individuais, entretanto, estará garantindo ao participante do estudo o sigilo.

Para realização da coleta do material sanguíneo (sangue) para ser enviado em análise laboratorial o participante poderá sofrer um desconforto ou dor com a introdução da agulha para coleta conforme procedimento. Entretanto, o sangue será coletado pela pesquisadora e enfermeira, e durante o procedimento de coleta pode ocorrer manchas arroxeadas no local durante a punção ou a necessidade de re-coleta que pode trazer um desconforto temporário. Assim, com a finalidade de minimizar a dor e o desconforto, a pesquisadora e enfermeira é treinada e capacitada para realizar o procedimento e esclarecer dúvidas dos participantes. Então, todas as alterações ocorridas no período do estudo serão comunicadas ao CEP e deliberada ações aos cuidados com o participante conforme a Carta Circular no 13/2020 – CONEP/SECNS/MS.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto pretende estabelecer uma caracterização do zinco, ferro, Vitamina D e outros macroelementos e microelementos e assim, explorar esses biomarcadores biológicos e bioquímicos relacionados ao ferro, zinco, Vitamina D e macroelementos e microelementos através do diagnóstico antecipado e prognóstico os quais podem ajudar a prever o desfecho das complicações no processo patológico no COVID-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta todos os termos e documentos obrigatórios. A pesquisadora esclareceu as informações disponibilizadas no formulário da Plataforma Brasil (Informações Básicas do Projeto) em que a pesquisadora afirmou que não irá consultar dados pessoais, porém apresentou Termo de Compromisso para uso de prontuários. A pesquisadora esclareceu que os dados pessoais serão cegados através do sistema conforme informado pelo gestor de saúde na prefeitura de CAMPO GRANDE/MS.

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ; Prédio das Pró-Reitorias ; Hércules Maymone ; 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepponep.propp@ufms.br

Continuação do Parecer: 4.676.812

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do projeto bem como esclarecimentos solicitados à pesquisadora, não foram verificadas pendências e/ou inadequações, uma vez que o projeto está de acordo com a Res CNS/MS 466/2012 e Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD) (LEI Nº 13.709, DE 14 DE AGOSTO DE 2018).

Considerações Finais a critério do CEP:

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/novo-regimento-interno/>

2) Renovação de registro do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/registro/>

3) Calendário de reuniões de 2021

Disponível em: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

4) Composição do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/composicao-do-cep-ufms/>

5) Etapas do trâmite de protocolos no CEP via Plataforma Brasil

Disponível em: <https://cep.ufms.br/etapas-do-tramite-de-protocolos-no-cep-via-plataforma-brasil/>

6) Legislação e outros documentos:

Resoluções do CNS.

Norma Operacional nº001/2013.

Portaria nº2.201 do Ministério da Saúde.

Cartas Circulares da Conep.

Resolução COPP/UFMS nº240/2017.

Outros documentos como o manual do pesquisador, manual para download de pareceres, pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica v 1.0, etc.

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/legislacoes-2/>

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br

7) Informações essenciais do projeto detalhado

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-projeto-detalhado/>

8) Informações essenciais – TCLE e TALE

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-tcle-e-tale/>

- Orientações quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) que serão submetidos por meio do Sistema Plataforma Brasil versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os participantes da pesquisa versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os responsáveis pelos participantes da pesquisa menores de idade e/ou legalmente incapazes versão 2.0.

9) Biobancos e Biorrepositórios para armazenamento de material biológico humano

Disponível em: <https://cep.ufms.br/biobancos-e-biorrepositorios-para-material-biologico-humano/>

10) Relato de caso ou projeto de relato de caso?

Disponível em: <https://cep.ufms.br/662-2/>

11) Cartilha dos direitos dos participantes de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/cartilha-dos-direitos-dos-participantes-de-pesquisa/>

12) Tramitação de eventos adversos

Disponível em: <https://cep.ufms.br/tramitacao-de-eventos-adversos-no-sistema-cep-conep/>

13) Declaração de uso de material biológico e dados coletados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/declaracao-de-uso-material-biologico/>

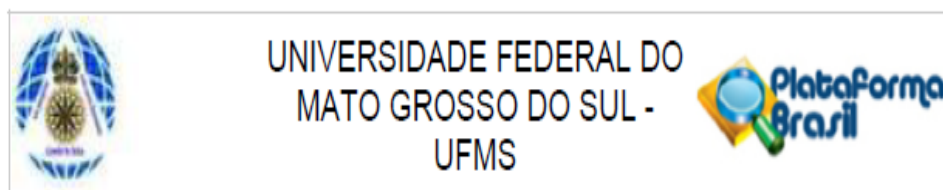
14) Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários em projeto de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-prontuarios/>

15) Termo de compromisso para utilização de informações de banco de dados

Disponível em: <https://cep.ufms.br/termo-de-compromisso-banco-de-dados/>

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros	Prédio das Pró-Reitorias	Hércules Maymone	1º andar
Bairro: Pioneiros	CEP: 70.070-900		
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE		
Telefone: (67)3345-7187	Fax: (67)3345-7187	E-mail: cepconep.propp@ufms.br	



Continuação do Parecer: 4.878.812

16) Orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual

Disponível em: <https://cep.ufms.br/orientacoes-para-procedimentos-em-pesquisas-com-qualquer-etapa-em-ambiente-virtual/>

17) Solicitação de dispensa de TCLE e/ou TALE

Disponível em: <https://cep.ufms.br/solicitacao-de-dispensa-de-tcle-ou-tale/>

DURANTE A PANDEMIA CAUSADA PELO SARS-CoV-2, CONSIDERAR:

Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam às medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros.

Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida "Notificação" via Plataforma Brasil, informando alterações no cronograma de execução da pesquisa.

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER PENDENTE, CONSIDERAR:

Cabe ao pesquisador responsável encaminhar as respostas ao parecer pendente, por meio da Plataforma Brasil, em até 30 dias a contar a partir da data de sua emissão. As respostas às pendências devem ser apresentadas em documento à parte (CARTA RESPOSTA). Ressalta-se que deve haver resposta para cada uma das pendências apontadas no parecer, obedecendo a ordenação deste. A carta resposta deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Continuação do Parecer: 4.676.812

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ; Prédio das Pró-Reitorias ; Hércules Maymone ; 1º andar		
Bairro: Pioneiros	CEP: 70.070-900	
UF: MS	Município: CAMPO GRANDE	
Telefone: (67)3345-7187	Fax: (67)3345-7187	E-mail: cepconep.propp@ufms.br

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1678272.pdf	04/04/2021 11:41:02		Aceito
Brochura Pesquisa	ELIZAMIRANDARAMOS04042021.pdf	04/04/2021 11:40:38	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	cartarespostaaocomitedeetica04deabril2021.docx	04/04/2021 11:40:13	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	CARTARESPOSTACOMITEDEETICA.pdf	22/03/2021 23:16:55	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4605405.pdf	22/03/2021 23:15:59	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	ELIZAMIRANDARAMOS2021.pdf	24/02/2021 14:06:26	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_45554952021.pdf	24/02/2021 14:03:33	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ELIZAMIRANDARAMOS2021.docx	24/02/2021 14:01:29	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	elizaramos.pdf	08/12/2020 15:54:27	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Folha de Rosto	digitalizar0001.pdf	08/12/2020 15:52:32	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	documentoaceite.pdf	08/12/2020 15:51:50	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	TERMOPREFEITURA.pdf	08/12/2020 15:49:30	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOS.pdf	08/12/2020 15:48:35	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	TERMOSDEPRONTUARIOSEOUTROS.pdf	08/12/2020 15:48:05	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	resolucao_123.pdf	08/12/2020 15:47:22	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Outros	COLEGIADOB.pdf	08/12/2020 15:47:08	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	08/12/2020 15:46:02	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_concordanciapesquisadores.pdf	08/12/2020 15:45:37	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	material_biologico.pdf	08/12/2020 15:45:03	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros - Prédio das Pró-Reitorias - Hércules Maymone - 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: oepconeppropp@ufms.br



Continuação do Parecer: 4.676.812

Biobanco	material_biologico.pdf	08/12/2020 15:45:03	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	08/12/2020 15:44:51	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito
Brochura Pesquisa	elizaramos_texto.pdf	08/12/2020 15:36:45	ELIZA MIRANDA RAMOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

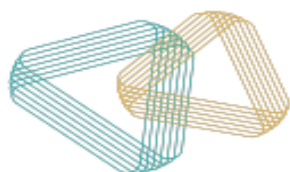
Não

CAMPO GRANDE, 28 de Abril de 2021

Assinado por:
Juliana Dias Reis Pessalacia
 (Coordenador(a))

Paciente 58 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 59 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 60 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 61 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 62 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 63 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 64 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 65 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 66 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 67 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 68 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 69 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 70 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 71 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 72 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 73 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 74 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)
Paciente 75 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 (Sim)

ANEXO C – RESULTADO DA CHAMADA INOVA-LAB



DIVULGAÇÃO DOS PROJETOS SELECIONADOS PARA A PRÉ-ACELERAÇÃO DA CHAMADA INOVA LABS SVS | FIOCRUZ - 2ª RODADA

Conforme previsto nos itens 1.3 e 9.4 (neste último, especificamente, o subitem "e") da Chamada do Inova Labs SVS | Fiocruz - 2ª rodada, a equipe organizadora do projeto, composta por membros da Fundação Biominas, da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) e Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, por meio das Vice-Presidências de Pesquisa e Coleções Biológicas (VPPCB) e de Produção e Inovação em Saúde (VPPIS), torna público, no dia 10 de outubro de 2022, os **projetos selecionados para a pré-aceleração de soluções para a Rede VigiAR-SUS**.

Os projetos serão indicados abaixo por ordem alfabética e os próximos contatos serão feitos por e-mail, conforme previsto no Edital.

Projetos selecionados:

- Adarna Health Data
- Aplicativo Infosaúde
- Asdo Pesquisas
- Fairy Code Tecnologia
- Fiocruz MS
- Fiocruz SP e Bora Up
- hhrobots
- Plataforma para screening funcional
- Predikta Soluções em Pesquisas LTDA
- Simplifica SUS
- Tucuxi
- Vigiexcelência

Qualquer informação adicional pode ser obtida através do e-mail gabrielam@biominas.org.br.

Belo Horizonte, 10 de outubro de 2022.

FUNDAÇÃO BIOMINAS (Biominas Brasil)

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz)

Departamento de Emergência em Saúde Pública - (DEMSP), vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde



ANEXO D – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 1**DECLARAÇÃO**

Declaro, para os devidos fins, que o manuscrito intitulado **“USING AI TO PREDICT COVID-19 MORTALITY BASED ON DEFICIENCIES IN VITAMIN D, ZINC AND ANEMIA: A DATA ANALYSIS STUDY”** autoria de Eliza Miranda Ramos, Vitor Hugo dos Santos Duarte, Alexandra Maria Almeida Carvalho, foi submetido para publicação no ABCS Health Sciences e encontra-se em processo de avaliação.

Santo André, 14/07/2023.

Ricardo Souto

Ricardo Peres do Souto - Editor Científico
ABCS Health Sciences
Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde

NEPAS – Núcleo de Estudos, Pesquisa e Assessoria à Saúde/FMABC
Av. Príncipe de Gales, 821 – Vila Príncipe de Gales – Santo André – SP – BRASIL – CEP 09060-650
Fone: (11) 4993-5450 – E-mail: abcs@fmabc.br – Website: www.portalnepas.org.br/abcs/shs

ANEXO E – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 2

[RCS] Agradecimento pela submissão

Caixa de entrada x

Atualizações x



Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

para mim ▾

10:52 (há 1 hora)



Eliza Miranda Ramos,

Agradecemos a submissão do trabalho "Inteligência Artificial: Vigiexcelência, uma estratégia desenvolvida durante a pandemia de Covid-19: Vigiexcelência, uma estratégia na vigilância epidemiológica na COVID-19" para a Revista Contexto & Saúde.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/authorDashboard/submission/15261>

Login: eramos

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail: revistaseletronicas@unijui.edu.br

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Revista Contexto & Saúde

<http://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude>

Revista Contexto & Saúde

Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS)

Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul

ANEXO F – DECLARAÇÃO DE SUBMISSÃO ARTIGO 3

Evidência



← Back to Submissões

34450 / **Miranda Ramos et al.** / Perfil nutricional em pacientes indígenas não aldeados com COVID-19: investigação [Biblioteca da Submissão](#)

Fluxo de Trabalho **Publicação**

Submissão **Avaliação** Edição de Texto Editoração

Arquivos da Submissão [Q Buscar](#)

▶  119531	Manuscrito.docx	15 dezembro 2023	Texto do artigo
▶  119532	AUTORES.docx	14 dezembro 2023	Outros

[Baixar Todos os Arquivos](#)