

Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19

Laboratory markers in patients with COVID-19

Alteraciones de laboratorio en pacientes con COVID-19

Recebido: 11/12/2020 | Revisado: 17/12/2020 | Aceito: 18/12/2020 | Publicado: 25/12/2020

Guilherme Zart Carelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4187-7066>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: guilherme_88@yahoo.com.br

Beatriz Rezende de Brito Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7776-7061>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: brcbrito@gmail.com

Bruna Dal Molin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-037X>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: brubslucas@hotmail.com

Carla Rubia Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8381-5923>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: carlard1@hotmail.com

Gregori Kirki Francescon Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2050-6135>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: gregori.martins@unioeste.br

Guilherme Welter Wendt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9014-6120>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: guilherme.wendt@unioeste.br

Mirian Carla Bortolamedi Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9090-7682>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: mirian.silva12@unioeste.br

Sthefanny Josephine Klein Ottoni Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0574-2535>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: sthefanny_guedes@hotmail.com

Lirane Elize Defante FERRETO

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-3659>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: lirane.ferreto@unioeste.br

Resumo

O novo coronavírus foi primeiramente reconhecido em Wuhan, China, em dezembro de 2019, causando a doença do coronavírus 19 (COVID-19). No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou se tratar de uma pandemia. O curso clínico da COVID-19 pode ser classificado em três estágios: “infecção precoce”, “fase pulmonar” e “fase de hiperinflamação”, cada uma caracterizada por alterações bioquímicas específicas. O objetivo do trabalho foi de descrever as diferenças e o potencial prognóstico de exames de sangue de rotina em pacientes hospitalizados em enfermaria e unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de COVID-19. Trata-se de um estudo longitudinal e retrospectivo, cuja coleta de dados se deu por meio das informações contidas em prontuário eletrônico. Durante o período de estudo, foram encontrados 62 pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2; destes 67,78% internaram em enfermaria. Entre os pacientes tratados em UTI, idade, leucócitos, bastões, neutrófilos, creatinina, bilirrubina total, LDH e D-dímero foram maiores do que entre os que permaneceram na enfermaria. Por outro lado, hemoglobina e hematócrito nos pacientes internados em UTI foram menores. Acreditamos que os níveis de leucócitos na admissão do paciente com COVID-19 podem indicar a gravidade da doença e que acompanhar os níveis de hemoglobina, LDH e D-dímero durante a internação do paciente pode ser importante para avaliar a progressão da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Marcadores bioquímicos; Exames de sangue.

Abstract

The new coronavirus causes the coronavirus disease 19 (COVID-19) and was first recognized in Wuhan, China, in December 2019. On March 11, 2020, the World Health Organization declared it a pandemic. The clinical course of COVID-19 can be classified into three stages, "early infection", "pulmonary phase" and "hyperinflammation phase", each one characterized

by specific biochemical changes. The aim of this work is to describe the differences and the potential prognosis of routine blood tests in patients hospitalized in an infirmary and intensive care unit (ICU) diagnosed with COVID-19. It is a longitudinal and retrospective study in which data collection was performed through information contained in medical records. During the study period, 62 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection were included. Of these, 32.2% required admission to the ICU and 67.8% were treated in infirmary. Among patients treated in the ICU, age, leukocytes, banded neutrophils, neutrophils, urea, creatinine, total bilirubin, LDH and D-dimer were higher compared to those who remained in the infirmary. On the other hand, hemoglobin and hematocrit in ICU patients were lower. We believe that leukocyte levels at the admission of the patient can indicate the severity of the disease and that monitoring the levels of hemoglobin, LDH and D-dimer during the hospitalization is important to assess the progression of the disease.

Keywords: COVID-19; Biochemical markers; Blood tests.

Resumen

El nuevo coronavirus fue identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, causando la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró que se trataba de una pandemia. El curso clínico de COVID-19 se puede clasificar en tres etapas, "infección temprana", "fase pulmonar" y "fase de hiperinflamación", cada una caracterizada por cambios bioquímicos específicos. El objetivo de este trabajo es describir las diferencias y el potencial pronóstico de los análisis de sangre rutinarios en pacientes hospitalizados en enfermería y en la unidad de cuidados intensivos (UCI) diagnosticados con COVID-19. Se trata de un estudio longitudinal y retrospectivo cuya recogida de datos se realizó a través de información contenida en historias clínicas electrónicas. Durante el período de estudio se encontraron 62 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, de los cuales el 67,78% ingresaron en planta. Entre los pacientes tratados en la UCI, la edad, leucocitos, bacilos, neutrófilos, creatinina, bilirrubina total, LDH y dímero D fueron mayores que entre los que permanecieron en la sala. Por otro lado, la hemoglobina y el hematocrito en los pacientes de la UCI fueron más bajos. Creemos que los niveles de leucocitos al ingreso del paciente con COVID-19 pueden indicar la gravedad de la enfermedad y que el seguimiento de los niveles de hemoglobina, LDH y dímero D durante la hospitalización del paciente sean importantes para evaluar la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: COVID-19; Marcadores bioquímicos; Análisis de sangre.

1. Introdução

Coronavírus são RNA vírus causadores de infecções respiratórias em uma variedade de animais, incluindo aves e mamíferos. Sete coronavírus são reconhecidos como patógenos em humanos. Os coronavírus sazonais estão, em geral, associados a síndromes gripais. Nos últimos 20 anos, dois deles foram responsáveis por epidemias mais virulentas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG; Violetis, Chasouraki, Giannou, & Baraboutis, 2020). A epidemia de SARS que emergiu em Hong Kong, em 2003, tinha letalidade de aproximadamente 10%, sendo que a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), que emergiu na Arábia Saudita em 2012, apresentou letalidade de cerca de 30% (Lana et al., 2020).

O novo coronavírus, denominado Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), foi primeiramente reconhecido em Wuhan, China, em dezembro de 2019. O vírus SARS-CoV-2 causa, portanto, a doença do coronavírus 19 (COVID-19). Desde então, o vírus espalhou rapidamente em todo o mundo, infectando aproximadamente 75 milhões de indivíduos até 18 de dezembro de 2020, sendo que a Organização Mundial de Saúde declarou se tratar de uma pandemia no dia 11 de março (Violetis et al., 2020).

O período de incubação de COVID 19 pode variar de 1 a 14 dias e resulta em infecção do trato respiratório, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas e com graus diferentes de gravidade. A COVID-19 é assintomática ou leve, assemelhando-se ao resfriado comum, na maioria dos casos. No entanto, em casos mais graves, pode se manifestar clinicamente como pneumonia intersticial, com febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais nas imagens de tórax (C. Huang et al., 2020). Isso pode progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte, provavelmente como consequência de uma ativação excessiva do sistema imunológico, que leva a uma tempestade de citocinas (Ye, Wang, & Mao, 2020).

Os exames de laboratório fornecem suporte crítico para o manejo clínico adequado da COVID-19, desde a triagem ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento. Há evidências crescentes de diferenças significativas nos padrões clínicos, patológicos e radiológicos entre as pneumonias intersticiais virais COVID-19 e não COVID-19 (Paliogiannis et al., 2020). As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 têm sido a alteração da proteína C reativa (PCR), leucócitos, albumina, hemoglobina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LDH) (Lippi & Plebani,

2020). Já nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), observa-se também a alteração do D-dímero (Yi, Lagniton, Ye, Li, & Xu, 2020).

Para fins de prognóstico, recomenda-se o monitoramento dos biomarcadores LDH, AST, ALT, bilirrubina total, creatinina, troponina cardíaca e D-dímero, já que o aumento desses marcadores e a diminuição da albumina sérica têm sido associados a deterioração do estado clínico do paciente (Guan et al., 2020). Outros estudos apontam que hipoalbumina, linfopenia, altos níveis de PCR, D-dímero e LDH estão associados à forma grave de COVID-19 (Yingxia Liu et al., 2020). Já se sabe que as alterações laboratoriais observadas pela infecção por SARS-CoV são semelhantes as causadas pela infecção do MERS-CoV (Wang et al., 2020). Porém, apesar de um número considerável de publicações sobre a temática, ainda são poucas as evidências sobre as possíveis diferenças nos testes laboratoriais básicos em populações COVID-19 não asiáticas (Paliogiannis et al., 2020). Portanto, este trabalho tem como objetivo descrever as diferenças e o potencial prognóstico de exames de sangue de rotina em pacientes hospitalizados em enfermaria e UTI com diagnóstico de COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo longitudinal com dados secundários de indivíduos residentes nos municípios de abrangência da 8ª Regional de Saúde do Paraná (8ª RS), que foram hospitalizados no período de março a junho de 2020, em um dos três hospitais de referência para o atendimento da COVID-19. A 8ª RS é composta por 27 municípios, com sede no município de Francisco Beltrão, Paraná (Figura 1), com população estimada de 357.174 habitantes (IBGE, 2018).

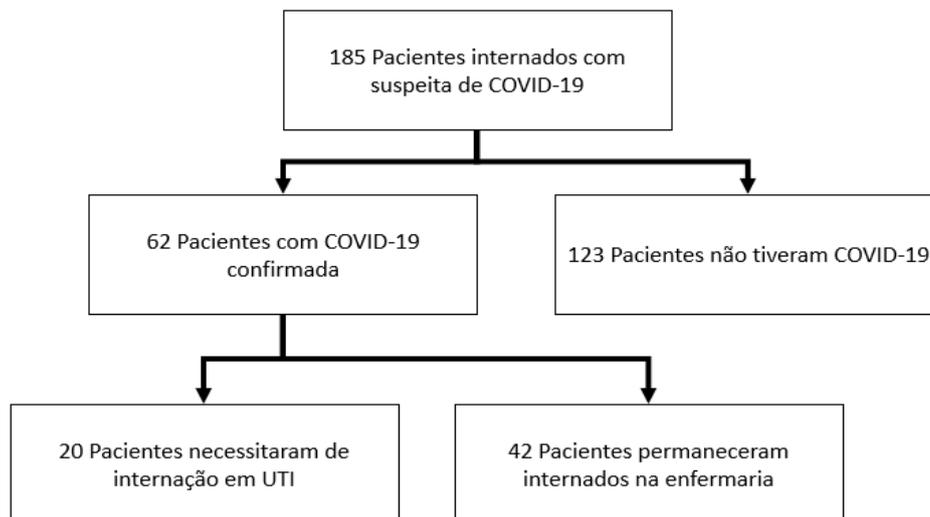
Figura 1. Localização da 8ª RS no Paraná e a distribuição dos 27 municípios abrangidos.



Fonte: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Recuperado de <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/8a-Regional-de-Saude-Francisco-Beltrao>.

No período de realização do estudo, foram internados 185 pacientes, sendo que destes 62 apresentaram resultado reagente para a infecção pelo SARS-CoV-2. A infecção foi confirmada em todos os casos através do teste de Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (rt-PCR) pelo Laboratório Central do Estado (LACEN/PR). Dos casos confirmados, 42 ficaram internados em enfermaria e 20 necessitaram de cuidados em unidade de terapia intensiva, conforme Figura 2.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos casos incluídos no estudo.



Fonte: Autores.

Dos prontuários dos pacientes, foram coletados dados demográficos, clínicos, tratamento fornecido (sem suporte, oxigênio, ventilação não invasiva, ventilação mecânica), e desfecho final (morte ou alta hospitalar durante o período de investigação). As amostras de

sangue em jejum foram coletadas no dia da admissão e analisadas no laboratório certificado pelas unidades hospitalares. Cada unidade hospitalar adota um protocolo de coleta de exames laboratoriais, as quais foram se estruturando de acordo com as evidências científicas acerca de necessidade de exames para monitoramento dos pacientes internados. Os seguintes parâmetros foram analisados: hemoglobina (Hb), leucócitos, linfócitos, neutrófilos, plaquetas, alanina aminotransferase (ALT/TGP), aspartato aminotransferase (AST/TGO), bilirrubinas total e frações, desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR), peptídeo natriurético cerebral (BNP), D-dímero, ureia, creatinina, sódio, potássio e cálcio. O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (CEP/UNIOESTE), parecer número 4.224.011 em 19 de agosto de 2020.

Em termos de análise de dados, os resultados foram expressos como valores médios (média \pm desvio padrão [DP]) ou valores medianos (mediana e intervalo interquartil [IQR]). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar distribuição normal vs. não-normal. Exame das diferenças entre os grupos (internados em UTI vs. internados em enfermaria) foram avaliados usando *t* de Student ou U de Mann-Whitney, conforme a distribuição das variáveis contínuas. Diferenças entre variáveis categóricas foram obtidas pelo teste qui-quadrado. As análises foram realizadas no SPSS 25.0, adotando $p < 0,05$ como significante.

3. Resultados

Nas unidades hospitalares que integraram o presente estudo, houve admissão de 62 casos confirmados de COVID-19. Destes, 42 (67,8%) foram atendidos na enfermaria. Houve diferenças significativas quando comparado local de internamento (UTI vs enfermaria) com os dias de internamento, idade, uso de ventilação mecânica + OIT, suporte de O₂ e óbitos, conforme Tabela 1.

Já os parâmetros hematológicos e bioquímicos coletados no momento da admissão dos pacientes estão resumidos em Tabela 2. Nota-se que os pacientes da UTI, em comparação com pacientes da enfermagem, tiveram como principais alterações, respectivamente: hematócrito ($34,74 \pm 8,23$ vs $39,20 \pm 6,37$, $p=0,048$), leucócitos (10.903 ± 5.512 vs 8.205 ± 4354 , $p=0,039$), bastões (827 ± 1.301 vs 282 ± 438 , $p=0,009$), neutrófilos (8.273 ± 4.018 vs 5.978 ± 3.718 , $p=0,018$), ureia ($86,9 \pm 53,7$ vs $38,6 \pm 17,7$, $p=0,000$), creatinina ($2,03 \pm 1,05$ vs $1,25 \pm 0,36$, $p=0,006$), BNP (7.632 ± 9.201 vs 976 ± 2.161 , $p=0,048$) e bilirrubina total ($0,57 \pm 0,75$ vs $0,16 \pm 0,31$, $p=0,018$). Por fim, a Tabela 3 compila os resultados de exames que apresentaram as maiores alterações ao longo da internação do paciente, a saber:

marcadores de hemoglobina, hematócrito, leucócitos, bastões, ureia, D-dímero, creatinina, BNP e bilirrubina total, sendo que todos apresentaram significância estatística quando comparados pacientes em UTI vs pacientes em enfermaria.

Tabela 1. Características clínicas e desfecho dos pacientes internados na UTI e Enfermária COVID.

Variáveis contínuas	UTI (N=20)		Enfermária (N=42)		p valor
	N (%)	Média ± DP	N (%)	Média ± DP	
Internação (dias)	15 (75)	21,6 ± 6,2	40 (95,2)	7,9 ± 0,9	0,001
Idade (anos)	20 (100)	65 ± 15,9	42 (100)	54,7 ± 15,4	0,018
IMC (kg/m ²)	13 (65)	29,8 ± 5,5	13 (31)	29,2 ± 4,9	0,677
Variáveis categóricas	Sim (N/%)	Não (N/%)	Sim (N/%)	Não (N/%)	p valor
Doenças cardiovasculares	13/65	7/35	21/50	21/50	0,267
Doenças endócrino-metabólicas	8/40	12/60	26/61,9	16/38,1	0,886
Doenças respiratórias	5/25	15/75	4/9,5	38/90,5	0,106
Doenças hepáticas	1/5	19/95	0/0	42/100	0,144
Doenças hematológicas	1/5	19/95	1/2,4	41/97,6	0,582
Ventilação não-Invasiva	3/15	17/85	7/16,7	35/83,3	0,868
Ventilação mecânica + IOT	18/90	2/10	0/0	42/100	<0,001
Suporte de O ₂ (Exceto ventilação mecânica)	20/100	0/0	34/81	8/19	0,036
Óbitos	13/65	7/35	1/2,4	39/92,9	<0,001

IMC: Índice de Massa Corpórea; IOT: Intubação Orotraqueal; O₂: Oxigênio; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; DP: Desvio Padrão. Fonte: Elaborado pelos autores, 2020.

Tabela 2. Achados laboratoriais dos pacientes COVID-19 durante a admissão.

Variáveis	UTI (N=20)		Enfermaria (N=42)		p valor
	N (%)	Média ± DP	N (%)	Média ± DP	
*Hb (g/dL)	18 (90)	11,68 ± 2,64	40 (95,2)	13,23 ± 2,05	0,052
*Ht (%)	18 (90)	34,74 ± 8,23	40 (95,2)	39,20 ± 6,37	0,048
Leucócitos (/mm ³)	19 (95)	10.903 ± 5.512	40 (95,2)	8.205 ± 4354	0,039
*Bastões (/mm ³)	19 (95)	827 ± 1.301	38 (90,5)	282 ± 438	0,009
Neutrófilos (/mm ³)	19 (95)	8.273 ± 4.018	38 (90,5)	5.978 ± 3.718	0,018
Linfócitos (/mm ³)	19 (95)	1.747 ± 1.242	38 (90,5)	1.819 ± 1.031	0,390
Plaquetas (/mm ³)	19 (95)	248.000 ± 89.034	38 (90,5)	228.815 ± 99.252	0,910
PCR (mg/dL)	19 (95)	15,6 ± 26,6	41 (97,6)	13,3 ± 32,8	0,116
*AST (IU/L)	19 (95)	50,6 ± 30,0	40 (95,2)	49,9 ± 28,2	0,231
ALT (IU/L)	19 (95)	42,3 ± 32,3	41 (97,6)	48,2 ± 28,9	0,241
LDH (U/L)	17 (85)	809,2 ± 598,3	34 (81)	596,5 ± 317,6	0,145
Cálcio iônico (mmol/L)	16 (80)	1,11 ± 0,14	15 (35,7)	1,09 ± 0,07	0,116
Sódio (mmol/L)	19 (95)	136,8 ± 6,9	42 (100)	134,6 ± 3,6	0,101
Potássio (mmo/L)	19 (95)	3,99 ± 0,91	42 (100)	4,08 ± 0,66	0,352
Magnésio (mmol/L)	16 (80)	2,22 ± 0,51	15 (35,7)	2,16 ± 0,28	0,149
Uréia (mg/dL)	19 (95)	86,9 ± 53,7	42 (100)	38,6 ± 17,7	<0,001
*D-dímero (ng/mL)	18 (90)	2.069 ± 2.657	40 (95,2)	1.502 ± 2.412	0,301
*Creatinina (mg/dL)	19 (95)	2,03 ± 1,05	41 (97,6)	1,25 ± 0,36	0,006
BNP (pg/mL)	15 (75)	7.632 ± 9.201	25 (59,5)	976 ± 2.161	0,048
*Bilirrubina total (mg/dL)	20 (100)	0,57 ± 0,75	42 (100)	0,16 ± 0,31	0,018

*Variáveis com distribuição não-normal; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PCR: Proteína C reativa; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica; BNP: peptídeo natriurético cerebral. Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Tabela 3. Achados laboratoriais no momento em que estiveram mais alterados ao longo da internação dos participantes do estudo.

Variáveis	UTI (N=20)		Enfermaria (N=42)		p valor
	N (%)	Média	N (%)	Média	
*Hb (g/dL)	16 (80)	8,059 ± 2,201	28 (66,7)	11,2 ± 1,517	0,015
*Ht (%)	16 (80)	25,456 ± 6,776	28 (66,7)	32,635 ± 4,405	0,010
Leucócitos (/mm ³)	16 (80)	26.036 ± 9.224	27 (64,3)	11.766 ± 5.747	0,050
*Bastões (/mm ³)	16 (80)	1.762 ± 1340	27 (64,3)	313 ± 268	<0,001
Segmentados (/mm ³)	16 (80)	19.302 ± 8.629	26 (61,9)	7.769 ± 5.450	0,130
Linfócitos (/mm ³)	17 (85)	2.225 ± 1667	23 (54,8)	2.107 ± 1.281	0,661
Plaquetas (/mm ³)	14 (70)	219.071 ± 194.110	17 (40,5)	275.88 ± 150.7	0,387
PCR (mg/dL)	13 (65)	20,65 ± 11,5	20 (47,6)	23,4 ± 37,0	0,174
*AST (IU/L)	16 (80)	337 ± 905	25 (59,5)	113 ± 74,7	0,025
ALT (IU/L)	16 (80)	482 ± 1.444	24 (57,1)	74,8 ± 36,2	0,905
LDH (U/L)	11 (55)	1.273 ± 679	16 (38,1)	656 ± 213	0,003
Cálcio iônico (mmol/L)	13 (65)	1,03 ± 0,22	2 (4,8)	1,00 ± 0,13	0,329
Potássio (mmo/L)	11 (55)	5,44 ± 2,14	2 (4,8)	2,45 ± 078	0,125
Magnésio (mmol/L)	11 (55)	3,21 ± 0,58	2 (4,8)	2,69 ± 0,68	0,697
Uréia (mg/dL)	17 (85)	250,0 ± 133,1	19 (45,2)	64,9 ± 44,8	0,000
*D-dímero (ng/mL)	12 (60)	3.505 ± 2678	20 (47,6)	1.762 ± 2.151	0,015
*Creatinina (mg/dL)	17 (85)	3,93 ± 2,09	19 (45,2)	1,47 ± 0,46	0,000
BNP (pg/mL)	9 (45)	17.327 ± 10.993	6 (14,3)	3.016 ± 4.358	0,016
*Bilirrubina total (mg/dL)	20 (100)	1,12 ± 1,39	42 (100)	0,16 ± 0,31	0,000

*Variáveis com distribuição não-normal; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PCR: Proteína C reativa; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica; BNP: peptídeo natriurético cerebral. Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

4. Discussão

O objetivo deste trabalho foi descrever as diferenças e o potencial prognóstico de exames de sangue de rotina em pacientes hospitalizados por COVID-19, em enfermaria e UTI. Os resultados mostraram que pacientes com COVID-19 grave apresentaram idade mais elevada e pior prognóstico. Além disso, os níveis de leucócitos na admissão do paciente com

COVID-19 podem indicar a gravidade da doença, sendo que pode ser útil acompanhar os níveis de hemoglobina, LDH e D-dímero durante a internação para avaliar a progressão da doença (Paliogiannis et al., 2020; Yi et al., 2020).

Em uma revisão recente, as principais alterações observadas em pacientes com COVID-19 incluíram leucócitos e neutrófilos, LDH, ALT, AST, bilirrubina e PCR mais elevados e diminuição de linfócitos e albumina sérica (Lippi & Plebani, 2020). Outros pesquisadores apontaram que, além das alterações hematológicas e inflamatórias, a COVID-19 pode provocar alterações de coagulação, bem como nas funções renal e cardíaca, levando a aumento dos valores de D-dímero, ureia, creatinina e BNP, respectivamente (Ciaccio & Agnello, 2020). Apesar disso, ainda é limitado o número de estudos que fazem comparação entre pacientes com COVID-19 com manifestações leves e aqueles que apresentaram um quadro mais severo em internações em unidades hospitalares. Existe número relativamente pequeno de estudos relatando as alterações de exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 em populações não asiáticas, sendo menor ainda é o número de estudos com populações que residem fora dos grandes centros (Paliogiannis et al., 2020). Nesse sentido, os achados reportados nessa investigação não apenas corroboram dados anteriores como também indicam possíveis caminhos para investigações futuras e para uma prática assistencial baseada em evidências.

Nesse estudo, pacientes com mais de 65 anos apresentaram manifestações mais graves, necessitando de terapia em regime intensivo, o que se alinha com a literatura. Com efeito, 80% das mortes associadas com a COVID-19 ocorrem entre pacientes com mais de 65 anos; assim, idade maior que 65 anos se constitui como fator de risco independente para mortalidade pelo novo coronavírus (CDC COVID-19 Response Team, 2020).

Ademais, os resultados indicaram que a duração da internação foi maior entre aqueles que necessitaram de cuidados intensivos em relação aos que foram tratados em enfermaria (21,6 dias vs 7,9 dias). Outro trabalho, que fez uma estimativa do tempo de internação dos pacientes com COVID-19 no Reino Unido, encontrou resultados semelhantes, também demonstrando que a duração do internamento dos pacientes admitidos na UTI (17,3 dias) é maior do que a dos pacientes que não necessitam de cuidados intensivos (9,1 dias; Vekaria et al., 2020).

Nossa casuística apontou que os pacientes internados em UTI necessitaram de maior suporte ventilatório, bem como apresentaram maior mortalidade em relação aos que permaneceram na enfermaria. Pesquisadores já relataram que tanto a necessidade de

ventilação mecânica quanto a mortalidade acaba sendo maior nas formas mais graves de COVID-19 (Guan et al., 2020).

Pacientes com COVID-19 e com IMC ≥ 30 possuem maior risco de apresentar quadros mais graves e com maior mortalidade (Soeroto et al., 2020). Ademais, de acordo com outro estudo feito nos Estados Unidos, pacientes com COVID-19 e com hipertensão e/ou diabetes pré-existente apresentaram maior prevalência de infecção; por outro lado, as taxas de mortalidade nesta série de casos foram significativamente menores do que as relatadas na China, possivelmente devido a diferenças nos critérios de hospitalização (Richardson et al., 2020). Do total de pacientes hospitalizados aqui analisados, 84,6% apresentaram IMC > 29 e 59,7% tinham pelo menos uma comorbidade, embora sem diferenças estatisticamente significantes nos desfechos analisados. Isso se deve, provavelmente, pelo tamanho da amostra. Ainda, muitos prontuários não traziam informações suficientes para o cálculo do IMC. Novamente, depreende-se que práticas de registro completo de variáveis biossociodemográficas são essenciais para acurada compreensão do perfil epidemiológico e de morbimortalidade relacionado com agravos de saúde.

Em relação as principais alterações hematológicas, o hematócrito apresentou diferença significativa entre os dois grupos (i.e., UTI e enfermaria), sugerindo que um valor baixo de hematócritos pode estar associado a uma manifestação mais grave da COVID-19. Um estudo comparando a COVID-19 com a influenza também apontou que níveis baixos de hemoglobina e hematócrito estiveram associados a COVID-19 severa (Kazancioglu, Bastug, Ozbay, Kemirtlek, & Bodur, 2020). Nosso estudo mostrou que o valor de hemoglobina durante a admissão do paciente com COVID-19 não teve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam cuidados de UTI e aqueles que permaneceram na enfermaria. Por outro lado, a diferença se tornou significativa entre os dois grupos durante a internação (com a média variando de 11,68 g/dL para 8,059 g/dL no grupo UTI e de 13,23 g/dL para 11,2 g/dL no grupo enfermaria). Neste sentido, uma diminuição importante nos valores de hemoglobina de pacientes com COVID-19 pode indicar que o paciente está progredindo para uma forma mais severa da doença, uma vez que a queda foi mais intensa nos pacientes que necessitaram de terapia intensiva.

Ademais, a leucocitose (especialmente neutrofilia) é outra alteração induzida pela infecção por SARS-CoV-2 detectável no hemograma. A razão elevada entre neutrófilos e linfócitos, resultante do aumento de neutrófilos e diminuição de linfócitos, está significativamente associada a um aumento risco de morte por todas as causas durante a hospitalização por COVID-19 (Ciaccio & Agnello, 2020). Nossa casuística evidenciou que a

leucocitose e a neutrofilia eram mais intensas nos pacientes na UTI quando comparados com os pacientes da enfermaria. Além disso, foi possível perceber que a leucocitose se tornou mais evidente em ambos os grupos ao longo da internação, sugerindo que a contagem de leucócitos no momento da admissão tem o potencial de ser utilizado como indicador de prognóstico. Essa observação parece estar de acordo com outros estudos, principalmente quando os linfócitos estão diminuídos (Huang, Cheng, Lin, Zhu, & Chen, 2020; Yuwei Liu et al., 2020).

Uma das características centrais da forma grave de COVID-19 é a resposta hiperinflamatória do hospedeiro devido à chamada "tempestade de citocinas", definida como uma resposta inflamatória sistêmica e não controlada, decorrente da liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias que são resultantes da ativação da imunidade natural celular. Níveis aumentados de vários biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR e lactato desidrogenase (LDH) já foram relatados em pacientes COVID-19 (Ciaccio & Agnello, 2020). Entre os biomarcadores inflamatórios, os níveis de PCR aumentam significativamente na fase inicial da doença, e uma correlação positiva entre aumento dos níveis de PCR e gravidade da doença também foram descritos (Yang et al., 2020). No geral, a evidência disponível sugere que, no estágio inicial da COVID-19, os níveis de PCR podem refletir a gravidade da doença (Ciaccio & Agnello, 2020).

Este trabalho não encontrou diferença estatisticamente significativa entre a média do valor da PCR dos pacientes tratados na UTI em relação aos que permaneceram na enfermaria. Isso se manteve tanto em relação ao exame da admissão quanto ao exame mais alterado ao longo da internação dos pacientes. Uma possível explicação para este achado é que todos os pacientes incluídos no estudo estiveram internados em regime hospitalar; neste sentido, a infecção por SARS-CoV-2 é mais intensa nesses pacientes do que na população geral. Por outro lado, os valores LDH quando estiveram mais alterados durante a internação se mostraram significativamente maiores no grupo tratado em UTI. Desse modo, a elevação da LDH durante a internação dos pacientes incluídos no estudo pode ter refletido, pelo menos parcialmente, uma exacerbação da resposta inflamatória e possível progressão da doença.

Um estado de hipercoagulação - que pode promover coagulopatias, como microtrombose pulmonar e coagulação intravascular disseminada (CIVD) - é uma complicação comum na forma grave de COVID-19 (C. Huang et al., 2020). Os mecanismos patológicos subjacentes incluem disfunção das células endoteliais relacionada à infecção, que causa um aumento na produção de trombina e inibição da fibrinólise, lesão cardiovascular, estado de hiperinflamação, dentre outros (Bikdeli et al., 2020). Níveis aumentados de D-dímero encontrados em pacientes com COVID-19 grave refletem as alterações da coagulação

(Zhang et al., 2020), bem como estão associados a um risco aumentado de admissão em UTI e mortalidade (C. Huang et al., 2020). No momento em que os valores de D-dímero estiveram mais alterados durante a internação dos pacientes, o grupo em UTI teve valores significativamente maiores, sugerindo que a elevação nos níveis de D-dímero pode estar associada com tendência de piora clínica e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Neste sentido, acreditamos que, durante a admissão, os níveis de D-dímero foram mais baixos pelo fato de a infecção se encontrar em um estágio inicial; Na medida em que a doença progrediu, houve, como consequência, elevação desse marcador.

Ademais, estudos relataram alterações renais, conforme refletido pelo aumento da creatinina sérica, em pacientes com COVID-19. O vírus SARS-CoV-2 pode infectar diretamente as células tubulares renais, que expressam o receptor ACE2 em sua superfície celular. Além disso, os mediadores circulantes podem interagir com células residentes renais, resultando em disfunção endotelial, desarranjo microcirculatório e lesão tubular (Joannidis et al., 2020). Cerca de 25-30% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem lesão renal aguda (LRA), que é associada com aumento do risco de mortalidade (Cheng et al., 2020). Em nosso estudo, pacientes com alteração tanto dos níveis de ureia quanto de creatinina foram significativamente maiores naqueles em UTI. Neste sentido, pacientes cujos valores de creatinina são mais altos têm tendência a manifestar a forma grave da infecção (Cheng et al., 2020).

Os níveis de bilirrubina foram encontrados alterados em pacientes com COVID-19, porém os mecanismos que levam a este aumento ainda não estão esclarecidos (Xu et al., 2020). Os níveis de bilirrubina estão significativamente aumentados em pacientes com Covid-19 grave (Paliogiannis & Zinellu, 2020). Este trabalho encontrou resultados semelhantes, evidenciando que, dentre os pacientes que receberam terapia intensiva, níveis mais altos de bilirrubina foram detectados.

Finalmente, devem ser ressaltadas algumas limitações. Primeiro, um percentual elevado de prontuários apresentava registros incompletos dos dados laboratoriais ou com ausência de alguns marcadores. Ademais, a pesquisa abrangeu um número reduzido de indivíduos, todos internados em unidade hospitalar, ou seja, pacientes que representam casos mais graves do que na população geral, ficando limitada a generalização dos resultados. Recomenda-se que novos estudos sejam conduzidos com um número amostral ampliado. Ressalta-se, ainda, que a ausência de algumas diferenças possa ser explicada uma vez que a solicitação de diferentes marcadores laboratoriais foi sendo revisada conforme as evidências científicas indicavam a sua importância clínica.

5. Conclusão

Em conclusão, os pacientes com COVID-19 que necessitaram de cuidados intensivos tiveram idade mais elevada e pior prognóstico. Nesse grupo, os leucócitos, neutrófilos, bastões, BNP, DHL, ureia, creatinina e bilirrubina total estavam mais elevados, enquanto hematócritos e hemoglobina estavam reduzidos em relação aos pacientes que foram tratados na enfermaria. Acreditamos que os níveis de leucócitos na admissão do paciente com COVID-19 podem indicar a gravidade da doença e que acompanhar os níveis de hemoglobina, LDH e D-dímero durante a internação do paciente possa ser importante para avaliar a progressão da doença. Outros estudos são necessários para determinar quais parâmetros laboratoriais terão maior capacidade de predizer a resposta ao tratamento e o desfecho clínico de pacientes com COVID-19.

Referências

Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Lip, G. Y. H. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. (2020). *Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(12), 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.

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

Ciaccio, M., & Agnello, L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*, 7(4), 365-72. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>.

Ferdian, F. (2020). Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1897–1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>.

Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., & Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020a). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Huang, J., Cheng, A., Lin, S., Zhu, Y., & Chen, G. (2020b). Individualized prediction nomograms for disease progression in mild COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 2074–2080. <https://doi.org/10.1002/jmv.25969>.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2018). *Estimativa da população residente para os municípios e para as unidades da federação com data de referência em 10 de julho de 2018*. Brasília: IBGE. Recuperado de <https://www.ibge.gov.br/estatisticasnovoportal/sociais/populacao/9103>.

Joannidis, M., Forni, L. G., Klein, S. J., Honore, P. M., Kashani, K., Ostermann, M., & Kellum, J. A. (2020). Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 654–672. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05869-7>.

Kazancioglu, S., Bastug, A., Ozbay, B. O., Kemirtlek, N., & Bodur, H. (2020). The role of hematological parameters in patients with Coronavirus Disease 2019 and Influenza virus infection. *Epidemiology and Infection*, 1–16. <https://doi.org/10.1017/S095026882000271X>.

Lana, R. M., Coelho, F. C., Gomes, M. F. da C., Cruz, O. G., Bastos, L. S., Villela, D. A. M., & Codeço, C. T. (2020). Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(3), e00019620. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>.

Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.

Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., Liu, L. (2020a). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China. Life Sciences*, 63(3), 364–374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.

Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020b). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *The Journal of Infection*, 81(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>.

Paliogiannis, P., & Zinellu, A. (2020). Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: a pooled analysis. *Liver International*, 40(7), 1787–1788. <https://doi.org/10.1111/liv.14477>.

Paliogiannis, P., Zinellu, A., Scano, V., Mulas, G., De Riu, G., & Fois, A. G. (2020a). Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non-COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(7), 685–690. <https://doi.org/10.3855/jidc.12879>.

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., & Zanos, T. P. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

Soeroto, A. Y., Soetedjo, N. N., Purwiga, A., Santoso, P., Kulsum, I. D., Suryadinata, H., & Ferdian, F. (2020). Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(6), 1897–1904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>.

Vekaria, B., Overton, C., Wisniowski, A., Ahmad, S., Aparicio-Castro, A., Curran-Sebastian, J., & Elliot, M. (2020). *Hospital Length of Stay For COVID-19 Patients: Data-Driven Methods for Forward Planning* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-56855/v1>.

Violetis, O. A., Chasouraki, A. M., Giannou, A. M., & Baraboutis, I. G. (2020). COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1089–1093. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00380-3>.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., & Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).

Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 80(4), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>.

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E., & Xu, R.-H. (2020). COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753–1766. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45134>.

Zhang, G., Zhang, J., Wang, B., Zhu, X., Wang, Q., & Qiu, S. (2020). Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in

Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respiratory Research*, 21(1), 74.
<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Guilherme Zart Carelli – 40%

Beatriz Rezende de Brito Carvalho – 7,5%

Bruna Dal Molin – 7,5%

Carla Rubia Duarte – 7,5%

Gregori Kirki Francescon Martins – 7,5%

Guilherme Welter Wendt – 7,5%

Mirian Carla Bortolamedi Silva – 7,5%

Sthefanny Josephine Klein Ottoni Guedes – 7,5%

Lirane Elize Defante Ferreto – 7,5%