

**Associação dos principais parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em pacientes graves e não graves com COVID-19: uma revisão sistemática**

**Association of the main hematological, biochemical and immunological parameters in critical and non-critical patients with COVID-19: a systematic review**

**Asociación de los principales parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunológicos en pacientes críticos y no críticos con COVID-19: una revisión sistemática**

Recebido: 27/10/2020 | Revisado: 04/11/2020 | Aceito: 09/11/2020 | Publicado: 13/11/2020

**Karolayne Silva Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-7385>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [karolayne.silvasouza@ufpe.br](mailto:karolayne.silvasouza@ufpe.br)

**Milena Roberta Freire da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-4506>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [milena.freire@ufpe.br](mailto:milena.freire@ufpe.br)

**Sivoneide Maria da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6507-2609>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [sivoneide.maria@ufpe.br](mailto:sivoneide.maria@ufpe.br)

**Maria Betânia Melo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [mbetaniem2008@gmail.com](mailto:mbetaniem2008@gmail.com)

**Ana Vitória Araújo Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4606-5523>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [ana.vitorialima@hotmail.com](mailto:ana.vitorialima@hotmail.com)

**Rafael Artur de Queiroz Cavalcanti de Sá**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1482>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [r.artur.queiroz@gmail.com](mailto:r.artur.queiroz@gmail.com)

**Bárbara de Azevedo Ramos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-8183>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [barbara.azevedo@ufpe.br](mailto:barbara.azevedo@ufpe.br)

**Jaqueline dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-592X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jaquelinnyasilva@hotmail.com](mailto:jaquelinnyasilva@hotmail.com)

**Graziele dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5662-6668>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [grasantosbio@gmail.com](mailto:grasantosbio@gmail.com)

**Felicson Leonardo Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-6768>

Colégio Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: [felicsonleonardo@hotmail.com](mailto:felicsonleonardo@hotmail.com)

**Rodrigo Reges dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0141-5649>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [rodrigoregesufpe@gmail.com](mailto:rodrigoregesufpe@gmail.com)

**Leandro Paes de Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-6431>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [leandropaes02ufpe@gmail.com](mailto:leandropaes02ufpe@gmail.com)

**Resumo**

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, responsável por acometer principalmente os pulmões e desencadear patologias respiratórias, como também desenvolver problemas hepáticos, neurológicas e gastrointestinais. O objetivo desta revisão sistemática foi realizar um levantamento de estudos com os principais marcadores laboratoriais de pacientes com COVID-19 relacionando as anormalidades destes resultados com a predição clínica de pacientes graves e não graves. **Metodologia:** Este estudo foi conduzido seguindo as diretrizes metodológicas de uma Revisão Sistemática de acordo

com o protocolo PRISMA, dos quais, realizou-se buscas nas bases eletrônicas PubMed, LILACS, EMBASE, Science, medRxiv, e bioRxiv, utilizando as palavras-chaves: "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus" AND "Laboratory Parameters" AND "Exams" OR "Laboratory". Foram utilizados artigos elegíveis publicados a partir de janeiro de 2020 até 20 de maio de 2020, sem restrições de idioma contendo dados laboratoriais hematológicos, bioquímicos e imunológicos. **Resultados:** De acordo com esta revisão foram selecionados 16 artigos elegíveis. As principais anormalidades foram observadas em pacientes graves com alterações expressivas em alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos, sendo estes: ferritina, linfócitos, D-Dímero, LDH, AST, PCR, Procalcitonina, TcnI e IL-6. **Conclusão:** O presente estudo demonstra a relevância dos exames laboratoriais para auxiliar os profissionais da área da saúde na execução de medidas necessárias e condutas terapêuticas adequadas para o tratamento de pacientes infectados pelo coronavírus.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Laboratório; Biomarcadores.

### Abstract

**Introduction:** COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, responsible for mainly affecting the lungs and triggering respiratory pathologies, as well as developing liver, neurological and gastrointestinal problems. The objective of this systematic review was to conduct a survey of studies with the main laboratory markers of patients with COVID-19 relating the abnormalities of these results to the clinical prediction of severe and non-severe patients. **Methodology:** This study was conducted following the methodological guidelines of a Systematic Review according to the PRISMA protocol, of which searches were carried out in the electronic databases PubMed, LILACS, EMBASE, Science, medRxiv, and bioRxiv, using the keywords- keys: "SARS-CoV-2" OR "COVID- 19" OR "Coronavirus" AND "Laboratory Parameters" AND "Exams" OR "Laboratory". Eligible articles published from January 2020 to May 20, 2020 were used, without language restrictions containing hematological, biochemical and immunological laboratory data. **Results:** According to this review, 16 eligible articles were selected. The main abnormalities were observed in critically ill patients with significant changes in some hematological, biochemical and immunological parameters, such as: ferritin, lymphocytes, D-Dimer, LDH, AST, PCR, Procalcitonin, TcnI and IL-6. **Conclusion:** The present study demonstrates the relevance of laboratory tests to assist healthcare professionals in carrying out necessary measures and appropriate therapeutic approaches for the treatment of patients infected with coronavirus.

**Keywords:** SARS-CoV-2; Laboratory; Biomarkers.

## Resumen

**Introducción:** COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, responsable de afectar principalmente a los pulmones y desencadenar patologías respiratorias, además de desarrollar problemas hepáticos, neurológicos y gastrointestinales. El objetivo de esta revisión sistemática fue realizar una encuesta de estudios con los principales marcadores de laboratorio de pacientes con COVID-19 relacionando las anomalías de estos resultados con la predicción clínica de pacientes graves y no graves. **Metodología:** Este estudio se realizó siguiendo los lineamientos metodológicos de una Revisión Sistemática según el protocolo PRISMA, de la cual se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, LILACS, EMBASE, Science, medRxiv y bioRxiv, utilizando las palabras clave- claves: "SARS-CoV-2" O "COVID-19" O "Coronavirus" Y "Parámetros de laboratorio" Y "Exámenes" O "Laboratorio". Se utilizaron artículos elegibles publicados desde enero de 2020 hasta el 20 de mayo de 2020, sin restricciones de idioma, que contenían datos de laboratorio hematológicos, bioquímicos e inmunológicos. **Resultados:** Según esta revisión, se seleccionaron 16 artículos elegibles. Las principales anomalías se observaron en pacientes críticos con cambios significativos en algunos parámetros hematológicos, bioquímicos e inmunológicos, como: ferritina, linfocitos, D-Dimer, LDH, AST, PCR, Procalcitonina, TcnI e IL-6. **Conclusión:** El presente estudio demuestra la relevancia de las pruebas de laboratorio para ayudar a los profesionales sanitarios a llevar a cabo las medidas necesarias y los enfoques terapéuticos adecuados para el tratamiento de pacientes infectados por coronavirus. **Palabras clave:** SARS-CoV-2; Laboratorio; Biomarcadores.

## 1. Introdução

A infecção pelo coronavírus (COVID-19) foi identificada pela primeira vez em Wuhan na China em dezembro de 2019 e vem contribuindo significativamente para uma elevada taxa de mortalidade em vários países, devido ao número de casos de infectados que vem aumentando exponencialmente em todo o mundo. Esta enfermidade é causada por um vírus da família Coronaviridae, definida como “Síndrome Respiratória Aguda Severa Coronavírus 2” ou SARS-CoV-2. Este é um vírus de RNA fita simples de cadeia positiva, que se assemelha a uma coroa quando analisado no microscópio eletrônico. Sua morfologia deve-se a presença de glicoproteínas em espículas na capsula viral responsáveis por desencadear doenças respiratórias, gastrointestinais, hepáticas e neurológicas (Thachil et al., 2020; Wu et al., 2020).

A principal via de transmissão do COVID-19 ocorre por contato interpessoal, através de gotículas de saliva, secreções respiratórias e contato com objetos contaminados. Os primeiros sintomas começam a surgir após um período de incubação de aproximadamente cinco dias. O período entre o início dos sintomas e a morte do indivíduo pode variar entre seis a 14 dias dependendo, principalmente, da idade e do sistema imunológico do paciente. Os sintomas mais comuns estão relacionados ao trato respiratório, como: febre, tosse e fadiga, todavia, podem se agravar para produção de escarro, cefaleia, hemoptise, diarreia, dispneia e linfopenia, podendo acometer todas as faixas etárias e sexo (Rothan & Byrareddy, 2020).

As comorbidades, como: doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e o diabetes são agravantes para pacientes com COVID-19, pois corresponde às anormalidades que levam a deficiência imunológica celular, lesão hepática e renal que na maioria dos casos graves acarretam a morte. A taxa de propagação deste vírus entre as pessoas é compreendida por meio das mutações que este sofre, tornando-se adaptável e mais eficiente no processo de transmissão aumentando, conseqüentemente, seu potencial de virulência. Os pulmões são o órgão alvo; os pacientes podem desenvolver lesão pulmonar aguda, mas também podem progredir para insuficiência respiratória, podendo ocorrer à insuficiência de vários órgãos (Cascella et al., 2020; Martinez, 2020). O objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento dos principais marcadores laboratoriais utilizados em estudos com pacientes infectados por SARS-CoV-2 e relacionar as anormalidades destes resultados com a predição clínica de pacientes graves e não graves.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Protocolo**

Esta pesquisa foi conduzida seguindo as diretrizes metodológicas de uma Revisão Sistemática, relatada de acordo com o protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses), o qual foi submetido ao PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) e está devidamente registrado (CRD42020184383).

### **2.2 Estratégia de Busca e Critérios de Seleção Para Análise**

Realizou-se buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, EMBASE,

Science, medRxiv, e bioRxiv, utilizando-se as palavras-chaves: "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" OR "Coronavirus" AND "Laboratory Parameters" AND "Exams" OR "Laboratory". Foram pesquisados artigos elegíveis publicados a partir de janeiro de 2020 até 20 de maio de 2020, sem restrições de idioma. Todavia, os critérios de elegibilidade dos artigos foram realizados por duas revisoras, dos quais, avaliou-se o título, resumo e o artigo completo. Assim, aqueles considerados elegíveis para esta pesquisa, foram: série de casos e/ou estudos observacionais relatando os principais exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos e imunológicos dos pacientes com confirmação diagnóstica para COVID-19.

Os parâmetros de anormalidades nos resultados laboratoriais foram comparados entre pacientes graves (incluindo aqueles com progressão à óbito) e pacientes não graves. Artigos que não continham informações completas de quantidade de pacientes graves e não graves, valores laboratoriais, diagnóstico confirmatório da doença e resultados sem o valor de P foram excluídos da coleta de dados, bem como, artigos editoriais, revisões bibliográficas e relatos de casos.

### **2.3 Processo de coleta de dados**

Para análise dos dados foram consideradas as seguintes variáveis: Identificação do estudo (autor, ano e localidade), características da amostra (número de pacientes em cada estudo), características da coleta de dados (confirmação diagnóstica por COVID-19, média de idade dos pacientes, pacientes graves e não graves, gênero e óbitos). Avaliou-se, também, os dados de valores de parâmetros laboratoriais hematológicos (Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos, Plaquetas, Hemoglobina, TP, TPPA, D-Dímero, Ferritina), bioquímicos (Albumina, ALT, AST, Bilirrubina Total, Ureia, Creatinina, CK, CK MB, LDH, TcnI, PCR e Procalcitonina) e imunológicos (IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ). Estes dados foram pesquisados de forma isolada (estudos contendo informações de apenas um parâmetro) e/ou em conjunto (estudos contendo mais de um parâmetro).

### **2.4 Risco de viés na pesquisa**

O risco de viés foi avaliado de forma individual dos estudos selecionados, utilizando a lista de verificação de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI). A classificação do risco consistiu em: Alto (maior que 49% dos estudos pontuando em "sim"), Moderado (estudos alcançando 50 a 69% de pontuação "sim") e Baixo (estudos atingindo maior que

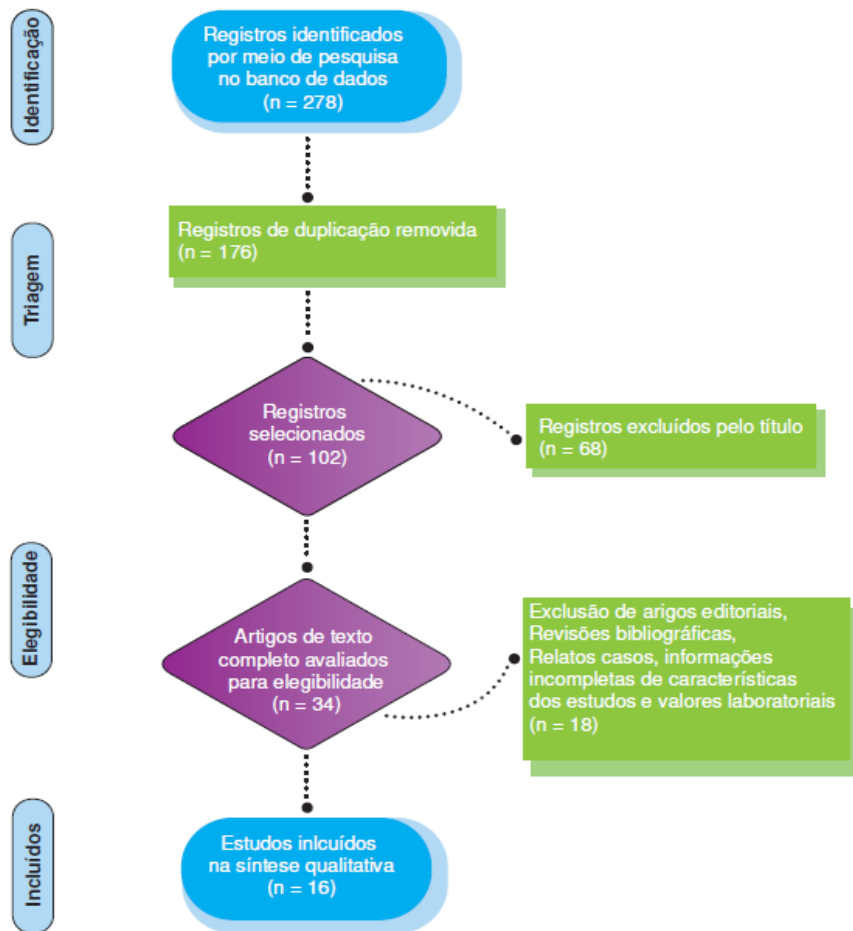
70% a pontuação “sim”, sendo assim, excluídos àqueles que apresentassem alto viés de publicação (The Joanna Briggs Institute, 2014).

### 3. Resultados e Discussão

De acordo com as bases eletrônicas consultadas, houve um total de 278 estudos. No entanto, 176 foram excluídos por serem duplicatas, 68 pelo título e outros 18 por não atenderem aos critérios de elegibilidade. De modo que, para esta revisão sistematizada foram utilizados 16 artigos científicos que atenderam aos critérios pré-estabelecidos para análise. A Figura 1 corresponde a um fluxograma que demonstra os dados quantitativos (n = número de artigos encontrados) e qualitativos (n = estudos incluídos na síntese qualitativa) relacionados à exclusão e inclusão dos estudos, respectivamente.

De acordo com a síntese qualitativa foi verificado um total de 1.917 pacientes, onde 70% (1.356) correspondiam a pacientes não graves e 30% (561) a pacientes graves, dos quais 27% (149) evoluíram a óbito, tendo Chen C. et al., (2020) =11 óbitos, Huang et al., (2020) =6 óbitos, Wan et al., (2020) =1 óbito, Wu et al., (2020) =44 óbitos, Yan et al., (2020) =39 óbitos e Zhou et al., (2020) =54 óbitos). A confirmação de diagnóstico para COVID-19 estava de acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, por meio da Reação em Cadeia da Polimerase com Transcriptase Reversa (RT-PCR) e exames complementares, como por exemplo, radiografia de tórax e tomografia computadorizada. As pesquisas demonstraram dados de 10 parâmetros hematológicos, 12 bioquímicos e cinco imunológicos. Vale ressaltar que, todos os estudos foram de localidade chinesa, já que, nas referidas datas do levantamento bibliográfico, foram encontradas apenas nos artigos chineses informações completas sobre os parâmetros laboratoriais dos pacientes com COVID-19.

**Figura 1** – Fluxograma de análise de inclusão e exclusão dos artigos selecionados de acordo com as diretrizes do protocolo PRISMA.

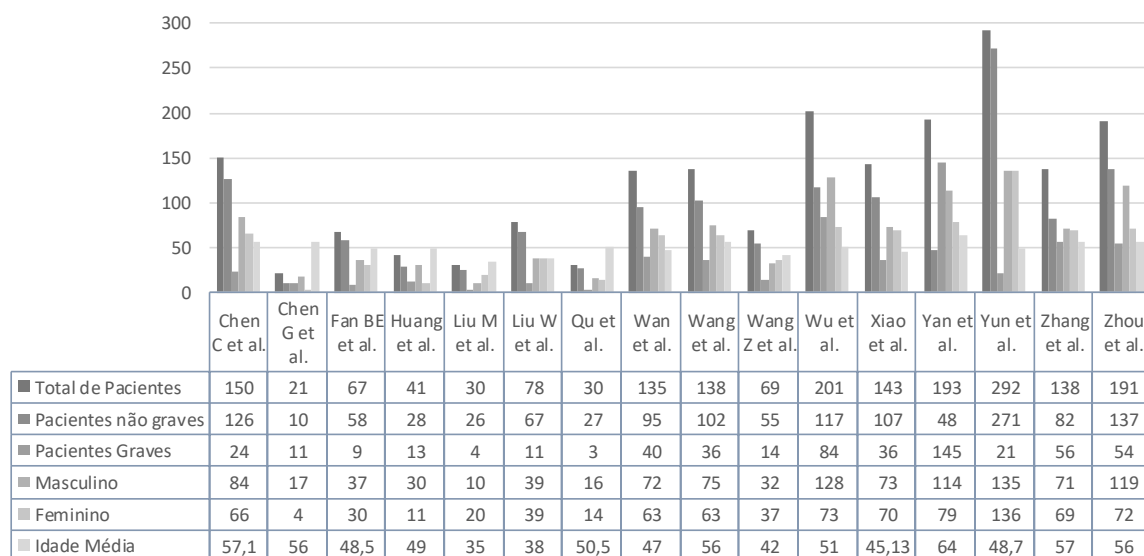


Fonte: Autores.

De acordo com esta análise foi possível identificar o número de pacientes graves e não graves, o sexo e a idade destes indivíduos. O gráfico 1 demonstra estas informações. Pode-se observar que houve um número levemente maior de registro de casos em pacientes do sexo masculino 55% (1.052) frente aos registros notificados para os pacientes do sexo feminino 45% (809).



**Gráfico 1** – Visão representativa do número de casos confirmados para COVID-19 nos 16 artigos selecionados, considerando: número total, gravidade, sexo e idade.



Fonte: Autores.

### 3.1 Risco de Viés

Os 16 estudos elegíveis utilizados nesta revisão sistemática apresentaram porcentagem de 80% das respostas “sim” para o formulário de avaliação crítica do JBI Systematic Reviews, significando que os estudos apresentaram baixo risco de viés e/ou alta qualidade metodológica.

### 3.2 Parâmetros Laboratoriais Hematológicos, Bioquímicos e Imunológicos

Os valores laboratoriais hematológicos (Leucócitos, Neutrófilos, Linfócitos, Monócitos, Plaquetas, Hemoglobina, TP, TPPA, D-Dímero e Ferritina) representados nos 16 estudos elegíveis são mostrados na Tabela 1. A maioria demonstraram aumento da ferritina em pacientes não graves (Wu et al., 2020; Yan et al., 2020; Zhou et al., 2020) apresentando uma média total de 480,4 ng/mL. Em relação aos pacientes graves, foi verificado um aumento expressivo com média de 1404,1 ng/mL.

Por outro lado, os linfócitos apresentaram diminuídos (Média= 1,1 X 10<sup>9</sup>/L) em pacientes não graves. No entanto, permaneceu dentro das normalidades referenciais. Apenas os estudos de Yan et al., (2020) e Zhang et al., (2020) tiveram valores abaixo da normalidade

referencial. Já para os pacientes graves observou-se redução em seus valores (Média= 0,65 X 10<sup>9</sup>/L) na maioria dos estudos investigados, estando apenas o trabalho de Qu et al., 2020 dentro da normalidade. O D-Dímero, em sua maioria, esteve em conformidade com os valores esperados (Média= 0,4 µg/L) em pacientes não graves, exceto os relatados nos estudos de Wang et al., (2020) e Yan et al., (2020), os quais encontraram valores acima de 1 µg/L. De uma forma geral, em pacientes graves, foram observados valores ainda mais elevados (Média= 1,5 µg/L).

Em relação aos resultados laboratoriais bioquímicos (Albumina, ALT, AST, Bilirrubina Total, Ureia, Creatinina, CK, CK MB, LDH, TcnI, PCR e Procalcitonina), a Tabela 2 mostra-os de forma isolada, destacando o LDH, AST, PCR, Procalcitonina e TcnI com anormalidades mais evidentes. A média do LDH (Média= 224 U/L) em pacientes não graves permaneceu dentro da normalidade, porém, quatro estudos: Fan Be et al., (2020), Qu et al., (2020), Yan et al., (2020) e Zhou et al., (2020), tiveram seus valores expressivamente elevados quando comparados aos valores referenciais. Os dados de PCR e Procalcitonina, independente da gravidade dos pacientes, apresentaram na maioria dos estudos, resultados laboratoriais elevados, destacando os pacientes graves que apresentaram resultados com maior elevação (PCR: Média= 82,2 mg/L; Procalcitonina: Média= 0,12 ng/mL). Quando analisado os dados de AST foi possível verificar valores aumentados em seis dos onze artigos que apresentaram nesta análise, onde a média foi de 44 U/L, da mesma forma que o TcnI com média de 16,6 pg/mL.

Todos os valores dos exames imunológicos (IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) podem ser observados na Tabela 3, onde percebe-se um aumento expressivo (Média total de 28 pg/mL) de IL-6 em pacientes graves nos estudos de Wang Z et al., (2020); Wu et al., (2020); Xiao et al., (2020); Yan et al., (2020) e Zhou et al., (2020). Todavia, em pacientes não graves apenas o estudo de Yan et al., (2020) obteve aumento expressivo com 21,3 pg/mL, independente da gravidade do paciente com COVID-19.

**Tabela 1.** Resultados dos principais parâmetros laboratoriais hematológicos descritos nos artigos utilizados para esta revisão sistematizada.

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS (n=16 estudos)										
PACIENTES NÃO GRAVES (1356)										
Estudos	Leuc. V=3,5-9,5	Neut. V=1,8-6,3	Linf. V=1,1-3,2	Mono. V=0.1-0.6	Plaq. V=125- 350	Hb. V=130–175	TP V=11,5-14,5	TTPA V=29.0–42.0	D-dím. V=<0,5)	Ferr. V=30–400
Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	129,5	-	-	-	-
Chen G et al. 2020	4,5	2,7	1,1	-	175,6	139,5	13,4	44	0,3	337,4
Fan B et al. 2020	4,7	2,6	1,3	0,5	201	142	-	-	-	-
Huang et al. 2020	5,7	4,4	1,0	-	149	130	10,7	27,7	0,5	-
Liu M et al. 2020	4,0	-	1,1	-	-	-	-	-	0,2	-
Liu W et al. 2020	5,1	2,9	1	-	173,2	-	-	-	0,3	-
Qu et al. 2020	-	-	1,0	-	192,2	-	-	-	-	-
Wan et al. 2020	5,5	3,6	1,2	-	170	134	10,8	26,6	0,3	-
Wang et al. 2020	4,3	2,7	0,9	0,4	165	-	12,9	31,7	1,6	-
Wang Z et al. 2020	3,5	2,1	1,1	0,3	172	131	-	-	-	-
Wu et al. 2020	5,0	3,0	1,0	0,3	178	-	10,6	29,7	0,5	457,6
Xiao et al. 2020	5,7	-	1,2	-	204,6	-	-	-	0,4	-
Yan et al. 2020	5,5	3,9	0,8	-	173	130	14,3	40,2	1,2	630,5
Yun et al, 2020	4,7	3,1	1,1	-	-	-	-	-	0,4	-
Zhang et al, 2020	4,5	-	0,8	-	-	-	-	-	0,2	-
Zhou et al, 2020	5,2	-	1,1	-	220	128	11,4	-	0,6	503,2

<b>Média Total</b>	<b>4,9</b>	<b>3,0</b>	<b>1,1</b>	<b>0,4</b>	<b>174,4</b>	<b>130,5</b>	<b>11,4</b>	<b>31,7</b>	<b>0,4</b>	<b>480,4</b>
<b>PACIENTES GRAVES (561)</b>										
Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	122,5	-	-	-	-
Chen G et al. 2020	8,3	6,9	0,7		157	136	14,3	33,7	2,6	1598,2
Fan BE et al. 2020	5,1	4,2	0,5	0,3	217	13,2	-	-	-	-
Huang et al. 2020	11,3	10	0,4	-	196	122	12,2	26,2	2,4	-
Liu M et al. 2020	11,3	-	0,6	-	-	-	-	-	1,5	-
Liu W et al. 2020	6	4,6	0,5	-	143,9	-	-	-	0,5	-
Qu et al. 2020	-	-	1,1	-	169,6	-	-	-	-	-
Wan et al. 2020	5,2	4,1	0,8	-	147	130	11,3	29,7	0,6	-
Wang et al. 2020	6,6	4,6	0,8	0,4	142	-	13,2	30,4	414	-
Wang Z et al. 2020	6,5	5,2	0,6	0,2	167	128	-	-	-	-
Wu et al. 2020	8,3	7	0,6	0,2	187	-	11,7	26	1,16	1029,2
Xiao et al. 2020	5,5	-	0,7	-	138,9	-	-	-	2,2	-
Yan et al. 2020	7,9	7,2	0,5	-	161	128,5	14,4	38,4	2,6	1373
Yun et al, 2020	5,5	4	0,7	-	-	-	-	-	1	-
Zhang et al, 2020	5,3	-	0,7	-	-	-	-	-	0,4	-
Zhou et al, 2020	9,8	-	0,6	-	165,5	126	12,1	-	5,2	1435,3
<b>Média Total</b>	<b>6,5</b>	<b>4,9</b>	<b>0,65</b>	<b>0,25</b>	<b>163,25</b>	<b>127</b>	<b>12,2</b>	<b>30,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1404,1</b>
<b>Qtd. Estudos</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>4</b>

**VALOR DE P=0,05 (PACIENTES GRAVES E NÃO GRAVES)**

Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	0,169	-	-	-	-
Chen G et al. 2020	0,003	0,002	0,049	-	0,88	0,78	0,15	0,002	0,029	0,049
Fan BE et al. 2020	0,87	0,17	0,0002	0,12	0,81	0,07	-	-	-	-
Huang et al. 2020	0,011	0,00069	0,0041	0,045	0,45	0,20	0,012	0,57	0,0042	-
Liu M et al. 2020	<0,001	-	0,012	-	-	-	-	-	<0,001	-
Liu W et al. 2020	0,294	0,059	0,075	-	0,116	-	-	-	0,501	-
Qu et al. 2020	-	-	0,593	-	0,524	-	-	-	-	-
Wan et al. 2020	0,6750	0,0015	<0,001	-	0,0306	0,1001	0,114	0,0003	<0,001	-
Wang et al. 2020	0,003	<0,001	0,03	0,96	0,78	-	0,37	0,09	<0,001	-
Wang Z et al. 2020	0,006	<0,001	0,002	0,22	0,829	0,507	-	-	-	-
Wu et al. 2020	0,19	0,14	0,004	0,41	0,10	-	-	-	0,001	0,34
Xiao et al. 2020	<0,005	-	<0,005	-	<0,005	-	-	-	<0,005	-
Yan et al. 2020	0,001	<0,001	0,001	-	0,503	0,775	0,094	0,483	0,012	0,001
Yun et al, 2020	0,212	0,043	<0,01	-	-	-	-	-	<0,01	-
Zhang et al, 2020	0,14	-	0,48	-	-	-	-	-	<0,001	-
Zhou et al, 2020	<0,001	-	<0,001	-	<0,001	0,3	0,0004	-	<0,001	<0,001

Leuc.= Leucócitos X 10<sup>9</sup>/L; Neut.= Neutrófilos X 10<sup>9</sup>/L; Linf.= Linfócitos X 10<sup>9</sup>/L; Mono.= Monócitos X 10<sup>9</sup>/L; Plaq.= Plaquetas X 10<sup>9</sup>/L; Hb.= Hemoglobina g/L; TP= Tempo de Protrombina (Segundos); TTPA= Tempo de tromboplastina parcialmente ativada (Segundos); D-dím.= D-dímero µg/L; Ferr.= Ferritina ng/mL; V= Valores Referenciais. Fonte: Autores.

**Tabela 2.** Resultados dos principais parâmetros laboratoriais bioquímicos descritos nos artigos utilizados para esta revisão sistematizada.

**PARÂMETROS BIOQUÍMICOS (n=16 estudos)**

**PACIENTES NÃO GRAVES (1356)**

Estudos	Albumina V=35-52	ALT V=≤41	AST V=≤40	Bil. Total V=≤26	Ureia V=3,1-8,0	Creatinina V=59-104	CK V=≤190,0	LDH V=135-225	TcnI V=≤15,60	CK-MB V=≤25,0	PCR V=≤1,0	Procalci. V=0,02-0,05
Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	66,0	-	-	4,5	-	30,9	-
Chen G et al. 2020	37,2	16	24	7,8	4	76,5	64	224	-	-	22	0,05
Fan BE et al. 2020	-	-	-	-	-	-	-	401	-	-	-	-
Huang et al. 2020	34,7	27	34	10,8	-	73,3	133	281	3,5	-	-	0,1
Liu M et al. 2020	42	18	20	-	-	-	-	160	-	-	-	-
Liu W et al. 2020	41	18,5	20	-	-	71,7	-	-	-	-	10,6	0,06
Qu et al. 2020	-	33,5	43,5	-	-	-	-	528,1	-	-	-	-
Wan et al. 2020	49,9	21,7	22,4	8,6	-	-	57	212	-	-	7,7	0,04
Wang et al. 2020	-	23	29	9,3	4	71	87	212	5,1	13	-	22
Wang Z et al. 2020	-	24	26	-	-	65,3	-	207	-	-	11,3	0,13
Wu et al. 2020	33,7	27	30	-	4,30	68,7	-	257	-	15	23,4	-
Xiao et al. 2020	-	-	-	-	-	-	76,4	222	-	-	16,5	0,07
Yan et al. 2020	34,9	22	31	8,7	5,3	78	106,5	330	10,2	-	43,3	0,09
Yun et al, 2020	40,9	21	23	-	-	63	77,5	224	1,9	12,5	7,5	0,03
Zhang et al, 2020	-	-	-	-	-	-	83	-	-	-	28,7	0,05

Zhou et al, 2020	33	27	-	-	-	-	18	253,5	3	-	-	0,1
<b>Média Total</b>	<b>37,2</b>	<b>23</b>	<b>26</b>	<b>8,7</b>	<b>4,1</b>	<b>71</b>	<b>77,5</b>	<b>224</b>	<b>3,25</b>	<b>13</b>	<b>19,27</b>	<b>0,07</b>
<b>PACIENTES GRAVES (561)</b>												
Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	82,5	-	-	68,5	-	84,9	-
Chen G et al. 2020	29,6	42	47	8,8	6,1	82	214	537	-	-	139,4	0,18
Fan BE et al. 2020	-	-	-	-	-	-	-	1684	-	-	-	-
Huang et al. 2020	27,9	49	44	14	-	79	132	400	3,3	-	-	0,1
Liu M et al. 2020	35	74	64	-	-	-	-	528	-	-	-	-
Liu W et al. 2020	36,6	17,4	21,6	-	-	64,5	-	-	-	-	38,9	0,12
Qu et al. 2020	-	36	45,3	-	-	-	-	772,3	-	-	-	-
Wan et al. 2020	36	26,6	33,6	9,8	-	-	82	309	-	-	91	0,11
Wang et al. 2020	-	35	52	11,5	5,9	80	102	435	11	18	-	27
Wang Z et al. 2020	-	31,5	40,5	-	-	71,5	-	517,5	-	-	81,5	0,13
Wu et al. 2020	30,4	35	38	-	5,80	74,6	-	396	-	17	83	-
Xiao et al. 2020	-	-	-	-	-	-	99,9	348,1	-	-	86,4	2,21
Yan et al. 2020	32,2	22,5	34	11,3	8	83,5	132	465	23,5	-	75,5	0,16
Yun et al, 2020	35,8	32	45	-	-	72,3	227	454	3,8	17,1	56,1	0,1
Zhang et al, 2020	-	-	-	-	-	-	66	-	-	-	47,6	0,1
Zhou et al, 2020	29,1	40	-	-	-	-	39	521	22,2	-	-	0,1
<b>Média Total</b>	<b>32,2</b>	<b>35</b>	<b>44</b>	<b>11,3</b>	<b>6</b>	<b>79</b>	<b>102</b>	<b>465</b>	<b>16,6</b>	<b>17,1</b>	<b>82,2</b>	<b>0,12</b>
<b>Qtd. Estudos</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>11</b>

**VALOR DE P=0,05 (PACIENTES GRAVES E NÃO GRAVES)**

Chen C et al. 2020	-	-	-	-	-	0,001	-	-	<0,001	-	<0,001	-
Chen G et al. 2020	0,013	0,000	0,014	0,24	0,015	0,21	0,16	0,001	-	-	0,003	0,059
Fan BE et al. 2020	-	-	-	-	-	-	-	0,003	-	-	-	-
Huang et al. 2020	0,00066	0,038	0,10	0,011	-	0,84	0,31	0,0044	0,075	-	-	0,031
Liu M et al. 2020	<0,001	<0,001	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liu W et al. 2020	0,0006	-	0,776	0,788	-	0,385	-	-	-	-	0,024	0,195
Qu et al. 2020	-	0,871	0,888	-	-	-	-	0,52	-	-	-	-
Wan et al. 2020	<0,001	0,7324	<0,001	0,0716	-	-	0,0016	<0,001	-	-	<0,001	<0,001
Wang et al. 2020	-	0,007	<0,001	0,02	<0,001	0,04	0,08	<0,001	0,004	<0,001	-	<0,001
Wang Z et al. 2020	-	0,119	0,03	-	-	0,623	-	<0,001	-	-	<0,001	0,78
Wu et al. 2020	0,007	0,71	0,21	0,03	0,004	0,30	0,93	0,001	-	-	0,17	-
Xiao et al. 2020	-	-	-	-	-	-	<0,005	<0,005	-	-	<0,005	<0,005
Yan et al. 2020	0,009	0,454	0,472	0,008	0,003	0,264	0,329	0,011	0,059	-	0,004	0,001
Yun et al, 2020	<0,01	0,02	<0,01	-	-	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	<0,01	<0,01
Zhang et al, 2020	-	-	-	-	-	-	0,192	-	-	-	<0,001	<0,001
Zhou et al, 2020	<0,001	0,005	-	-	-	-	0,001	<0,001	<0,001	-	-	<0,001

ALT= Alanina aminotransferase U/L; AST= Aspartato aminotransferase U/L; Bil. Total= Bilirrubina Total µmol/L; CK= Creatina Kinase U/L; LDH= Lactato desidrogenase U/L; TcnI= Troponina cardíaca I ng/L; CK-MB= Creatina Kinase-MB UI/L; PCR= Proteína C Reativa mg/L; Procalci.= Procalcitonina ng/mL; V= Valores Referenciais. Fonte: Autores.



**Tabela 3.** Resultados dos principais parâmetros laboratoriais imunológicos descritos nos artigos utilizados para esta revisão sistematizada.

<b>PARÂMETROS IMUNOLÓGICOS (n=5 estudos)</b>					
<b>PACIENTES NÃO GRAVES (464)</b>					
<b>Estudos</b>	<b>IL-2R</b> V=2-7	<b>IL-6</b> V= <7	<b>IL-8</b> V=<62	<b>IL-10</b> <9,1	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> V=<8,1
Wang Z et al. 2020	2,6	6,6	-	4,1	2,0
Wu et al. 2020	-	6,2	-	-	-
Xiao et al. 2020	-	6,2	-	-	-
Yan et al. 2020	6,4	21,3	16,4	9	8,3
Zhou et al, 2020	-	6,3	-	-	-
<b>Média Total</b>	<b>4,5</b>	<b>6,3</b>	<b>16,4</b>	<b>6,5</b>	<b>5,1</b>
<b>PACIENTES GRAVES (333)</b>					
Wang Z et al. 2020	2,7	51,6	-	6,9	2,1
Wu et al. 2020	-	7,3	-	-	-
Xiao et al. 2020	-	28	-	-	-
Yan et al. 2020	109	47	26	10,2	11,3
Zhou et al, 2020	-	11	-	-	-
<b>Média Total</b>	<b>55,8</b>	<b>28</b>	<b>26</b>	<b>8,5</b>	<b>6,7</b>
<b>Qtd. Estudos</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>VALOR DE P=0,05 (PACIENTES GRAVES E NÃO GRAVES)</b>					
Wang Z et al. 2020	0,156	<0,001	-	0,013	0,86
Wu et al. 2020	-	<0,001	-	-	-
Xiao et al. 2020	-	<0,005	-	-	-
Yan et al. 2020	0,002	0,006	0,032	0,128	0,023
Zhou et al, 2020	-	<0,001	-	-	-

IL-2R= Receptor de interleucina-2 (pg/mL); IL-6= Interleucina-6 (pg/mL); IL-8= Interleucina-8 (pg/mL); IL-10= Interleucina -10 (pg/mL); TNF- $\alpha$ = Fator de Necrose Tumoral Alfa (pg/mL). Fonte: Autores.

Atualmente, sabe-se que a COVID-19 pode provocar manifestações clínicas heterogêneas, das quais, ampliam-se uma gama de espectros clínicos, desde uma condição

assintomática até uma Síndrome Respiratória Aguda (SRA) com risco de óbito (Assandri et al., 2020). Novas cepas de coronavírus com mutações surgiram ao longo dos anos e vem sendo associadas a fatores de virulência aumentados, causando altas taxas de mortalidade entre a população. Não há nenhum relato anterior de disseminações de cepas de coronavírus com alcance internacional como a SARS-CoV-2, que atingiu status graves de pandemia. Esta síndrome tem como principais características de virulência, proteínas que se ligam à receptores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), presentes em células pulmonares, vasos sanguíneos e trato gastrointestinais, o que pode ocasionar além de dificuldades respiratórias nos pacientes positivos para a COVID-19, problemas coagulativos e gastrointestinais (Deitrick et al., 2020).

Estudos preliminares vêm revelando que testes laboratoriais podem se apresentar alterados em pacientes com a COVID-19 sendo, portanto, indicado como uma alternativa rápida e sensível para a observação e identificação desta doença. O RT-PCR ainda é o teste ouro padrão para diagnóstico, entretanto, outros exames complementares têm sido associados às observações de prognósticos (Assandri et al., 2020). Sendo assim, este artigo de revisão abordou parâmetros laboratoriais associados às características de gravidade de pacientes com COVID-19.

De acordo com os resultados laboratoriais, podem-se observar padrões de anormalidades mais evidentes em pacientes graves comparados aos não graves (Henry, B. et al., 2020; Mardani et al., 2020). Todavia, essas anormalidades não são específicas para confirmação do diagnóstico da COVID-19, sendo utilizada apenas como um indicativo da condição clínica dos pacientes infectados (Lei et al., 2020). A presente revisão demonstra que a infecção causada pelo SARS-CoV-2 pode ocasionar um impacto significativo na hemostasia nas células hematopoiéticas como os linfócitos, neutrófilos e plaquetas. A linfopenia causada pela COVID-19 vem sendo observada como uma predição laboratorial complementar fundamental, principalmente direcionado ao prognóstico do paciente, todavia, a relação de neutrófilos/linfócitos e plaquetas/linfócitos também podem auxiliam na análise da condição clínica da gravidade dos pacientes. Na decorrência da doença, avaliações de parâmetros laboratoriais inflamatórios como: LDH, PCR e IL-6 contribuem para o reconhecimento de casos com piores prognósticos, onde os pacientes precisam de condutas terapêuticas com intervenção mais agressiva (Vieira et al., 2020).

Anormalidades na procalcitonina, ferritina, D-dímero, TP e TPPA, também têm sido relatados por estudos com relação a gravidade de pacientes. O aumento de D-dímero vem sendo detectado em quadros de piora de pacientes com a doença, assim como, o

prolongamento de TP e TTPA, que podem direcionar a uma possível coagulação intravascular disseminada (CIVD). Assim, uma das condições de hipercoagulabilidade vem sendo frequentemente relacionadas as complicações graves em pacientes com COVID-19, na qual, apresentam altos riscos de tromboembolismo venoso (TEV) (Terpos et al., 2020).

O TEV é uma doença que abrange distintas patologias associadas aos eventos tromboembólicos: Trombose Venosa Profunda (TVP), Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e Tromboflebite Superficial. A TVP remete-se a formação de coágulo em veias profundas, principalmente em membros inferiores, visto que, também pode ocorrer em veias de membros superiores e viscerais. Já o TEP acontece quando esse coágulo formado se solta e causa uma embolia em vasos sanguíneos pulmonares. A identificação de sintomas apresentadas por essas enfermidades são de grande importância, visto que, essas doenças possuem significativas morbimortalidade (Urbina et al., 2020). Todavia, coágulos sanguíneos venosos como TVPs, foram observados em autópsias de pacientes que tiveram COVID-19, os quais, apresentaram também microtrombos, sendo assim, um possível alerta para se atentar a sinais e resultados de testes coagulativos nestes pacientes (Deitrick et al., 2020).

Um ponto interessante corresponde às transaminases hepáticas. Estas como biomarcadores podem se elevar com a hipóxia causada pela pneumonia viral do SARS-CoV-2, resultando em uma elevação de ALT e AST e indicando um significativo sofrimento em células hepáticas, comprometendo o quadro clínico do paciente (Vieira et al., 2020).

As características apresentadas de parâmetros laboratoriais supracitados com maiores anormalidades e severidades em pacientes graves, podem estar relacionadas à tempestade de citocinas causada pela infecção da SARS-CoV-2, tornando assim uma piora clínica ao paciente, levando-o a utilização do suporte de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) até progressão à óbito (Chen L. et al., 2020, Henry, B. et al., 2020).

Sendo assim, pacientes apresentando riscos de declínios clínicos graves devem ser monitorados continuamente, sendo realizadas avaliações aprofundadas de parâmetros laboratoriais, fatores de riscos e sintomatologia dos mesmos, para que haja o melhoramento do prognóstico através de tratamentos eficazes de possíveis complicações que possam ocorrer nesses pacientes.

#### **4. Considerações Finais**

Apesar dos exames laboratoriais apresentarem baixa especificidade para o diagnóstico de COVID-19 quando comparado ao teste RT-PCR e estudos radiológicos, os dados

laboratoriais podem auxiliar na condição clínica e de risco na qual o paciente se encontra quando infectado pelo coronavírus. No presente trabalho foi possível observar que a partir da progressão clínica de gravidade de pacientes com COVID-19, alguns parâmetros laboratoriais tiveram resultados fora das normalidades de valores referenciais. Assim, estudos como este podem auxiliar profissionais da área da saúde na caracterização de pacientes graves e não graves com COVID-19, para que executem medidas necessárias e condutas terapêuticas essenciais ao tratamento destes pacientes.

## Referências

Assandri, R., Buscarini, E., Canetta, C., Scartabellati, A., Viganò, G., & Montanelli, A. (2020). Laboratory Biomarkers predicting COVID-19 severity in the Emergency room. *Archives of medical research*, 51(6), 598-599.

Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *Statpearls [internet]*. StatPearls Publishing.

Chen, C., Yan, J. T., Zhou, N., Zhao, J. P., & Wang, D. W. (2020). Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 48, E008-E008.

Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., ... & Zhang, X. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5).

Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., ... & Wei, S. (2020). Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43, E005-E005.

Deitrick, K., Adams, J., & Davis, J. (2020). Emergency Nursing Care of Patients with COVID-19. *Journal of Emergency Nursing*.

Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B., ... & Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*, 95(6), E131-E134.

Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., ... & Luo, G. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.

Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021-1028.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

Liu, M., He, P., Liu, H. G., Wang, X. J., Li, F. J., Chen, S., ... & Li, C. H. (2020). Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43, E016-E016.

Liu, W., Tao, Z. W., Wang, L., Yuan, M. L., Liu, K., Zhou, L., ... & Ming, Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese medical journal*.

Mardani, R., Vasmehjani, A. A., Zali, F., Gholami, A., Nasab, S. D. M., Kaghazian, H., ... & Ahmadi, N. (2020). Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1).

Martinez, M. A. (2020). Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(5).

Moola, S. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk In: Aromataris E, Munn Z., eds Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute, 2017.

Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H. Z., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M., ... & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*.

Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, 102433.

Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., ... & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*.

Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ... & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(5), 1023-1026.

Urbina, V. G., Arce, V. R., & Vázquez, S. R. (2020). Presentación, diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso. *Revista Médica Sinergia*, 5(2), e350-e350.

Vieira, L. M. F., Emery, E., & Andriolo, A. (2020). COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. *Sao Paulo Medical Journal*, 138(3), 259-266.

Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., Zheng, Y., Li, B., Hu, Y., ... & Huang, X. (2020). Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of medical virology*.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Zhao, Y. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069.

Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L., & Zhang, R. (2020). Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*.

Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*.

Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., ... & Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001343.

Yun, L. I. N. G., Yixiao, L. I. N., Zhiping, Q. I. A. N., HUANG, D., ZHANG, D., Tao, L. I., ... & Shuibao, X. U. (2020). Clinical analysis of risk factors for severe patients with novel coronavirus pneumonia. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, E023-E023.

Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., ... & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*.

Zhao, X. Y., Xu, X. X., Yin, H. S., Hu, Q. M., Xiong, T., Tang, Y. Y., ... & Huang, Z. P. (2020). Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, 20, 1-8.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Karolayne Silva Souza – 35%  
Milena Roberta Freire da Silva – 5%  
Sivoneide Maria da Silva – 10%  
Ana Vitória Araújo Lima – 5%  
Rafael Artur de Queiroz Cavalcanti de Sá – 5%  
Bárbara de Azevedo Ramos – 5%  
Jaqueline dos Santos Silva – 5%  
Maria Betânia Melo de Oliveira – 20%  
Graziele dos santos – 2,5%  
Felicson Leonardo Oliveira Lima – 2,5%  
Rodrigo Reges dos Santos Silva – 2,5%  
Leandro Paes de Brito – 2,5%