

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO- UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE- CCBS
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA - DEFAR
CURSO DE FARMÁCIA

MATEUS FONTENELE DE OLIVEIRA

**PERFIL DE BIOMARCADORES LABORATORIAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

SÃO LUÍS – MA

2022

MATEUS FONTENELE DE OLIVEIRA

**PERFIL DE BIOMARCADORES LABORATORIAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção de título de graduado em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro

SÃO LUÍS – MA

2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

FONTENELE DE OLIVEIRA, MATEUS.

PERFIL DE BIOMARCADORES LABORATORIAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19 / MATEUS FONTENELE DE
OLIVEIRA. - 2022.

44 p.

Orientador(a): SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO.

Curso de Farmácia, Universidade Federal do Maranhão,
SÃO LUÍS - MA, 2022.

1. BIOMARCADORES. 2. COVID-19. 3. GRAVIDADE. 4.
SARS-CoV-2. I. CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO, SALLY. II.
Título.

MATEUS FONTENELE DE OLIVEIRA

**PERFIL DE BIOMARCADORES LABORATORIAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção de título de graduado em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Aprovado em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Departamento de Farmácia – UFMA

Prof^a Dr^a Andrea Martins Melo Fontenele

Departamento de Farmácia – UFMA

Prof^a Ma. Alice de Sá Ferreira

Departamento de Enfermagem - LABORO

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiro ao meu Deus, o qual não me deixou abandonar tudo e o qual eu sempre recorria em silêncio nas noites mais sombrias de toda a minha vida. Sem Ele, não estaria aqui para prestigiar mais essa conquista.

Agradecer a minha orientadora e amiga para todos os momentos, a Professora Sally Cristina, que confiou em mim e me entregou todos os meios necessários para elaborar esse grande trabalho, mesmo em meio a pandemia. Agradeço também a Alice Ferreira, a mestra que sempre estava ali para me ajudar e dar uma palavra de conforto durante essa reta final; agradecer ainda as pesquisadoras do HUUFMA Carla Dea, Alessandra Muniz, e as demais que compõem o corpo de pesquisa voltado ao COVID-19, vocês são fundamentais.

Aos meus amigos de graduação Luna Vasconcelos, Paola Leite, Anna Caroline, Mirza Moreira, que sempre me ergueram a mão, não deixando eu tomar decisões que viria a me arrepender mais a frente; bem como me aguentando nos meus momentos de surtos – que não foram poucos. Agradecer ainda as amigadas que fiz em todos os estágios que passei, principalmente as meninas da farmácia de manipulação Botica, que estavam ali trabalhando, mas sempre dispostas a me ajudar com muito carinho e atenção – vocês merecem o mundo!

Aos meus melhores amigos Izabelle de Cássia, Kleyton Portela, Fernanda Laryssa, Raul Matheus, Brenno Carlos, Anna Caroline, Thiago Aguiar e Vivaldo Junior, que sempre me levantavam meu astral, com palavras de positividade e me fazendo lembrar quem eu sou de verdade em momentos de questionamento e crises existenciais. Amo muito vocês.

As “madrinhas doces” que conheci em jogo, Laura Passos e João Lucas, responsáveis por muitas vezes me tirarem da realidade nua e crua, sombria, e me levarem para um mundo sem tantas preocupações dentro do mundinho pokémon/Wild Rift.

As demais pessoas da minha família também agradeço, mesmo me deixando com vários traumas e me fazendo querer desistir de tudo; isso me fortaleceu e transformei a dor que me foi causada em força para continuar lutando pelos meus ideais, mesmo eles não sendo os melhores pelos seus pontos de vista religioso.

“Para seguir em frente, temos que soltar as
peças que estamos segurando”

(League Of Legends)

RESUMO

- **Introdução:** Em 12 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS), gera um alerta mundial de emergência de saúde, sobre o vírus SARS-CoV-2 (vírus com genoma de fita simples de RNA). A doença foi nomeada oficialmente como COVID-19 e classificada como uma pandemia em 11 de março de 2020. Nesse cenário é patente a importância dos dados laboratoriais na prevenção, diagnóstico e acompanhamento das pessoas com a COVID-19. **Objetivo:** Verificar alterações de biomarcadores hematológicos, inflamatórios e bioquímicos em pessoas positivas para SARS-CoV-2 de um hospital universitário e associar potenciais parâmetros laboratoriais com a gravidade da doença. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal prospectivo com pessoas adultas com diagnóstico de COVID-19 e internadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA). Coletou-se dados de prontuários e do sistema de registro do hospital - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) no que diz respeito às informações dos participantes, resultados laboratoriais, local de internação e desfecho clínico (alta e/ou óbito). Os participantes foram divididos em dois grupos: Grupo Moderado e Grupo Grave, de acordo com dados preconizados por Wang e cols. (2020a). A análise dos dados foi realizada no programa estatístico Graph Prism versão 8, adotando-se p valor <0,05. **Resultados:** Participaram deste estudo 174 pacientes (103 homens e 71 mulheres), com mediana de idade de 57 (42 a 66) anos. Verificaram-se diferenças estatísticas entre os grupos moderado e grave, para os biomarcadores renais (creatinina, ureia, $p < 0,05$), inflamatórios (proteína C reativa, $p < 0,05$) e hematológicos (leucócitos e RDW, $p < 0,05$). **Conclusão:** Por fim, foi verificado que os biomarcadores creatinina, ureia, proteína C reativa, número de leucócitos e RDW estiveram alterados no grupo grave representando potenciais biomarcadores de gravidade da COVID-19.

Palavras-chave: Biomarcadores; COVID-19; Gravidade; SARS-CoV-2; Injúria.

ABSTRACT

Introduction: On February 12, 2020, the World Health Organization (WHO), generates a global health emergency alert, about the SARS-CoV-2 virus (virus with a single-stranded RNA genome). The disease was officially named COVID-19 and classified as a pandemic on March 11, 2020. In this scenario, the importance of laboratory data in the prevention, diagnosis and monitoring of people with COVID-9 is evident. **Objective:** To verify changes in hematological, inflammatory and biochemical biomarkers in SARS-CoV-2 positive people from a university hospital and to associate potential laboratory parameters with the severity of the disease. **Methods:** This is a prospective cross-sectional study with adults diagnosed with COVID-19 and hospitalized at the University Hospital of the Federal University of Maranhão (HUUFMA). Data were collected from medical records and from the hospital's registration system - Management Application for University Hospitals (AGHU) with regard to participant information, laboratory results, place of hospitalization and clinical outcome (discharge and/or death). Participants were divided into two groups: Moderate Group and Severe Group, according to data recommended by Wang et al. (2020a). Data analysis was performed using the statistical program Graph Prism version 8, adopting p value <0.05. **Results:** A total of 174 patients (103 men and 71 women) participated in this study, with a median age of 57 (42 to 66) years. There were statistical differences between the moderate and severe groups for renal (creatinine, urea, $p < 0.05$), inflammatory (C-reactive protein, $p < 0.05$) and hematological (leukocytes and RDW, $p < 0$) biomarkers. **Conclusion:** Finally, it was found that the biomarkers creatinine, urea, C-reactive protein, number of leukocytes and RDW were altered in the severe group, representing potential biomarkers of COVID-19 severity.

Keywords: Biomarkers; COVID-19; Gravity; SARS-CoV-2; Injury.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do SARS-Cov-2.....	18
Figura 2. Mecanismo de infecção celular do vírus SARS-CoV-2	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Dados sociodemográficos de pessoas positivos para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com a gravidade, São Luís, Maranhão, 2020-2021.....	29
Tabela 02. Dados bioquímicos de pessoas positivos para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com a gravidade, São Luís, Maranhão, 2020-2021.....	30
Tabela 03. Dados hematológicos de pacientes positivos para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, 2020-2021.....	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

ALT - Alanina Aminotransferase

APC - Antigen Presenting Cells

AST - Aspartato Aminotransferase

BD - Bilirrubina Direta

BRA - Bloqueador de Receptor da Angiotensina

BT - Bilirrubina Total

CK - creatine kinase

COVID-19 - Coronavirus Disease 2019

DCNT - Doença Crônica Não Transmissível

ECA-2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

FS - Ferritina Sérica

FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio

G-CSF – Granulocyte Colony Stimulating Factor

HUUFMA - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

IECA - inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IL- 6 – Interleucina 6

IL- 7 – Interleucina 7

IL- 8 – Interleucina 8

IL- 10 – Interleucina 10

IRA - Insuficiência Renal Aguda

LDH - Lactato Desidrogenase

LRA - Lesão Renal Aguda

MERS - Middle East Respiratory Syndrome

MERS-CoV – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAMP – Pathogen Associated Molecular Patter

PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio

PCR - Proteína C Reativa

PDW - Platelet Distribution Width

RAAS - sistema renina angiotensina aldosterona

RBD – Receptor Binding Domain

RDW - Red Cell Distribution Width

RNA – Ribonucleic Acid

RNL - relação neutrófilo-linfócito

RPL - Relação Plaqueta-Linfócito

RT-PCR – Real Time Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

SUS - Sistema Unico de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMPRSS2 – Transmembrane Serine Protease 2

TNF- α – Tumor Necrosis Factor alpha

Tn us - Troponina Ultrassensível

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.2.JUSTIFICATIVA	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. COVID-19: origem e atualidade	16
2.2. Morfologia e fisiopatologia.....	17
2.2.1.Morfologia do SARS-CoV-2.....	17
2.2.2.Mecanismo de adesão e penetração viral do SARS-CoV-2	18
2.2.3.Mecanismos fisiopatológicos da infecção viral	20
2.3. Sintomatologia e alterações sistêmicas.....	21
2.3.1.Alterações imunológicas e inflamatórias - a tempestade de citocinas.....	22
2.3.2.Alterações hepáticas	23
2.3.3.Alterações renais.....	23
2.3.4.Alterações hematológicas	24
3. OBJETIVOS	25
3.1. OBJETIVO GERAL.....	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
4.1. Local de estudo	26
4.2. População de estudo	26
4.3. Coleta de dados.....	26
4.4. Análise estatística	27
4.5. Aspectos Éticos	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, China, um aumento de casos inexplicáveis de síndromes respiratórias semelhantes a “pneumonias” (FRATER *et al.*, 2020; LETELIER *et al.*, 2021). No começo de 2020, o agente causador dessa doença foi identificado como um novo vírus pertencente à família *coronaviridae*, o SARS-CoV-2, e a doença foi nomeada oficialmente como COVID-19 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 12 de fevereiro de 2020, gerando um alerta mundial em emergência de saúde, classificando-a como uma pandemia em 11 de março do mesmo ano (ASGHAR *et al.*, 2020; BEAUVIEUX *et al.*, 2020).

A transmissão ocorre de pessoa para pessoa, através de contato direto ou por gotículas de espirro, tosse ou fala (HANIF *et al.*, 2020). Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse seca, dispneia e cansaço, podendo evoluir para uma inflamação grave pulmonar, levando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); bem como desenvolver outras manifestações não respiratórias com a evolução da doença, tais como sintomas gastrointestinais, renais, cardíacos e neurológicos (ASGHAR *et al.*, 2020; SATIŞ *et al.*, 2021).

No Brasil, o primeiro caso confirmado, pelo Ministério da Saúde (MS), foi em São Paulo, em 26 de fevereiro de 2020; e no Maranhão, confirmado pela Secretaria de Estado de Saúde no dia 20 de março (FRÓES, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Até o presente momento, são mais de 29 milhões de casos confirmados de COVID-19 no Brasil e 658 mil óbitos desde o início da pandemia; 424.136 casos são do estado do Maranhão, com aproximadamente 11 mil óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Estudos científicos têm demonstrado que as pessoas que desenvolveram o quadro clínico mais grave e/ou foram a óbito devido a COVID-19 possuíam idade avançada (idosos), presença de comorbidades e/ou doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como hipertensão arterial, diabetes mellitus e câncer. Além disso, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH), troponina ultrasensível (Tn us), creatina quinase (CK), D-dímero, ferritina sérica (FS), interleucina 6 (IL-6), creatinina sérica, pro-calcitonina e tempo de protrombina também foram preditores para morte (WU *et al.*, 2020).

O agravamento do quadro clínico leva a exacerbação da resposta imunológica (chamada “tempestade de citocinas”) e falência de sistemas orgânicos. Nesse contexto, observou-se que alguns biomarcadores laboratoriais têm demonstrado significativa importância clínica, no que diz respeito ao acompanhamento da progressão da infecção pelo SARS-CoV-2 (GEMCIOGLU *et al.*, 2021; MARTINS-FILHO, TAVARES, SANTOS, 2020; XIANG *et al.*, 2020).

Assim, é de grande importância avaliar parâmetros imunológicos e bioquímicos e associá-los às formas clínicas da doença para maior compreensão da sua patogênese e o desenvolvimento de medidas de prognóstico que contribuam para um manejo clínico e tratamento da infecção mais adequados e eficazes para essa infecção (LETELIER *et al.*, 2021; SARHAN *et al.*, 2021).

1.2. JUSTIFICATIVA

Os últimos estudos a respeito do COVID-19 têm sido muito promissores, com descobertas que podem colaborar com a investigação clínica da doença. Alguns achados têm apontado que determinados biomarcadores laboratoriais são cruciais para determinar a gravidade da doença, principalmente para o acompanhamento da evolução dela. De acordo com Guan e cols. (2020) os pacientes admitidos em unidades hospitalares com SARS-COV-2 apresentaram linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia (36,2%) e leucopenia (33,7%), além de níveis elevados de proteína C reativa.

Com a verificação na literatura a respeito dos exames laboratoriais de pacientes que evoluíram de casos leves a graves, foi observado que parâmetros bioquímicos, imunológicos, hematológicos e inflamatórios se mostraram de suma importância para ter uma visão a respeito de como a doença manifesta-se nos diversos sistemas do corpo humano, e como esses achados podem ajudar a comunidade médica no prognóstico e a enfrentar melhor a COVID-19.

Neste contexto, é importante investigar e avaliar os parâmetros laboratoriais, associando-os às formas clínicas da doença para maior compreensão da sua patogênese e o desenvolvimento de medidas de prognóstico que visem um manejo clínico e tratamentos mais eficazes frente a COVID-19. Com a identificação desses biomarcadores preditivos de diagnóstico, é possível empregá-los a favor do paciente, implicando em desfechos mais favoráveis para o mesmo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. COVID-19: origem e atualidade

Em dezembro de 2019, surgiu na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, China, um aumento de casos inexplicáveis de síndromes respiratórias semelhantes a “pneumonias” que, mais tarde, foi identificado como um novo coronavírus (FRATER *et al.*, 2020; LETELIER *et al.*, 2021). Denominado como a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), o vírus logo se espalhou para os demais países e a Organização Mundial em Saúde (OMS) declarou estado de pandemia, em 11 de março de 2020 (ASGHAR *et al.*, 2020a; HANIF *et al.*, 2020).

A doença recebeu o nome oficial de COVID-19, pela OMS, a qual gerou um alto índice de óbitos e casos bem graves síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); bem como outras manifestações clínicas (p. ex.: lesão miocárdica e renal), principalmente em pessoas que apresentam DCNT, como, por exemplo, diabetes mellitus e hipertensão arterial (BEAUVIEUX *et al.*, 2020; SATIŞ *et al.*, 2021).

A doença se espalhou por todo o mundo, causando impactos na saúde e, principalmente, na economia de muitos países, a citar a China — considerada a segunda maior potência econômica mundial, participando com 16% no Produto Interno Bruto (PIB) global; com esse impacto, muitas lojas e fábricas foram fechadas, afetando o mundo, em especial o Brasil, pois a China é a principal compradora de commodities brasileiras, como minério de ferro e soja (OLIVEIRA, 2021).

O primeiro caso da COVID-19, no Brasil, foi em 26 de fevereiro de 2020, confirmado pelo Ministério da Saúde, no estado de São Paulo, o que logo desencadeou um aumento significativo no número de casos em todo país; e, no Maranhão, a Secretaria de Estado da Saúde confirmou no dia 20 de março o primeiro caso no Maranhão (FRÓES, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Os números estatísticos, a respeito da COVID-19 no país, até o presente momento dizem que são mais de 29 milhões de casos confirmados da doença no Brasil, com 658 mil óbitos desde o início da pandemia — com uma estimativa de mais de 1400 óbitos de crianças de faixa etária entre zero e 11 anos; e no Maranhão, esse número está em torno de 424.136 casos, com aproximadamente 11 mil óbitos (dados

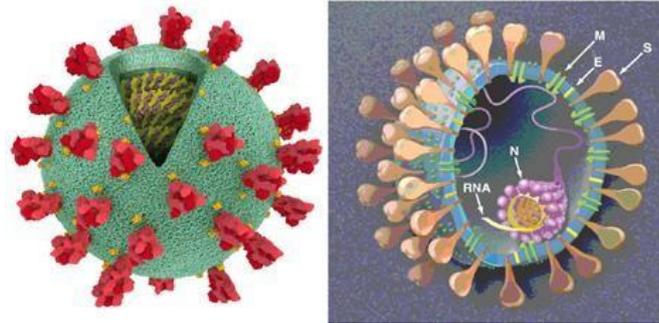
consultados em 15/04/2022) (INSTITUTO BUTANTAN, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

2.2. Morfologia e fisiopatologia

2.2.1. Morfologia do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 pertence a uma família de vírus envelopados que apresentam uma grande diversidade; é um vírus com genoma de fita simples de RNA, sentido positivo e têm um capsídeo helicoidal junto a um envelope composto por uma bicamada lipídica, podendo infectar tanto animais quanto humanos, desencadeando diversas alterações sistêmicas (FRATER *et al.*, 2020; HANIF *et al.*, 2020). Seu genoma apresenta doze nucleotídeos fundamentais, o que o distingue dos demais coronavírus e, relata-se que esses nucleotídeos são a chave genética para elucidação dos mecanismos de infecção viral (DE ALMEIDA *et al.*, 2020). Outros membros pertencentes a essa família de vírus são o SARS-CoV e MERS-CoV, ambos os vírus zoonóticos que causam resfriados, e podem evoluir para quadro clínico mais grave, como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (MENEZES, LIMA, MARTINELLO, 2020).

Um ponto importante a ser ressaltado é a presença de glicoproteínas Spike, com formato esférico com saliências na superfície do envelope, denominada de proteína S e, a qual possui semelhança com uma coroa, quando observado em microscopia eletrônica, e que deu nome de coronavírus (CoV) (LETELIER *et al.*, 2021; MENEZES, LIMA, MARTINELLO, 2020). Além disso, apresentam também proteínas estruturais, como o envelope, matriz e nucleocapsídeo - proteínas E, M e N, respectivamente (Figura 1). A proteína S se subdivide em duas subunidades S1/S2, que são fundamentais para o processo de infecção e, por conseguinte, penetração viral na célula do hospedeiro, a saber que a subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor na célula-alvo do hospedeiro, e a subunidade S2 realiza a função principal de fusão entre a membrana celular e viral (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; LETELIER *et al.*, 2021; PARASHER, 2020).



M: membrana lipídica viral; S: proteína spike - espícula de contato do vírus com receptores celulares; E: envoltório glicoproteico; RNA: ácido ribonucleico - material genético viral; N: capsídeo proteico viral.

Figura 1: Estrutura do SARS-Cov-2.

Fonte: Adaptado de Uzuniam, 2020.

2.2.2. Mecanismo de adesão e penetração viral do SARS-CoV-2

A glicoproteína spike (proteína S) é peça chave para a adesão e penetração do SARS-CoV-2 no organismo humano, uma vez que, o vírus consegue garantir a ligação à célula-alvo, haja vista que essa estrutura S funciona como uma proteína de ligação (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; LETELIER *et al.*, 2021). Apresentando uma estrutura trimétrica, a proteína S é equipada com duas subunidades (S1 e S2) que são reconhecidas pela proteína furina do hospedeiro, chamada de TMPRSS2; a subunidade S1 carrega consigo o domínio para ligação ao receptor (RBD) - que irá interagir com a célula-alvo e permitir a ligação ao receptor celular Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2) (LETELIER *et al.*, 2021). Comparando o SARS-COV com o SARS-COV-2, é notável a sua semelhança em relação a estrutura de proteína Spike (S); isso garante que ambos os vírus se liguem a um receptor em comum, ECA-2, contudo o vírus SARS-COV-2 apresenta uma afinidade maior por este receptor – em uma escala de até dez vezes em relação ao SARS-COV (KORDZADEH-KERMANI; KHALILI; KARIMZADEH, 2020).

O início do ciclo de replicação viral parte da interação da glicoproteína S (que dá a característica conformacional de coroa pertencente à família Coronaviridae) e de suas subunidades S1/S2, localizadas no envelope viral, junto com o receptor celular ECA-2 localizado na superfície da célula-alvo em diversos órgãos, especialmente nos rins, pulmões e coração, levando a uma liberação aprimorada de citocinas e a um estado hiperinflamatório (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; MARTINS-FILHO, TAVARES, SANTOS, 2020). Essa ligação entre a glicoproteína S e a ECA-

2 é o principal fator que garante o tropismo ao vírus, propiciando a adesão deste à célula (DE ALMEIDA *et al.*, 2020) (Figura 2).

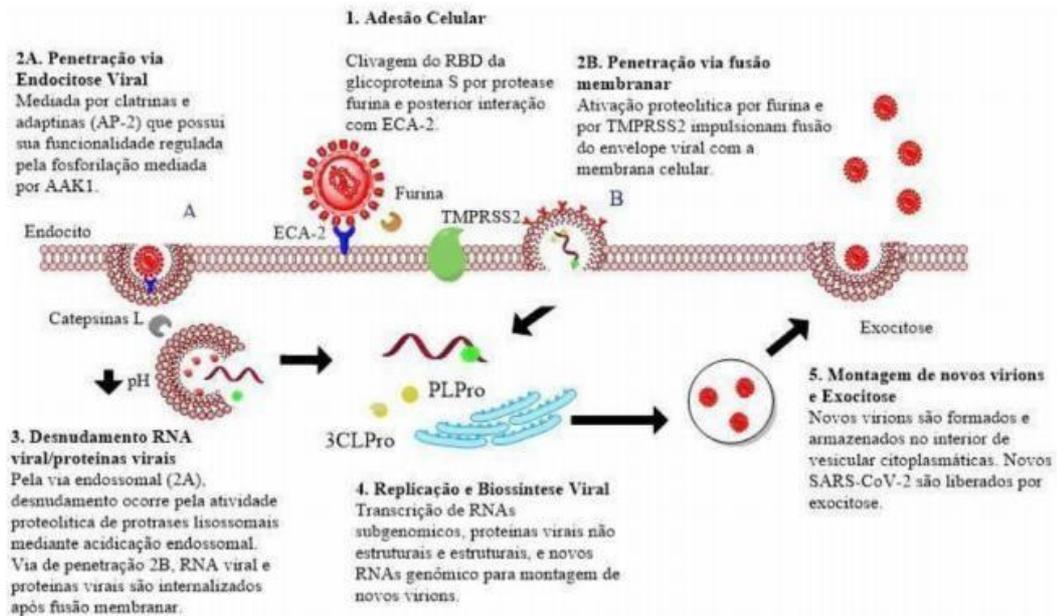


Figura 2. Mecanismo de infecção celular do vírus SARS-CoV-2

Fonte: DE ALMEIDA, 2020.

Apesar dessa interação entre a glicoproteína S e o receptor ECA-2 ser um ponto primordial, somente ela não garante a penetração viral de maneira independente; assim, a glicoproteína S deve passar pelo processo de clivagem proteolítica entre suas subunidades, promovida principalmente pela furina, para que ocorra uma alteração conformacional na subunidade S2. Este processo ocorre, dessa forma, em duas etapas de clivagem: a primeira consiste em um priming no local de clivagem S1/S2, e a segunda é em uma posição adjacente a uma fusão de peptídeo dentro da subunidade S2. Esse mecanismo irá permitir que haja interação entre o domínio RBD com o receptor ECA-2, promovendo a penetração viral na célula-alvo do hospedeiro; a primeira clivagem promovendo uma estabilização da subunidade S2 no local de fixação e a clivagem subsequente promove a ativação da proteína S, levando a alterações conformacionais e por conseguinte fusão da membrana viral com a célula-alvo do hospedeiro (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; PARASHER, 2020).

Conforme é ilustrado na Figura 2, para que ocorra a infecção viral no hospedeiro, o vírus deve penetrar a célula-alvo, mais especificamente no citosol; para isso, o vírus utiliza de um tráfico conhecido por membrana endocítica. Já internalizado no endossomo, o SARS-CoV-2 pode desencadear a infecção por duas formas distintas: a) por clivagem da glicoproteína S, que ocorre devido a proteases do endossomo, levando a ativação e fusão da partícula viral à membrana vesicular com liberação de seus principais componentes internos no citosol — etapa conhecida como desnudamento; b) por total destruição de suas proteínas estruturais, causado pela ação do endolisossomo, propiciando a ativação de catepsinas lisossomais - que apresenta ação proteolítica, resultando na liberação do material genético (RNA) no citosol (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

Uma vez penetrado na célula-alvo (células epiteliais alveolares pulmonares), o vírus realiza a replicação de uma fita simples de RNA negativa através do RNA positivo presente na célula infectada, devido a ação da RNA polimerase – processo denominado como transcrição. Após isso, ocorre a tradução - quando essa fita de RNA negativa serve como molde para a produção de novas fitas de RNA positiva, ocasionando a formação de novas proteínas no citoplasma celular. Nesta etapa ocorre ação de duas proteínas no processo de infecção celular, as proteínas N e M, na qual a primeira liga-se ao novo RNA genômico e a outra permite a interação ao retículo endoplasmático celular, respectivamente (PARASHER, 2020).

Como etapa final da infecção celular pelo vírus SARS-COV-2, os novos nucleocapsídeos formados são inseridos na membrana do retículo endoplasmático e são transportados para o lúmen, de onde são levados para a membrana celular através de vesículas de Golgi, sofrendo exocitose para o espaço extracelular; permitindo, assim, a infecção de novas células do hospedeiro e promovendo a transmissão do vírus por gotículas respiratórias (PARASHER, 2020).

2.2.3. Mecanismos fisiopatológicos da infecção viral

O mecanismo fisiopatológico do SARS-CoV-2 apresenta similaridade com os seus antepassados, como o caso do SARS-CoV e MERS-CoV, possibilitando a maior compreensão e buscar por alvos terapêuticos (DE ALMEIDA *et al.*, 2020). Após ocorrer a interação entre a glicoproteína S e o receptor ECA-2, há penetração viral na célula-alvo do hospedeiro, com desnudamento e rápida replicação viral,

tendo por consequência apoptose das células infectadas (isto devido as modificações que ocorrem no epitélio vascular e alveolar), bem como um aumento na resposta inflamatória (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; MARTINS-FILHO, TAVARES, SANTOS, 2020).

Com a injúria celular e extravasamento do seu conteúdo, o sistema imune é estimulado por moléculas associadas a patógenos (PAMPs) e células apresentadoras de antígeno viral (APC), resultando em uma resposta imunológica com uma elevada secreção de citocinas pró-inflamatórias (DE ALMEIDA *et al.*, 2020). A infiltração exacerbada de células inflamatórias pode, por si só, mediar danos no pulmão por meio da secreção excessiva de proteases e espécies reativas de oxigênio, além do dano direto causado pelo vírus. Juntos, eles resultam em dano alveolar difuso, incluindo descamação de células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar (XU *et al.*, 2020a). Devido à presença dessas citocinas, a resposta inflamatória desencadeia o aumento da permeabilidade do alvéolo-capilar levando as consequências pulmonares conhecidas como edema alveolar, diminuição das trocas gasosas, dispneia progressiva e hipoxemia (MARTINS-FILHO, TAVARES, SANTOS, 2020).

Sabe-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 estimula a produção excessiva de citocinas tanto pró-inflamatórias quanto inflamatórias (que recebe o nome de a “tempestade de citocinas”), a liberação desses mediadores é o principal causador do dano tecidual e celular verificado em pacientes afetados pela COVID-19, o que leva a um estado de inflamação pulmonar e sistêmica, podendo resultar em quadros de pneumonia viral grave a letal, sepse, síndrome respiratória aguda grave, e complicações em outros sistemas orgânicos como cardiovascular, hepático, renal e neural (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).

2.3. Sintomatologia e alterações sistêmicas

Os sintomas da COVID-19 são semelhantes ao de um (a) resfriado/gripe, o que pode causar muita confusão na hora do diagnóstico; a citar, os sintomas são febre, tosse seca, cansaço, perda de olfato e paladar, podendo evoluir para uma síndrome do desconforto respiratório agudo — SDRA; além de levar a outras manifestações sistêmicas, como problemas renais, cardiovasculares, entre outros (ASGHAR *et al.*, 2020; SATIŞ *et al.*, 2021).

Apesar de o vírus ter se altamente contagioso, 80% dos indivíduos infectados por SARS-CoV-2 se apresentam assintomáticos ou com sintomas leves (resfriado comum); 20% necessitam de um atendimento hospitalar e, aproximadamente 5% podem necessitar de um atendimento em unidade de terapia intensiva, para o tratamento de insuficiência respiratória (DA SILVA *et al.*, 2021).

Estudos relatam que pacientes que apresentam condições clínicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial, idosos e aqueles que possuem doenças cardiovasculares e renais são mais susceptíveis a infecção (SARHAN *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2020a). Esse fenômeno pode estar relacionado com a ligação entre a glicoproteína S e o receptor ECA-2, haja vista que ocorre um aumento da expressão desse receptor nesses pacientes, já que fazem uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) como tratamento para essas patologias (DA SILVA *et al.*, 2021).

2.3.1. Alterações imunológicas e inflamatórias - a tempestade de citocinas

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína plasmática produzida pelo tecido hepático, sendo um reagente de fase aguda importante em resposta à uma infecção ou inflamação, se tornando-se crucial para investigar condições clínicas que envolvam aumento da gravidade de determinadas doenças (FRATER *et al.*, 2020; LETELIER *et al.*, 2021). Por ser um marcador que pode ser induzido por alguns mediadores inflamatórios, como por exemplo, a interleucina-6 (IL-6), é muito utilizada para diagnóstico de quadros clínicos de pneumonia em fase inicial; e foi verificado que pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentaram um aumento no nível de PCR entre 75% a 93%, indicando aumento da gravidade da doença (FRATER *et al.*, 2020; HANIF *et al.*, 2020).

Pacientes com COVID-19 tendem a apresentar uma reação exacerbada do sistema imunológico, bem característica, que provoca uma resposta inflamatória conhecida por “Tempestade de Citocinas” - que é responsável por causar danos nos tecidos e agravar o estado de saúde do paciente (LETELIER *et al.*, 2021). Dentre as citocinas inflamatórias presente em níveis aumentados nesses pacientes tem-se as interleucinas IL-11 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), entre outros (SATIŞ *et al.*, 2021).

A interleucina-6 (IL-6) é a citocina mais estudada, pois está aumentada em pacientes com COVID-19, além de estimular o aumento da PCR, correlacionando a gravidade e a área de infiltração pulmonar em pacientes que desenvolvem a SDRA (LETELIER *et al.*, 2021; SATIŞ *et al.*, 2021). Além disso, as concentrações plasmáticas de IL-6 e as demais citocinas apresentaram um valor clínico fundamental, tendo em vista que o aumento dessas concentrações está correlacionado com a internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), na qual estes pacientes internados apresentaram valores maiores quando comparados com os pacientes que não estavam internados em UTI (SATIŞ *et al.*, 2021).

2.3.2. Alterações hepáticas

Pacientes com COVID-19 tendem a ter aumento em biomarcadores hepáticos, devido à disfunção hepática causada pela infecção (GEMCIOGLU *et al.*, 2021). A alanina aminotransferase (ALT), uma enzima produzida nos hepatócitos, está aumentada em pacientes em estado grave da doença, assim como a aspartato aminotransferase (AST), mostrando que a elevação de seus níveis, acima do intervalo de referência, podem ser um bom marcador para monitorar pacientes internados em UTI (FRATER *et al.*, 2020; SARHAN *et al.*, 2021).

Outro biomarcador hepático importante é o valor da bilirrubina sérica, que faz parte da via catabólica do heme, também é produzida nos hepatócitos, seu aumento está envolvido em diversos distúrbios relacionados tanto ao tecido hepático quanto ao sistema biliar. Frater e cols. (2020) analisaram que pacientes com COVID-19 admitidos em UTI apresentam níveis mais elevados de bilirrubina total em relação aos pacientes que apresentam menor gravidade. Dessa forma, a elevação de bilirrubina total, AST e ALT são achados laboratoriais comuns em pacientes com COVID-19 graves, apresentando sinais de disfunção hepática, necessitando de suporte em UTI (LETELIER *et al.*, 2021).

2.3.3. Alterações renais

Com base em resultados encontrados no ano de 2003, a lesão renal causada pela SARS-CoV-2 foi semelhante do seu antepassado, SARS-CoV, com alterações em biomarcadores como ureia, creatinina e cistatina C (marcadores que dizem respeito ao funcionamento da filtração glomerular) (FRATER *et al.*,

2020; XIANG *et al.*, 2020).

Com a avaliação dos níveis elevados desses biomarcadores de função renal, foi verificado que estes estão mais elevados em pacientes que estavam com a COVID-19 na sua forma mais grave, bem como relacionado ao desfecho óbito (FRATER *et al.*, 2020; XIANG *et al.*, 2020). Assim, avaliar esses biomarcadores é imprescindível para se tentar minimizar danos significativos ao sistema renal, pois a expressão de receptores ECA-2 nas células glomerulares é elevada, tornando o glomérulo um alvo para o vírus (XIANG *et al.*, 2020).

2.3.4. Alterações hematológicas

Pacientes com a doença coronavírus (COVID-19) tendem a apresentar alterações em alguns biomarcadores hematológicos, apresentando quadros de linfopenia e neutrofilia, especialmente resultando em uma proporção aumentada na razão neutrófilo-linfócito (RNL) em pacientes com sintomas graves da doença (ASGHAR *et al.*, 2020b; SARHAN *et al.*, 2021). A relação neutrófilo-linfócito (RNL), razão linfócito-monócito e a razão plaqueta-linfócito são úteis para o diagnóstico, uma vez que estão correlacionadas com o estresse fisiológico, o qual desencadeia o aumento de cortisol circulante, levando, a um aumento de neutrófilos e diminuição de linfócitos (NÚÑEZ *et al.*, 2021).

A linfopenia tem sido um achado em pacientes infectados por COVID-19 e isso pode estar associada a uma resposta imunológica deficiente em relação ao vírus SARS-CoV-2; e a neutrofilia é vista como um ponto a ser estudado e acredita-se que está correlacionada com a tempestade de citocinas e a hiperinflamação causada pelo vírus (FRATER *et al.*, 2020). Alterações na coagulopatia também são observadas como níveis elevados de D-dímero e fibrinogênio, anormalidades no tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada e contagem de plaquetas (GUPTA *et al.*, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Verificar as alterações de biomarcadores hematológicos, inflamatórios e bioquímicos em pessoas positivas para SARS-CoV-2 em um hospital universitário.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população participante quanto aos dados sociodemográficos;
- Analisar os parâmetros hematológicos e calcular a relação neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos;
- Averiguar a concentração sérica de biomarcadores inflamatórios e bioquímicos;
- Associar potenciais parâmetros laboratoriais com a gravidade da doença, bem como os dados sociodemográficos e o desfecho óbito.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo descritivo do tipo transversal retrospectivo, o qual foram analisados dados de pessoas adultas positivos para a infecção com o vírus SARS-CoV-2, que estiveram internadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HUUFMA

4.1. Local de estudo

O estudo foi realizado no HUUFMA, o qual é um hospital de ensino, pesquisa e extensão, que tem como fonte de financiamento o Sistema Único de Saúde (SUS). A estrutura atual contempla 128 consultórios e 573 leitos hospitalares, dos quais 73 leitos são complementares de terapia intensiva.

4.2. População de estudo

A população de estudo foi constituída por pessoas adultas internadas no HUUFMA, no período de Maio de 2020 a Setembro de 2021, com resultados de PCR real time (Polymerase Chain Reaction ou Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real) positivo para o vírus SARS-CoV-2.

Foram incluídas todas as pessoas maiores de idade, positivas para o vírus SARS-CoV-2 e que estiveram internadas no HUUFMA no período supracitado. Não foram incluídas pessoas previamente diagnosticadas com doenças do sistema renal, hepático e/ou cardiovascular; bem como imunossupressoras e com doenças auto-imunes. E, como critério de exclusão, utilizou-se o quesito de dados incompletos nos prontuários físicos e/ou sistema de registro do hospital - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU).

4.3. Coleta de dados

As pessoas foram convidadas a participar da pesquisa, com explanação dos seus objetivos e procedimentos que foram realizados. Estas foram abordadas no leito hospitalar, juntamente com a Equipe de Enfermagem e/ou do Laboratório de Análises Clínicas do HUUFMA. Todas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após a concordância em participar e a assinatura do TCLE.

Os dados sociodemográficos (idade, escolaridade, situação conjugal, entre

outros), de saúde (histórico de doenças prévias e/ou comorbidades, coinfeções, entre outros) foram coletados no ato do convite a pesquisa e assinatura do TCLE. As informações hospitalares (data de admissão, tipo de leito ocupado, necessidade de suporte respiratório, alta ou óbito, entre outros) também foram coletadas nos prontuários dos participantes.

Os resultados dos exames laboratoriais, como hemograma completo, biomarcadores renais (p. ex.: ureia e creatinina), hepáticos (p. Ex.: transaminases, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase e albumina) e inflamatórios (p. ex.: proteína C reativa e ferritina sérica) foram coletados no sistema de registro do hospital - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU); no momento da admissão, contabilizado como dia 1 de internação. Com os resultados do hemograma calculou-se a relação neutrófilo/linfócito e a relação plaqueta/linfócito.

Os participantes foram estratificados em dois grupos: COVID-19 Moderada e COVID-19 Grave. O critério se baseou no estudo de Wang e cols., (2020a), o qual para determinação da severidade da COVID-19 utilizou-se um dos critérios: 1- frequência respiratória ≥ 30 /minutos; 2- saturação de oxigênio $\leq 93\%$; 3- $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg; 4- lesões pulmonares progrediram $\geq 50\%$ em 24-48 horas; 5- ventilação mecânica implementada; 6-choque; e 7-cuidados intensivos na unidade de admissão. Para a estratificação em COVID-19 Grave considerou-se a presença de no mínimo 2 critérios citados anteriormente (WANG et al., 2020a).

4.4. Análise estatística

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados do Microsoft Excel 2019. Para as análises categóricas utilizou-se o teste do qui-quadrado para avaliação da diferença de proporção entre os grupos. As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para investigar a distribuição da amostra. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar a mediana de ambos os grupos. Todas as análises foram realizadas no programa estatístico IBM SPSS versão 24, adotando um p valor significativo $<0,05$.

4.5. Aspectos Éticos

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com

Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, sob parecer de nº. 4.157.769 e seguiram as diretrizes e normas regulamentares da Resolução CNS 466/2012 e sua complementares.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo participaram 174 pessoas positivas para SARS-CoV-2 (RT-PCR), hospitalizadas no HUUFMA. A amostra foi predominantemente composta por pessoas do sexo masculino (59,2%), com 54,6% com estado civil sem companheiro. Ainda, a cor autodeclarada parda (60,3%) e o grau de escolaridade nenhum/não informado (69%) foram preponderantes. Dentre os participantes 35,6% foram a óbito e os dados estão apresentados na Tabela 01.

Tabela 01. Dados sociodemográficos de pessoas positivas para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com a gravidade, São Luís, Maranhão, 2020-2021.

Variáveis	Total	COVID-19 Moderada	COVID-19 Grave	p-valor
Idade	57(42-66)	58 (43-66)	53 (40-65)	0,4
Sexo				
Masculino	103 (59,2)	50 (52,6)	53 (67,1)	0,06
Feminino	71 (40,8)	45 (47,4)	26 (32,9)	
Óbito				
Não	112 (64,4)	57 (60)	55 (69,6)	0,2
Sim	62 (35,6)	38 (40)	24 (30,4)	
Estado Civil				
Sem Companheiro	95 (54,6)	47 (49,5)	48 (60,8)	0,5
Com Companheiro	51 (29,3)	27 (28,4)	24 (30,4)	
Outros	28 (16,1)	21 (22,1)	7 (8,9)	
Cor				
Branco	59 (33,9)	30(31,6)	29 (36,7)	0,7
Preto	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	
Pardo	105 (60,3)	58 (61,1)	47 (59,5)	
Não Declarado	9 (5,2)	6 (6,3)	3 (3,8)	
Escolaridade				
Nenhum/Não informado	120 (69)	70 (65,5)	50 (63,3)	0,4
1° Completo/Incompleto	13 (7,5)	7 (7,4)	6 (7,6)	
2° Completo/Incompleto	31 (17,8)	13 (13,7)	18 (22,8)	
3° Completo/ Incompleto	10 (5,7)	5 (5,3)	5 (6,3)	

Dados apresentados em formato de proporção, analisados pelo teste do qui-quadrado. $p < 0,05$.

No presente estudo, não foi observada diferença estatística entre os grupos no que diz respeito à idade, cor da pele e sexo, conferindo certa homogeneidade da

população de estudo, mas não se pode afirmar que estes dados representam a população maranhense como um todo, tendo em vista que foram dados obtidos apenas de um dos principais hospitais públicos do estado (Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - HUUFMA), que atuaram de forma intensa no combate e cuidado aos pacientes críticos com COVID-19.

No que concerne à análise dos biomarcadores da função renal verificou-se que o nível sérico de creatinina sérica apresentou maior valor de mediana no grupo com COVID-19 Grave (1,26; IC95% 0,8-2,6 versus 0,92; IC95% 0,5-1,8 - $p < 0,05$), da mesma forma a ureia apresentou maior valor no grupo de COVID-19 Grave (61; IC95% 38-108 versus 41; IC95% 26-61- $p < 0,05$), ambos com significância estatística. Os resultados estão apresentados na Tabela 02.

Tabela 02. Dados bioquímicos de pessoas positivas para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, de acordo com a gravidade, São Luís, Maranhão, 2020-2021.

Variáveis	Total	COVID-19 Moderada	COVID-19 Grave	p-valor
Creatinina (mg/dL) Mediana (IC95%)	1,04 (0,7-2,01)	0,92 (0,5-1,8)	1,26 (0,88-2,6)	0,000
Ureia (mg/dL) Mediana (IC95%)	46,5 (31-71)	41 (26-61)	61 (38-108)	0,000
AST (U/L) Mediana (IC95%)	36 (25-65,2)	36 (26-66)	37 (24-65)	0,4
ALT (U/L) Mediana (IC95%)	40 (22-68)	40 (24-65)	38 (17-77)	0,3
BT (mg/dL) Mediana (IC95%)	0,35 (0,22-0,57)	0,35 (0,22-0,58)	0,36 (0,22-0,57)	0,3
BD (mg/dL) Mediana (IC95%)	0,19 (0,13-0,39)	0,19 (0,12-0,42)	0,19 (0,13-0,31)	0,2

Dados apresentados em formato de mediana e IC95%, analisados pelo teste de Mann-Whitney. $p < 0,05$. Legenda: PCR. Proteína C Reativa. AST. Aspartato Aminotransferase. ALT. Alanina Aminotransferase. BT. Bilirrubina Total. BD. Bilirrubina Direta.

O vírus SARS-CoV-2 é responsável pelo desequilíbrio no sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) podendo levar a disfunção glomerular, inflamação,

vasoconstrição e fibrose; e a elevação de citocinas liberadas, devido à infecção, também colabora para o desenvolvimento da lesão renal aguda – LRA (GABARRE *et al.*, 2020). O mecanismo de infecção na fisiopatologia do SARS-CoV-2 demonstra um tropismo do vírus pelo receptor ECA-2. Dessa Forma, o SARS-CoV-2 liga-se aos receptores ECA-2 e TMPRSS2, presentes tanto no túbulo proximal quanto nos podócitos, promovendo uma disfunção podocitária, desencadeando, por exemplo, lesão no túbulo proximal agudo que pode evoluir para uma necrose tubular (GABARRE *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o comprometimento renal tem-se demonstrado frequente em pacientes com COVID-19, sobretudo no que diz respeito à perda da função renal e desenvolvimento de lesão renal aguda, sendo classificada como uma complicação comum, que afeta 17% a 37% dos pacientes hospitalizados e 25% a 89% daqueles que necessitam de internação em UTI por apresentarem um quadro clínico crítico (AUKLAND *et al.*, 2022; ESPOSITO *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de LRA, na COVID-19, está diretamente relacionado com o aumento nos valores basais de creatinina e ureia, bem como de cistatina C, podendo estes biomarcadores serem indicadores potenciais para o manejo clínico na COVID-19 e, dessa forma, indicar a necessidade de acompanhamento e uma possível admissão em UTI (CHENG *et al.*, 2020; XIANG *et al.*, 2020). Além disso, a creatinina foi considerada por alguns estudos um marcador de gravidade da COVID-19, uma vez que observaram, em pacientes graves, que seu nível alterado pode estar associado a uma piora clínica dos pacientes e a um maior risco de óbito em comparação a pacientes não graves (BRIENZA *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2021; CORRIERO *et al.*, 2022; MALIK *et al.*, 2021). Dados esses que se mostram compatíveis com os achados no presente estudo, onde o grupo grave apresentou maiores valores de ureia e creatinina (estatisticamente significativos) indicado lesão renal.

Assim como a LRA, a insuficiência renal aguda (IRA) também pode ser desenvolvida em pacientes graves infectados pelo novo coronavírus. Um estudo desenvolvido em um hospital de Wuhan, no período de janeiro a abril de 2020, obteve uma taxa de incidência de lesão renal aguda de 28,8% dos pacientes avaliados criticamente graves, no qual a presença de IRA foi significativamente maior, em termos de proporção, em pacientes com esse quadro clínico quando

comparado com pacientes que estavam com COVID-19, mas sem desenvolver insuficiência renal aguda (XU *et al.*, 2022b).

Por sua vez, ao se avaliar os biomarcadores hepáticos AST e ALT observou-se que não houve diferença significativa ($p > 0,05$) quando comparados os grupos COVID-19 Moderada (AST 36; IC95% 26-66; ALT 40; IC95% 24-65) e COVID-19 Grave (AST 37; IC95% 24-65; ALT 38; IC95% 17-77- $p < 0,05$). Da mesma forma, a Bilirrubina Total e Bilirrubina Direta não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$) quando comparados os grupos COVID-19 Moderado (BT 0,35; IC95% 0,22-0,58; BD 0,19; IC95% 0,12-0,42) e COVID-19 Grave (BT 0,35; IC95% 0,12-0,42; BD 0,13; IC95% 0,13-0,31). Dados apresentados na Tabela 02.

Um estudo realizado por Zeng e cols. (2021) também não verificou diferença estatística em relação aos biomarcadores AST e ALT ($p > 0,05$), contudo BT obtiveram um aumento significativo entre os dias 1 a 5 de disseminação viral. Wang e cols. (2020b) observaram que os valores de ALT permaneceram normais durante todo o curso da doença, diferente de AST que apresentou elevação isolada entre casos graves e leves ($p < 0,001$).

Liao e cols. (2020) observaram que o pico de anormalidade das enzimas hepáticas séricas foi entre os dias 3 a 6 de progressão da doença após a admissão hospitalar; com recuperação da atividade hepática após 15-18 dias após a admissão, contudo, alguns pacientes podem apresentar valores alterados desses biomarcadores por até um mês após a alta hospitalar. Dados esses que podem explicar o comportamento dos biomarcadores hepáticos dos grupos deste estudo, uma vez que, a coleta dos dados foi realizada entre o primeiro e o terceiro dia de internação hospitalar.

A lesão hepática observada em pacientes com COVID-19, bem como anormalidade nas suas enzimas, pode estar relacionada a dano direto viral, a resposta a hiperinflamação causada pela liberação de citocinas, pela hipóxia e/ou lesão induzida por medicamentos. (ZENG *et al.*, 2021). Estudos realizados por Kumar-M e cols. (2020) e Mcgrowder e cols. (2021) notaram que a lesão hepática nesses pacientes estava também associada ao uso de medicamentos, como antibióticos, antivirais (oseltamivir, remdesvir) hidroxicloroquina, anti-inflamatórios e esteroides, que podem ser hepatotóxicos de acordo com a dose utilizada.

No que diz respeito aos dados hematológicos, observou-se que a hemoglobina apresentou maior valor de mediana no grupo COVID-19 Grave (10,2; IC95% 8,9-11,5 versus 9,6; IC95% 8,7-11,8- $p>0,05$), o mesmo ocorreu para o valor de hematócrito (32,1; IC95% 27,7-36,3 versus 30,5; IC95% 27,8-36,8- $p>0,05$), ambos sem significância estatística. O índice RDW apresentou maior mediana no grupo COVID-19 Moderada (15,4; IC95% 14,4-16,3 versus 14,6; IC95% 13,6-16,3- $p<0,05$), com significância estatística. Dados apresentados na tabela 03.

A contagem de plaquetas apresentou maior valor de mediana no grupo COVID-19 Grave (310000; IC95% 236000-405000 versus 261000; IC95% 206000-389000- $p>0,05$) sem significância estatística, assim como o índice PDW (57,1; IC95% 51,7-62,4 versus 55,4; IC95% 51,7-62,4- $p>0,05$), ambos sem significância estatística. Por fim, a RPL apresentou maior valor no grupo COVID-19 Grave (245,7; IC95% 166,8-375,9 versus 232,58; IC95% 141-441,8- $p>0,05$), porém também sem significância estatística. Dados apresentados na tabela 03.

Verificou-se ainda que o número de leucócitos apresentou maior valor de mediana no grupo COVID-19 Grave (10525; IC95% 7937-15055 versus 9370; IC95% 7010-12230- $p<0,05$), com significância estatística entre os grupos. A contagem de neutrófilos foi maior no grupo com COVID-19 Moderada (7678; IC95% 4594-10513 versus 6899; IC95% 5055-9350- $p>0,05$) e a contagem de linfócitos apresentou maior valor no grupo com COVID-19 Grave (1233; IC95% 732-2003 versus 1101; IC95% 685-2050- $p>0,05$) - Tabela 03.

O marcador inflamatório relação neutrófilo linfócito (RNL) apresentou maior valor de mediana no grupo COVID-19 Moderada (6,79; IC95% 2,6-13,2 versus 5,82; IC95% 3,38-11,19- $p>0,05$) sem significância estatística. Por sua vez, a Proteína C Reativa (PCR) demonstrou maior valor no grupo COVID-16 Grave (8,2; IC95% 4,4-13,9 versus 4,06; IC95% 1,46-8,1- $p<0,05$), com significância estatística na comparação entre os grupos. Dados apresentados na Tabela 03.

Tabela 03. Dados hematológicos de pacientes positivos para SARS-CoV-2, hospitalizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, 2020-2021.

Variáveis	Total	COVID-19 Moderada	COVID-19 Grave	p-valor
Hemoglobina	9,85	9,6	10,2	0,2
Mediana (IC95%)	(8,80-11,52)	(8,7-11,8)	(8,9-11,5)	
Hematócrito	31,35	30,5	32,1	0,2
Mediana (IC95%)	(27,77-36,37)	(27,8-36,8)	(27,7-36,3)	
RDW	15,15	15,4	14,6	0,04
Mediana (IC95%)	(13,8-16,3)	(14,4-16,30)	(13,6-16,30)	
Plaquetas	286500	261000	310000	0,06
Mediana (IC95%)	(213000-401250)	(206000-389000)	(236000-405000)	
PDW	55,80	55,4	57,1	0,1
Mediana (IC95%)	(50,9-62,2)	(50,5-60,6)	(51,7-62,4)	
RPL	243,24	232,58	245,7	0,3
Mediana (IC95%)	(148-396)	(141,0-441,8)	(166,8-375,9)	
Leucócitos	9830	9370	10525	0,02
Mediana (IC95%)	(7380-13025)	(7010-12230)	(7937-15055)	
Neutrófilos	7204	7678	6899	0,2
Mediana (IC95%)	(4701-10033)	(4594-10513)	(5055-9350)	
Linfócitos	1116,4	1101	1233	0,2
Mediana (IC95%)	(720,6-2012,8)	(685-2050)	(732-2003)	
RNL	6,13	6,79	5,82	0,3
Mediana (IC95%)	(3,33-12,86)	(2,6-13,2)	(3,38-11,19)	
PCR (mg/dL)	5,31	4,06	8,2	0,000
Mediana (IC95%)	(3,2-11,2)	(1,46-8,1)	(4,4-13,9)	

Dados apresentados em formato de mediana e IC95%, analisados pelo teste de Mann-Whitney. $p < 0,05$. Legenda: RDW. Red Cell Distribution Width. PDW. Platelet Distribution Width. RPL. Relação Plaqueta-Linfócito. RNL. Relação Neutrófilo-Linfócito. PCR. Proteína C Reativa.

Apesar de, no presente estudo, o valor de mediana do RDW no grupo Grave encontra-se inferior ao grupo Moderado, segundo dados de literatura pacientes graves tendem a apresentar um valor de RDW elevado (superior a 14,5%), principalmente naqueles que estão críticos, sendo associado à taxa de mortalidade (SONI; GOPALAKRISHNAN, 2021). O mecanismo específico pelo qual o COVID-19 realiza essas alterações morfológicas nas hemácias ainda é pouco esclarecido, contudo Hourichi e cols. (2021) a elevação do RDW ocorreu devido à presença de reticulócitos imaturos circulantes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, sugerindo que o vírus pode estimular a liberação de reticulócitos para a circulação sanguínea, a partir da medula óssea.

Isso é fundamentado em estudo que compara a elevação do valor desse biomarcador hematológico em pacientes hospitalizados, indicando um aumento na destruição de eritrócitos ocasionada pela infecção, levando a uma desregulação hematopoiética (LEE *et al.*, 2021). Dessa forma, supõe-se que a tempestade de citocinas (cascata de ativação da produção de citocinas autoamplificadas devido à resposta imune desregulada do hospedeiro a diferentes gatilhos) está relacionada com alteração na resposta da medula óssea à eritropoietina, ocasionando variação na estrutura das hemácias no que diz respeito ao seu tamanho, bem como aumentando a sua fragilidade (PAULA *et al.*, 2021).

Além disso, Ramachandran e cols. (2020) observaram que, como a patogênese da COVID-19 envolve tanto a infecção viral, quanto o processo inflamatório, o valor de RDW medido na admissão hospitalar de pacientes pode ser considerado um biomarcador importante para investigar maior risco de desfecho desfavorável. Alterações nesse biomarcador associado à elevação de outros biomarcadores inflamatórios, estresse oxidativo somado ao metabolismo de ferro prejudicado, leva a promoção de apoptose de eritrócitos e alteração de sua morfologia.

A leucocitose esta correlacionada à resposta imunológica frente à infecção, seja ela bacteriana ou viral – no caso, ao SARS-CoV-2 (FLEURY, 2020; OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020). Recentemente, estudos crescentes indicam que a “tempestade de citocinas”, pode contribuir para a mortalidade do COVID-19. Com o aumento da resposta inflamatória, somado a excessiva liberação de citocinas pró-

inflamatórias e elevação no número de leucócitos recrutados para o tecido, ocorre a lesão das células pulmonares – principalmente pneumócitos, tendo como consequência um comprometimento da microcirculação pulmonar, hipóxia e desenvolvimento da SDRA (WANG *et al.*, 2020a).

A RNL é um biomarcador inflamatório facilmente calculável a partir do hemograma. Gurol e cols. (2015) avaliaram a correlação entre RNL, proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina com o estado de bacteremia, sepse ou choque séptico. Hwang e cols. (2017) descreveram a relação entre este índice e a taxa de mortalidade por sepse em 28 dias, sugerindo-o como um fator de risco independente para o desfecho.

Sabe-se ainda que a relação neutrófilo/linfócito pode ser útil como preditor de gravidade e desfecho de diversas doenças, incluindo câncer e que quanto maior a RNL, maior o valor de citocinas inflamatórias (IL-2, IL-6 e IL-10) e, consequentemente, maior será a gravidade com pior prognóstico (ZHANG, *et al.*, 2020). E apesar dos dados aqui apresentados não observarem diferença estatística entre os grupos, no que diz respeito à RNL, o aumento exacerbado e prolongado do número de neutrófilos pode prejudicar o organismo do paciente, tendo em vista que ocorre a liberação moléculas tóxicas, como radicais superóxidos, que contribuem para o estresse oxidativo e consequentemente o estabelecimento do quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (BASBUS *et al.*, 2020).

Alguns trabalhos, ao estudarem a RNL como biomarcador de prognóstico da gravidade da COVID-19, afirmaram que esse biomarcador pode ser utilizado em um prognóstico precoce, em conjunto com outros marcadores, dado seu baixo custo e acessibilidade (BASBUS *et al.*, 2020, LIU *et al.*, 2020; CHOWDHURY *et al.*, 2021).

A Proteína C reativa (PCR) é um biomarcador inflamatório, produzido pelo tecido hepático em resposta à ação endócrina da citocina IL6, podendo participar também as citocinas TNF α e a IL1 β , que tem demonstrado resultados importantes para a compreensão das fases ou evoluções do quadro clínico de pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2. Essa proteína tem sido associada a manifestações clínicas graves da doença (ALI, 2020; MELO *et al.*, 2021; SMILOWITZ *et al.*, 2021).

Liu e cols. (2020) analisaram que a PCR tendeu a aumentar em pacientes admitidos em hospital, em especial a pacientes classificados como graves para COVID-19, indicando uma íntima associação entre a resposta inflamatória e a

gravidade da doença. A PCR também se mostrou associada a maior taxa de mortalidade por SARS-CoV-2, sendo observado que pacientes infectados por esse vírus e que foram a óbito apresentaram valores de PCR aproximadamente 10 vezes superior àqueles que se recuperaram da doença (ALI, 2020; SMILOWITZ *et al.*, 2021). Desse modo, a PCR pode ser um biomarcador com alto valor diagnóstico para avaliar a clínica e prever a gravidade da COVID-19.

Rodrigues e cols. (2021) demonstraram que o inflamassoma NLRP3 é ativado em resposta à infecção por SARS-CoV-2 e está ativo em pacientes com COVID-19. Além disso, produtos derivados do inflamassoma, como Casp1p20 e IL-18, correlacionaram-se com os biomarcadores de gravidade de COVID-19, incluindo PCR, IL-6 e lactato desidrogenase (LDH). Assim, embora os mecanismos moleculares que conduzem à gravidade da doença permaneçam obscuros, a associação clínica de mediadores inflamatórios (PCR, IL6 e LDH) com casos graves sugere que a inflamação excessiva é central para um pior desfecho clínico.

Este estudo apresentou algumas limitações, a citar a ausência de resultados dos biomarcadores laboratoriais aqui avaliados, fazendo com que o número de pacientes da amostra diminuísse. Da mesma forma, dados clínicos importantes não foram coletados durante a admissão dos pacientes, como o histórico de comorbidades preexistentes e uso contínuo de medicamentos. Porém, é um estudo importante no que diz respeito ao melhor entendimento dos biomarcadores laboratoriais no curso da COVID-19 e pode ser utilizado como uma ferramenta de auxílio para o delineamento de novos estudo, bem como o acompanhamento clínico de pacientes hospitalizados pela COVID-19.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores renais, a leucocitose, o RDW e a proteína C reativa apresentaram potencialidade como biomarcadores da gravidade na COVID-19, uma vez que se mostraram alteradas no grupo grave. Porém mais estudos nesse sentido devem ser realizados com intuito de averiguar o poder preditivo desses biomarcadores e quiça desenvolver um algoritmo que possa colaborar para um melhor manejo clínico de pacientes que buscam as unidades de saúde, principalmente hospitais quando apresentam um quadro clínico que necessita de internação.

Alguns biomarcadores laboratoriais tem sido de grande importância para a avaliação de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, visando compreender melhor o mecanismo fisiopatológico da COVID-19, bem como elucidar dúvidas quanto à infecção por SARS-CoV-2 de forma sistêmica. No presente estudo, buscou-se estudar esses biomarcadores no que diz respeito a possibilidade de prognóstico de gravidade da doença nos pacientes hospitalizados no HUUFMA. Com a compreensão a respeito das alterações dos biomarcadores laboratoriais, é possível fazer um acompanhamento clínico e laboratorial mais assertivo, buscando diminuir a possibilidade de desfechos desfavoráveis, como o óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. **Journal of Medical Virology**. John Wiley and Sons Inc, 2020.

ASGHAR, MS. *et al.* Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. **Cureus**, 2020a. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/37086-poor-prognostic-biochemical-markers-predicting-fatalities-caused-by-covid-19-a-retrospective-observational-study-from-a-developing-country>. Acesso em: 18 fev. 2022.

ASGHAR, MS *et al.* Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 10, n. 6, p. 514–520, 2020b.

AUKLAND, E. A. *et al.* Acute kidney injury in patients with COVID-19 in the intensive care unit: evaluation of risk factors and mortality in a national cohort. **BMJ Open**, v. 12, n. 6, p. e059046, 2022.

BASBUS, L. *et al.* Índice neutrófilo-linfócito como factor pronóstico de covid-19. **MEDICINA (B. Aires)**, v. 80, n. 3, p. 31–36, 2020.

BEAUVIEUX, MC. *et al.* [SFBC working group “Biochemical markers of COVID-19”]. **Annales de Biologie Clinique**, v. 78, n. 3, p.269–277, 2020.

BRIENZA, N. *et al.* Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. **Blood Purification**, v. 50, n. 1, p. 35–41, 1 jan. 2021.

CHEN, S. *et al.* Comparing the Value of Cystatin C and Serum Creatinine for Evaluating the Renal Function and Predicting the Prognosis of COVID-19 Patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

CHENG, Y. *et al.* Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients Equal contributors. **medRxiv**, 2020.

CHOWDHURY, Abu Taiub Mohammed Mohiuddin *et al.* Analysis of the primary presenting symptoms and hematological findings of COVID-19 patients in Bangladesh. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 02, p. 214-223, 2021.

CORRIERO, A. *et al.* COVID-19 Variants in Critically Ill Patients: A Comparison of the Delta and Omicron Variant Profiles. **Infectious Disease Reports**, v. 14, n. 3, p. 492–500 2022.

DA SILVA, CC. *et al.* Covid-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6542, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6542>. Acesso em 18 fev. 2022.

DE ALMEIDA, JO. *et al.* COVID-19: Fisiopatologia e Alvos para Intervenção Terapêutica. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, 2020. Disponível em: <http://rvq.sbq.org.br>. Acesso em 22 fev. 2022.

ESPOSITO, P. *et al.* Changes of Acute Kidney Injury Epidemiology during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Cohort Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 12, p. 3349, 2022.

FRATER, JL. *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 42, p. 11-18, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13229>. Acesso em 01 mar. 2022.

FRÓES, R. **Governo confirma o primeiro caso do novo coronavírus no Maranhão.** Disponível em: <https://g1.globo.com/ma/maranhao/noticia/2020/03/20/governo-confirma-o-primeiro-caso-do-novo-coronavirus-no-maranhao.ghtml>. Acesso em: 26 mar. 2022.

GABARRE, P. *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive Care Medicine**. Springer, 2020.

GEMCIOGLU, E. *et al.* Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. **Future Virology**, v. 16, n. 5, p. 353–367, 2021.

GUAN W, NI Z, HU Y, LIANG W, OU C, HE J, *et al.* Clinical characteristics of corona

virus disease 2019 in China. **N Engl J Med.** 2020; 1-13. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

GUPTA A; MADHAVAN, M. V; SEHGAL, K. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nat Med**, v. 26, p. 1017-1032. 2020. Doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.

Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cut-off values for neutrophil-lymphocyte ratio in bacteremia or sepsis? **J Microbiol Biotechnol.** v. 25, n. 4, p. 521-525. 2015

HANIF, W. *et al.* Biochemical markers in COVID-19 in Multan. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 30, n. 10, p. 1026–1029, 2020.

Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. **Am J Emerg Med**, v. 35, n. 2, p. 234-239. 2017.

HORIUCHI, Y. *et al.* Peripheral granular lymphocytopenia and dysmorphic leukocytosis as simple prognostic markers in COVID-19. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 6, p. 1309–1318, 2021.

INSTITUTO BUTANTAN. **Covid-19 já matou mais de 1.400 crianças de zero a 11 anos no Brasil e deixou outras milhares com sequelas.** Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/covid-19-ja-matou-mais-de-1.400-criancas-de-zero-a-11-anos-no-brasil-e-deixou-outras-milhares-com-sequelas>. Acesso em: 27 abr. 2022.

KORDZADEH-KERMANI, E.; KHALILI, H.; KARIMZADEH, I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) **Future Microbiology - Future Medicine Ltd.** v. 15, n. 13, p. 1287 - 1305, 2020.

KUMAR-M, P. *et al.* Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Hepatology International**, v. 14, n. 5, p. 711–722, 2020.

LEE, J. J. *et al.* Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 4, p. 2513–2522, 2021.

LETELIER, P. *et al.* Role of biochemical markers in the monitoring of covid-19 patients. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 40, n. 2, p. 115-128, 2021.

LIAO, F. L. et al. Evaluation of serum hepatic enzyme activities in different COVID-19 phenotypes. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 4, p. 2365–2373, 2021.

LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, 2020.

MALIK, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**. BMJ Publishing Group, 2021.

MARTINS-FILHO, PR, TAVARES, CSS, SANTOS, VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory. **European Journal of Internal Medicine**, v. 76, p. 97-99, 2020. Disponível em: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(20\)30165-5/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(20)30165-5/fulltext). Acesso em: 08 mar. 2022.

MCGROWDER, D. A. et al. Abnormal Liver Biochemistry Tests and Acute Liver Injury in COVID-19 Patients: Current Evidence and Potential Pathogenesis. **Diseases**, v. 9, n. 3, p. 50, 1 jul. 2021.

MELO, A. K. G. et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 16, n. 6. 2021.

MENEZES, ME, LIMA, LM, MARTINELLO, F. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença**. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20confirmou,para%20It%C3%A1lia%2C%20regi%C3%A3o%20da%20Lombardia..> Acesso em: 26 mar. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 26 mar. 2022.

NÚÑEZ, I. *et al.* Common hematological values predict unfavorable outcomes in

hospitalized COVID-19 patients. **Clinical Immunology**, v. 225, p. 1-6, 2021.

Disponível

em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162100019X?via%3Dihub>.

Acesso em: 10 mar. 2022.

OLIVEIRA, MAURÍCIO. **Impactos do coronavírus na economia mundial e brasileira**. Disponível em: <https://www.asaprev-ba.com.br/impactos-do-coronavirus-na-economia-mundial-e-brasileira/>. Acesso em: 27 abr. 2022.

PAULA, H. I. DE et al. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA COVID-19. **Brasília Médica**, v. 58, p. 1-6, 2021.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgrad Med J**, 2020. Doi:10.1136/postgradmedj - 2020-138577

RAMACHANDRAN, P. et al. Red blood cell distribution width (RDW) in Hospitalized COVID-19 Patients. **medrxiv**, 2020. Doi: 10.1101/2020.06.29.20143081

RODRIGUES, T. S. et al. Inflammasomes are activated in response to SARS-cov-2 infection and are associated with COVID-19 severity in patients. **Journal of Experimental Medicine**, v. 218, n. 3, 2020.

SARHAN, AR. *et al.* A Biochemical Analysis of Patients with COVID-19 Infection. **Biochemistry Research International**, v. 2021, p. 1-8 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bri/2021/1383830>. Acesso em: 10 mar. 2022

SATIŞ, H. *et al.* Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 1-5, 2021

Disponível

em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466620303185?via%3Dihub>.

Acesso em 10 mar. 2022.

SMILOWITZ, N. R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European Heart Journal**. Oxford University Press, 2021.

SONI, M.; GOPALAKRISHNAN, R. Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19—An analysis of 622 cases. **International Journal of Laboratory Hematology**. John Wiley and Sons Inc, 2021.

WANG, J. et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. **Journal of Leukocyte Biology**. John Wiley and Sons Inc. 2020a.

WANG, Q. et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: A retrospective analysis of 105 patients. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, 2020b.

WU C, CHEN X, CAI Y, XIA J, ZHOU X, XU S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**. 2020 Mar.

XIANG, J. et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034447v1>. Acesso em 10 mar. 2022.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Rev. Lancet Respir. Med**, vol.8, p. 420–422. 2020a. Doi: 10.1016 / S2213-2600 (20) 30076-X.

XU, Z. et al. Clinical Features and Outcomes of COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease. **Aging and disease**, v. 13, n. 3, p. 884, 2022b.

Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. **Front Mol Biosci**. v. 3, n. 7, p. 157, 2020. doi: 10.3389/fmolb. 2020. 00157. eCollection 2020.

ZENG, Q. L. et al. Dynamic changes in liver function parameters in patients with coronavirus disease 2019: a multicentre, retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 2021.