



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA

CURSO DE FARMÁCIA

JOÃO PAULO CARVALHO DE LIMA

**ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS LABORATORIAIS EM  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

JOÃO PESSOA

2022

JOÃO PAULO CARVALHO DE LIMA

**ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS LABORATORIAIS EM  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado à Faculdade de Enfermagem  
Nova Esperança como exigência para  
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Análises Clínicas e  
Toxicológicas  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Deysianne Oliveira  
Bandrão

JOÃO PESSOA

2022

L698a

Lima, João Paulo Carvalho de  
Alterações dos parâmetros bioquímicos laboratoriais em  
pacientes diagnosticados com covid-19 / João Paulo Carvalho de  
Lima. – João Pessoa, 2022.  
45f.; il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Deysiane Oliveira Brandão.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Biomarcadores. 2. Coronavírus. 3. Exames Laboratoriais. I.  
Título.

CDU: 616-07:616.98

JOÃO PAULO CARVALHO DE LIMA

**ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS LABORATORIAIS EM  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluno João Paulo Carvalho de Lima, do curso de bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito \_\_\_\_\_ conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr<sup>a</sup>. Deysianne Oliveira Brandão - Orientadora: Faculdades de Enfermagem Nova  
Esperança (FACENE).

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fernando José de Lima Ramos Júnior - Examinador: Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vivianne Marcelino de Medeiros - Examinadora: Faculdades de Enfermagem  
Nova Esperança (FACENE).

Aprovado em \_ de \_ de \_\_\_\_.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, por toda força e coragem que me foi dada durante todos esses anos de aprendizado. Foram dias, semanas, meses e muitas horas dedicadas a um objetivo. Sou grato a todos que estiveram ao meu lado durante toda caminhada e que de alguma forma participaram deste momento único em minha vida.

A minha família e aos meus pais, Ilca Andrade de Lima e Paulo Roberto Carvalho de Lima, minha eterna gratidão por sempre acreditarem no meu potencial e por me proporcionarem todo o suporte necessário durante a minha jornada.

A todos os professores, alunos e amigos dos projetos de pesquisa e do curso de Farmácia em que fiz parte, através dos seus ensinamentos, amizade e companheirismo permitiram com que eu pudesse hoje estar concluindo este estudo.

A todos que participaram impreterivelmente dessa pesquisa, minha eterna gratidão pela colaboração e disposição no processo de obtenção dos dados.

Este trabalho de conclusão de curso é dedicado a todos os profissionais da área da saúde que atuaram no enfrentamento e combate à pandemia da COVID-19, sobretudo, aos que adoeceram e àqueles que perderam as suas vidas enquanto lutavam de forma heroica para salvar outras vidas.

## RESUMO

Os coronavírus são vírus de RNA causadores de infecções respiratórias. Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia de origem atípica foram expostos em Wuhan, na China, sendo identificado um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Com a propagação do vírus em todo o mundo, em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou estado de pandemia em decorrência da propagação do vírus. Diante desse cenário, pesquisadores do mundo todo se voltaram para combater esse novo inimigo, e o laboratório clínico se mostrou uma ferramenta necessária para o desfecho atual. Posto isto, o presente estudo objetivou avaliar as principais alterações bioquímicas laboratoriais em pacientes acometidos pela COVID-19. Trata-se de uma pesquisa de caráter descritivo, retrospectivo, documental, exploratório, com consulta em bancos de dados sem possibilidade de identificação individual. Possui como locus de estudo um laboratório de análises clínicas particular, localizado no município de Campina Grande. Para a pesquisa, foi utilizado o sistema de dados do próprio laboratório (Shift lis), sem possibilidade de identificação individual, onde foram extraídas informações referentes aos parâmetros bioquímicos laboratoriais no período de junho de 2020 a junho de 2021. Dito isto, foram incluídos os exames positivos para COVID-19 e os que apresentaram, associados ao diagnóstico, a avaliação de marcadores bioquímicos. Os dados provenientes do Shift lis foram tabulados e analisados por meio do programa estatístico Microsoft Office Excel 2019. O teste de Fisher foi utilizado para análise estatística, considerando um valor de  $p$  inferior a 0,05 ou  $p=95\%$  como estatisticamente significativo. Diante dos dados, observou-se que marcadores bioquímicos como, D-dímero, troponina, creatinina, ureia, ALT, AST, ferritina, proteína C reativa, bilirrubina total e albumina apresentaram significância estatística, e estão bem aparentes em pacientes diagnosticados com o SARS-CoV-2. No entanto, não houve diferenças estatísticas expressivas nos biomarcadores, sódio, potássio, cloro e mioglobina durante o presente estudo. Em conclusão, mais pesquisas com um maior índice de indivíduos são necessárias para determinar se existe prolongamento desses marcadores após recuperação da doença, e correlação entre perduration e possíveis consequências patológicas em decorrência das sequelas ocasionadas pelo vírus.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; Coronavírus; Exames laboratoriais.

## **ABSTRACT**

Coronaviruses are RNA viruses that cause respiratory infections. In December 2019, several cases of pneumonia of atypical origin were exposed in Wuhan, China, and a new coronavirus, called SARS-CoV-2, causing COVID-19, was identified. With the spread of the virus worldwide, in March 2020 the World Health Organization declared a state of pandemic due to the spread of the virus. Faced with this scenario, researchers from all over the world have turned to combat this new enemy, and the clinical laboratory has proven to be a necessary tool for the current outcome. Therefore, the present study aimed to evaluate the main biochemical laboratory alterations in patients affected by COVID-19. This is a descriptive, retrospective, documental, exploratory research, with consultation in databases without the possibility of individual identification. The locus of the study was a private clinical analysis laboratory located in Campina Grande. For the research, the laboratory's own data system (Shift lis) was used, without the possibility of individual identification, where information was extracted regarding the laboratory biochemical parameters in the period from June 2020 to June 2021. That said, positive tests for COVID-19 and those that presented, associated with the diagnosis, the evaluation of biochemical markers were included. Data from the Shift lis were tabulated and analyzed using the statistical program Microsoft Office Excel 2019. Fisher's test was used for statistical analysis, considering a p value less than 0.05 or  $p=95\%$  as statistically significant. Given the data, it was observed that biochemical markers such as, D-dimer, troponin, creatinine, urea, ALT, AST, ferritin, C-reactive protein, total bilirubin and albumin showed statistical significance, and are well apparent in patients diagnosed with SARS-CoV-2. However, there were no statistically significant differences in the biomarkers, sodium, potassium, chloride and myoglobin during the present study. In conclusion, further research with a larger sample size is needed to determine if there is prolongation of these markers after recovery from the disease, and correlation between perduration and possible pathological consequences due to the sequelae caused by the virus.

**Keywords:** Biomarkers; COVID-19; Laboratory tests.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Estrutura do vírus.....	15
<b>FIGURA 2.</b> Fisiopatologia da COVID-19.....	20
<b>FIGURA 3.</b> Percentagem de alteração dos marcadores hepáticos observados .....	32
<b>FIGURA 4.</b> Percentagem de alteração dos eletrólitos e marcadores renais observados .....	33
<b>FIGURA 5.</b> Percentagem de alteração dos marcadores cardíacos observados .....	35
<b>FIGURA 6.</b> Percentagem de alteração dos marcadores da inflamação observados .....	37



## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Achados laboratoriais referentes aos marcadores hepáticos observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	31
<b>TABELA 2.</b> Achados laboratoriais referentes aos marcadores renais observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	33
<b>TABELA 3.</b> Achados laboratoriais referentes aos marcadores cardíacos e de coagulação observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19. ....	35
<b>TABELA 4.</b> Achados laboratoriais referentes aos marcadores da inflamação observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNA / Ácido Ribonucleico  
SRAG / Síndrome Respiratória Aguda Grave  
MERS / Síndrome Respiratória do Oriente Médio  
CDC / Centro de Controle de Prevenção de Doenças  
EUA / Estados Unidos da América  
OMS / Organização Mundial da Saúde  
PCR / Reação Cadeia da Polimerase  
ALT / Alanina Aminotransferase  
RCP / Proteína C Reativa  
AST / Aspartato Aminotransferase  
LDH / Lactato Desidrogenase  
IL-6 / Interleucina 6  
ECA-2 / Enzima Conversora de Angiotensina 2  
pH / Potencial Hidrogeniônico  
TMPRSS2 / Serina Transmembrana do Tipo II  
AT2 / Angiotensina 2  
ECA-1 / Enzima Conversora de Angiotensina 1  
Ecs / Células Epiteliais  
NS / Proteínas Não Estruturais  
PIpro / Protease Semelhante à Papaína  
3CIpro / Protease Semelhante à 3C  
RdRp / Complexo de RNA Polimerase Dependente de RNA  
ER / Retículo Endoplasmático  
N / Nucleocapsídeos  
IFN-1 / Interferon 1  
IL-10 / Interleucina 10  
UTI / Unidade de Terapia Intensiva  
CC / Cascata de Citocinas  
IL-1B / Interleucina 1B  
IL-1RA / Interleucina 1RA  
IL-7 / Interleucina 7  
IL-8 / Interleucina 8  
IL-9 / Interleucina 9  
FGF / Fator de Crescimento de Fibroblasto  
G-CSF / Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos  
IFNg / Interferon G  
IP10 / Proteína Induzível Por Interferon G  
MCP1 / Proteína Químioatraente de Monócitos  
MIP1A / Proteína Inflamatória do Macrófago  
TNF $\alpha$  / Fator de Necrose Tumoral  
NET / Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos  
CKMB / Creatinina Quinase Miocárdica  
Mb / Mioglobina  
TVP / Trombose Venosa Profunda  
DIC / Coagulação Intravascular Disseminada  
TEV / Tromboembolismo Venoso

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>13</b>
2.1	Objetivo Geral .....	13
2.2	Objetivos Específicos.....	13
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>14</b>
3.1	ORIGEM DO SARS-CoV-2 E IDENTIFICAÇÃO DO VÍRUS .....	14
3.1.1	Estrutura do vírus .....	15
3.1.2	Rota de transmissão .....	16
3.1.3	Tempo de incubação, portadores sintomáticos e assintomáticos .....	16
3.1.4	Idade e comorbidades associadas .....	17
3.1.5	Epidemiologia e taxas de mortalidade.....	17
3.2	CICLO DE VIDA CELULAR DO SARS-COV-2 E SUAS CONSEQUÊNCIAS	18
3.2.1	Fisiopatologia da COVID-19 .....	19
3.2.2	Resposta imunológica .....	21
3.2.3	Resposta inflamatória.....	22
3.2.4	Cascata de citocinas.....	22
3.2.5	Coagulopatia e trombose .....	23
3.3	MARCADORES BIOQUÍMICOS	24
3.3.1	Marcadores hepáticos .....	24
3.3.2	Marcadores renais .....	25
3.3.3	Marcadores cardíacos.....	26
3.3.4	Marcadores inflamatórios .....	26
3.3.5	Marcadores de coagulação.....	27
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>29</b>
4.1	Tipo da pesquisa .....	29
4.2	Local da pesquisa.....	29
4.3	Coleta de dados.....	29
4.4	Tratamento de dados.....	29
4.5	Considerações éticas.....	30
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, diversos casos de pneumonia de origem atípica foram expostos em Wuhan, na China. Considera-se que os primeiros casos de SARS-CoV-2 tenham sido associados a um mercado de frutos-do-mar em Wuhan, onde pessoas contaminadas costumavam consumir alimentos. Supõe-se que o mecanismo de infecção tenha passado de animal para humano. No entanto, o surgimento de outros casos foi decorrente de interações humanas, e essa transmissão ocorrendo antes do início dos sintomas da doença por indivíduos assintomáticos (XAVIER *et al.*, 2020; TEICH *et al.*, 2020).

O novo coronavírus, um vírus de RNA (ácido ribonucleico), é o causador de infecções respiratórias em uma variedade de animais, incluindo mamíferos e aves. Entre vários, alguns são reconhecidos como patógenos em humanos. Os coronavírus sazonais estão, em comum, associados a síndromes gripais, nos últimos anos, dois deles foram responsáveis por epidemias mais virulentas da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A epidemia que emergiu em Hong Kong, em 2003, tinha letalidade de aproximadamente 10%, sendo a síndrome respiratória do oriente médio (MERS), que emergiu na Arábia Saudita em 2012, apresentou letalidade de cerca de 30% (CARELLI *et al.*, 2020).

O CDC (centro de controle de prevenção de doenças) dos Estados Unidos da América (EUA) e Hong Kong, em março de 2003, isolaram o vírus de pacientes com a SRAG. Analisaram que o novo vírus era filogeneticamente diferente dos outros organismos do grupo causador de doenças em humanos. Em abril de 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a implementação de um sistema global de vigilância para impedir a disseminação internacional. Os testes utilizados para identificar esse novo agente causador da doença incluíam estudos de reação em cadeia da polimerase (PCR), cultura de células e microscopia eletrônica (XAVIER *et al.*, 2020).

Durante a fase inicial do surto por SARS-CoV-2, um conjunto de dados foi obtido de 1.099 pacientes diagnosticados com COVID-19 em laboratórios de 552 hospitais em 30 províncias da China no período de 29 de janeiro de 2020. Posto isso, foi identificado que o período de incubação do vírus pode variar de 1 a 14 dias, no entanto, com um período médio de 4 dias. Os sintomas mais comuns encontrados foram, febre (43% na admissão e 88,7% durante a hospitalização), tosse (67,8%), diarreia (3,8%), fadiga e mialgias (YESUDHAS; SRIVASTAVA; GROMIHA, 2021). Estes citados podem progredir para a SRAG, diarreia, dor de cabeça árdua, infecções secundárias, lesão renal aguda, falência de múltiplos órgãos e como

consequência a morte, provavelmente por influência da ativação excessiva do sistema imunológico, que leva a uma cascata de processos inflamatórios decorrentes da infecção pelo vírus (CARELLI *et al.*, 2020). A mortalidade é significativa em idosos, principalmente acima dos 80 anos. As taxas de mortalidade estão relacionadas com casos críticos e presença de comorbidades, como cardiopatias, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e neoplasias (XAVIER *et al.*, 2020).

O laboratório clínico fornece um manejo importante e essencial na COVID-19, para o diagnóstico, o acompanhamento e a evolução, bem como para o prognóstico de qualquer patologia ativa ou não. As alterações bioquímicas laboratoriais mais frequentes em pacientes diagnosticados com COVID-19 têm sido, altos níveis de proteína-C-reativa (RCP), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina total, creatina quinase, ureia, ferritina sérica, troponina cardíaca, e interleucina - 6 (IL-6), e diminuição mais significativa na contagem de albumina sérica. Já em pacientes internados com situação de saúde mais grave, observa-se também a alteração do D-dímero. Alguns estudos apontam que, altos níveis de D-dímero e LDH estão associados à forma grave da COVID-19, mas essas correlações não são uniformes. No entanto, apesar de um número considerável de publicações sobre a temática, ainda são poucas as evidências sobre possíveis diferenças nos exames laboratoriais básicos (CARELLI *et al.*, 2020; HENRY *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2020).

Tendo em vista, a importância dos exames laboratoriais no momento atual e sua utilização para fins de diagnóstico, prognóstico e monitoramento, este estudo tem como objetivo fornecer uma análise de dados na abordagem dos diferentes tipos de biomarcadores, mecanismos fisiológicos e patológicos envolvidos, associados a uma explanação sobre a utilização dos exames laboratoriais bioquímicos no contexto de diagnóstico e tratamento da COVID-19.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar as principais alterações bioquímicas nos pacientes acometidos com COVID- 19 e seu impacto na infecção e agravamento da doença.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Identificar as principais alterações bioquímicas relacionadas com as funções renais, hepáticas, cardiovasculares, inflamatórias e de coagulação;
- Descrever as avaliações dos parâmetros laboratoriais que serão observados;
- Avaliar o impacto das alterações em correlação com as infecções ocasionadas pelo SARS-COV-2.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 ORIGEM DO SARS-CoV-2 E IDENTIFICAÇÃO DO VÍRUS

A origem e a fonte do SARS-CoV-2 permanecem desconhecidas, os casos iniciais tem sido associados ao mercado Huanan de frutos-do-mar, localizado mais precisamente no sul da China, onde cobras, pássaros e outros tipos de animais são vendidos diariamente. Considerando que muitos dos primeiros pacientes trabalhavam ou visitavam o mercado, foi sugerido uma transmissão de humano para humano ou até mesmo de animal para humano (DOS SANTOS, 2020).

O primeiro caso COVID-19 foi relatado em dezembro de 2019 em Wuhan, uma cidade na província de Hubei, na China. As sequências genômicas do SARS-CoV-2 isolado de diversos pacientes, mostrou compartilhar uma identidade genômica superior a 99,9%, sugerindo uma semelhança com alguns hospedeiros já conhecidos pelos seres humanos. A árvore filogenética construída na pesquisa indicou que o SARS-CoV-2 era o mais próximo do Bat-CoV-RaTG13 (coronavírus do morcego), sendo isolado de espécies de morcegos que colonizaram uma província a quase 2.000 km de Wuhan, seguido pelo GD-Pangolin SARS-CoV (coronavírus do pangolin), conhecido como um animal mamífero e com possibilidades de ser infectado por cepas próximas ao novo coronavírus (KUMAR V., *et al.*, 2021).

A evidência de transmissão de humano para humano tornou-se fortemente apoiada em 22 de janeiro de 2020, após uma visita realizada pela OMS à cidade de Wuhan. Desde o primeiro surto reconhecido em fevereiro de 2020, a doença se espalhou rapidamente por todo o planeta. Os testes utilizados para identificar esse novo agente causador da doença incluíam estudos de PCR, cultura de células e microscopia eletrônica. Após a descrição desse vírus, ele foi denominado como o novo CoVs, ou seja, SARS-CoV-2, o causador da SRAG (DOS SANTOS, 2020; XAVIER *et al.*, 2020).

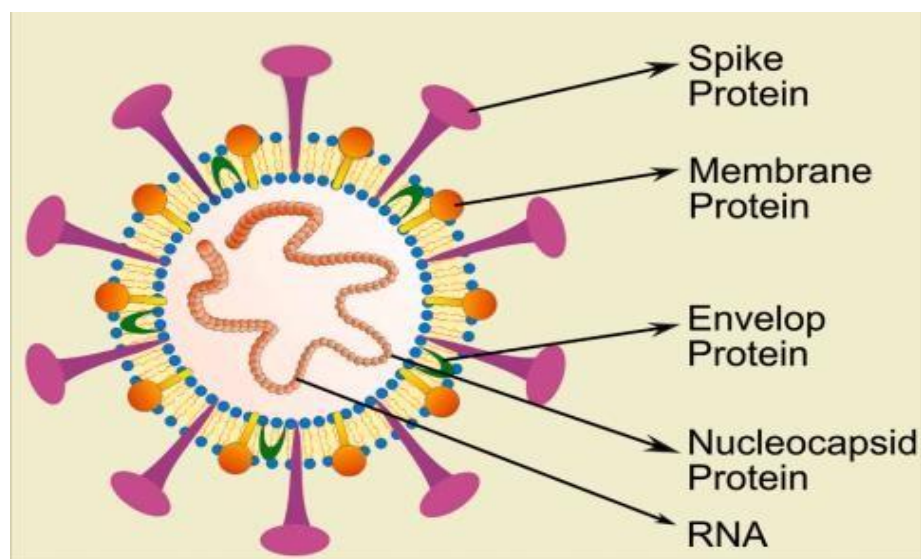
Suposições iniciais contra uma origem de laboratório permaneceram sem fundamento. Além disso, ainda não há evidência clara de transferência zoonótica de um morcego, pangolin ou uma espécie intermediária. Diante de um imenso impacto social e econômico desta pandemia, é de fundamental importância identificar a origem do vírus, no intuito de ajudar a prevenir futuras pandemias virais, e isso só é possível com uma análise imparcial de todos os dados disponíveis (SEGRETO *et al.*, 2021).

### 3.1.1 Estrutura do vírus

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero dos betacoronavírus, que também é incluído o SARS-CoV-1 e MERS-CoV (agentes causadores da [SRAG] em 2002 e do [MERS] em 2012, respectivamente) como membros (KUMAR, A., *et al.*, 2021).

Os coronavírus são peplômeros em forma de coroa, um vírus RNA de fita simples, que foi relatado na forma pleomórfica com tamanho de 80-160 nm. O vírus foi identificado com as seguintes estruturas, fita de RNA simples, proteína do nucleocapsídeo, proteína do envelope, proteína da membrana, glicoproteína de pico (S), entre outros. A glicoproteína de pico (S) é responsável pela característica do porque o vírus possui uma estrutura em forma de coroa na parte externa de sua superfície. A proteína S se divide em duas subunidades, a S1 e S2. A subunidade S1 ainda é classificada em três domínios, particularmente A, B e C. Geralmente, o domínio A da subunidade S1 presente no CoV- OC43 e CoV-HKU1, é a que se liga aos receptores do hospedeiro. No entanto, o MERS- CoV utiliza os domínios A e B para penetrar nas células, através da ligação ao receptor DPP4 (dipeptidil peptidase-4). Enquanto o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 entram na célula-alvo por meio da interação direta com o domínio B. Isso, por sua vez, ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2). Curiosamente, a estrutura da proteína S em ambos os vírus SARS-CoV e novos SARS-CoV-2 são semelhantes, possuindo diferenças mínimas (SAMUDRALA *et al.*, 2020).

**Figura 1.** Estrutura do vírus



Fonte: SAMUDRALA *et al.*, 2020



### 3.1.2 Rota de transmissão

Extensas análises estruturais revelaram interações ao nível atômico entre o vírus e o hospedeiro. A transmissão entre espécies e de humano para humano depende principalmente do aumento da ligação entre a proteína S e o receptor da ECA-2. A alta expressão da ECA-2 foi identificada em diversos órgãos como, pulmão, esôfago, íleo, cólon, rim (túbulo contorcido e proximal), miocárdio, bexiga (células uroteliais) e também recentemente na mucosa oral. Os receptores da ECA-2 fornecem a entrada do vírus nas células hospedeiras e tendo como consequência uma replicação viral acentuada, aumentando os níveis de contágio em diversos meios e objetos (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

A transmissibilidade viral entre vários indivíduos está relacionada com a carga viral no sistema respiratório em geral e pode ocorrer por meio de gotículas, espirros, tosse e saliva, aperto de mão ou objetos pessoais, como telefones celulares, talheres e documentos, com subsequente contato com as mucosas (XAVIER *et al.*, 2020). Tosse, espirro, inalação de gotículas, contato com a via oral ou mucosas nasais são os modos mais comuns de se permitir a transmissão do vírus. A eliminação viral também ocorre através de fezes e até mesmo da urina, resultando assim, em outras possíveis fontes de disseminação e contaminação (UMAKANTHAN *et al.*, 2020).

Variados estudos demonstram que a viabilidade viral difere em diferentes materiais, como metal e plástico. A viabilidade viral depende não apenas do tipo de material, mas também de fatores físico-químicos, como temperatura e pH (potencial hidrogeniônico). Desse modo, a desinfecção com hipoclorito de sódio a 0,1% ou álcool a 70% reduz consideravelmente o número de partículas virais infectantes nessas superfícies. Isso reforça a importância do autoisolamento e medidas de higiene, mesmo na ausência de manifestações clínicas (XAVIER *et al.*, 2020).

### 3.1.3 Tempo de incubação, portadores sintomáticos e assintomáticos

O período de incubação é o tempo aproximado da primeira exposição ao vírus até o início dos sinais e sintomas clínicos. As infecções assintomáticas não possuem incubação específica devido à ausência de sinais clínicos. No entanto, uma pesquisa recente descobriu que a carga viral detectada em populações assintomáticas era semelhante a de pacientes sintomáticos, indicando que infecções assintomáticas têm o potencial para transmissão, que pode ocorrer no início do curso da infecção (GAO *et al.*, 2021).

Após o contágio, o tempo de incubação pode variar de dois a 14 dias, e os primeiros sintomas destacados em comum são semelhantes a uma infecção viral, como fadiga, febre, tosse e mialgias em geral. O mesmos podem ser acompanhados de, secreções, dor de cabeça, e diarreia. As complicações da infecção pelo vírus podem ocasionar lesões renais ou cardíacas, infecções secundárias, choque e a até mesmo a SRAG, tendo como consequência final uma possível deficiência de múltiplos órgãos (SALIAN *et al.*, 2021).

#### 3.1.4 Idade e comorbidades associadas

É de extrema importância observar que o risco de infecção sintomática aumenta com a idade, deste modo, indivíduos mais jovens e crianças podem ser portadores assintomáticos. É essencial destacar que em idosos ou indivíduos com comorbidades, como obesidade, asma, diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a COVID-19 pode progredir de forma mais agressiva, com a SRAG, além de disfunção cardíaca, hepática e renal ocasionada pelo vírus (XAVIER *et al.*, 2020).

Determinados pacientes com sinais e sintomas de dispneia, taquipneia e febre, além de outras observações clínicas mais graves, exigem maior atenção da equipe médica. O processo de progressão dos primeiros sintomas do SARS-CoV-2 para sepse é lenta, e o envolvimento pulmonar é geralmente caracterizado por insuficiência cardíaca e danos aos rins, promovendo em uma boa parte desses pacientes críticos uma terapia renal adjuvante (YANG *et al.*, 2020).

#### 3.1.5 Epidemiologia e taxas de mortalidade

Durante a fase inicial do surto de SARS-CoV-2, um conjunto de dados foi obtido diante de bom conjunto de pacientes diagnosticados com COVID-19 confirmado em laboratório de hospitais em províncias da China. Apenas 2% dos pacientes tinha histórico de contato com animais, e mais de 3% já visitaram a cidade de Wuhan ou são residentes. Consequentemente, os padrões de surto ou a fonte de infecção não puderam ser previstos com base no estudo. No dia 10 de novembro de 2021, se tornando o dia que este estudo está sendo conduzido, existem mais de 251 milhões de casos de infecção confirmados e mais de 5 milhões de mortes notificadas em todo o mundo, incluindo quase todos os países. A taxa de infecção ou o número médio de pessoas infectadas por um indivíduo ( $R_0$ ) foi de 2,75 no caso do SARS-CoV em 2003. O valor  $R_0$  do vírus Ebola em 2014 estava na faixa de 1,51-2,53, e a influenza em 2009 foi de 1,46 a 1,48, e para o MERS, cerca de 1. O SARS-CoV-2 possui um valor de  $R_0$  estimado em

1,5– 3,5. A comparação dos valores de  $R_0$  com vários tipos diferentes de coronavírus mostra que a diferença é mínima. No entanto, as dificuldades decorrentes da infecção por SARS-CoV-2 são devidos aos seguintes problemas: (1) propriedades básicas da infecção viral e os períodos de infecção são incertos, (2) a maioria dos indivíduos infectados não apresentam sintomas, mas são capazes de espalhar a infecção facilmente, (3) quantidade de diferentes variantes virais em disseminação, favorecendo uma alternância nas ondas de infecção (YESUDHAS *et al.*, 2021).

### 3.2 CICLO DE VIDA CELULAR DO SARS-COV-2 E SUAS CONSEQUÊNCIAS

A proteína S do SARS-CoV-2 é considerada crucial na determinação da interação patógeno-hospedeiro através da mediação de ligação ao receptor e fusão da membrana para liberação do RNA viral no citoplasma para replicação. Durante as interações, a proteína S se liga principalmente ao receptor ECA-2. Este receptor é expresso na superfície celular de diferentes locais, como coração, endotélio, fígado, rins, testículos, intestino, pulmão e outros tecidos. O receptor ECA-2 possui maior afinidade de ligação com a proteína S do SARS-CoV-2 em comparação com SARS-CoV de 2003, devido à associação de alguns outros receptores incluindo a serina transmembrana do tipo II (TMPRSS2), que é expressa na superfície das células epiteliais e é essencial para a ativação da proteína S, levando à fusão da membrana viral na célula hospedeira. Todos esses detalhes são importantes no que diz respeito às estratégias de combate ao vírus (SINGH *et al.*, 2021).

A subunidade S1 das proteínas S se liga ao receptor ECA-2, que está presente principalmente nos pulmões, particularmente nos pneumócitos, entretanto, como consequência dessa ligação, poderá ocasionar um downregulation de receptores ECA-2. Diante do downregulation de receptores, podemos observar um aumento da produção de angiotensina-2 (AT2) pela enzima conversora de angiotensina 1 (ECA-1). O aumento da produção de AT2, aumenta potencialmente a permeabilidade vascular pulmonar, ocasionando uma possível lesão pulmonar. Além disso, o SARS-CoV-2 possui células apresentadoras de antígeno que se ligam à célula dendrítica de um hospedeiro que ativa os macrófagos e ocasiona uma reação imunológica grave, resultando na liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas chamadas de cascata de citocinas, que vamos nos adentrar mais adiante. Diante disso, esses mediadores inflamatórios danificam o revestimento das células epiteliais, atingindo a circulação sanguínea onde possivelmente causará danos a outros órgãos (SAMUDRALA *et al.*, 2020).

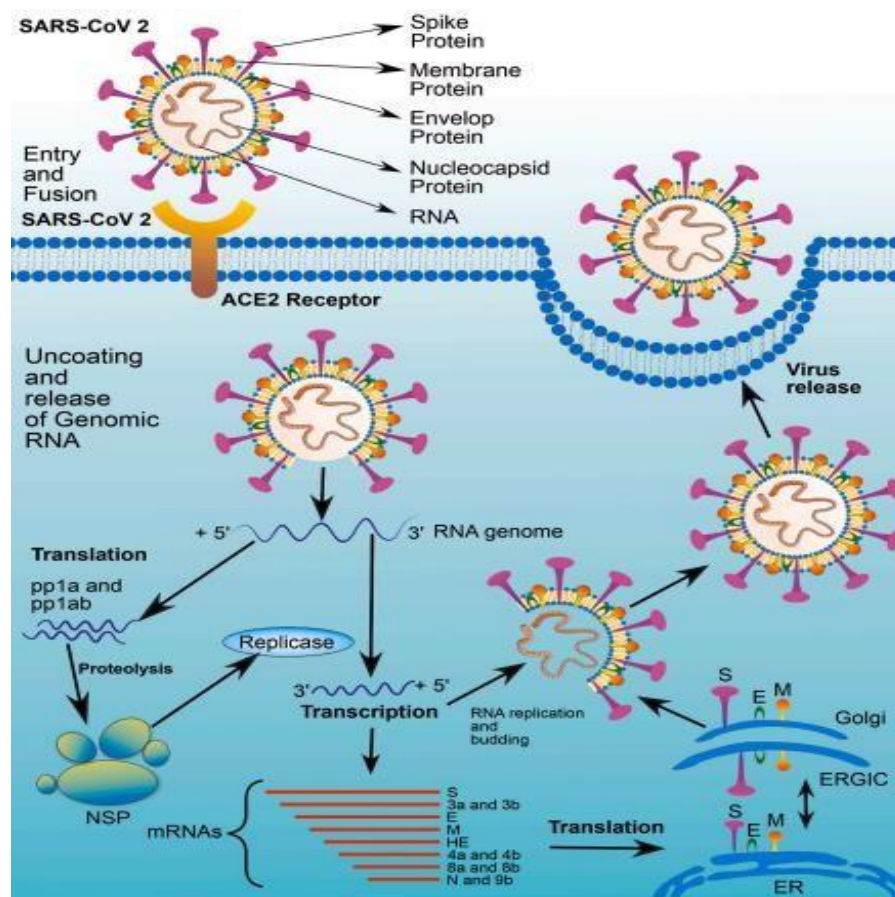
### 3.2.1 Fisiopatologia da COVID-19

Quando SARS-CoV-2 entra no corpo humano, ele interage com os receptores ECA-2 e libera seu RNA nas células epiteliais (ECs), onde se replica e é liberado para mais replicações virais nas células vizinhas. A troca gasosa é mediada por alvéolos pulmonares, mas devido à infecção pelo vírus, ocorre o aumento da permeabilidade vascular, promovendo assim um extravazamento extracelular, causando edema, processos de coagulabilidade disseminada, isquemia pulmonar, insuficiência respiratória, hipóxia e lesão pulmonar progressiva. Além disso, a vulnerabilidade e gravidade da infecção em indivíduos com comorbidades é altamente agressiva, incluindo, hipertensão, diabetes, doenças pulmonares em geral e também relacionadas à idade (KUMAR M, *et al.*, 2020).

Após o contato com a célula, o vírus pode adentrar de duas maneiras, via endossomos ou pela fusão a membrana plasmática. Em ambas as formas, ocorre o aumento das proteínas (S1 e S2) do SARS-CoV-2, mediando a ligação à membrana celular, ligando-se a ECA-2 como um receptor de entrada. Por outro lado, vírions são absorvidos em endossomos, e proteínas de pico são ativadas pela catepsina L ou, alternativamente pela TMPRSS2 em proximidade com o receptor ECA-2, que inicia a fusão da membrana viral com a membrana plasmática. O último mecanismo citado é menos provável de desencadear uma resposta imune antiviral e é mais eficiente para a replicação viral (KUMAR M, *et al.*, 2020).

Uma vez dentro da célula, o RNA viral é liberado e as poliproteínas são traduzidas. O RNA genômico do coronavírus codifica proteínas não estruturais (NS), que desempenham um papel crítico na síntese de RNA viral e com as proteínas estruturais, que são importantes para a nova síntese do vírion. As primeiras proteínas NS 1A e 1AB são transladadas e clivadas pela protease semelhante à papaína (PIpro) e pela protease semelhante a 3C (3CLpro) para formar proteínas NS funcionais, tal como helicase ou o complexo de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) (DOS SANTOS, 2020).

**Figura 2.** Fisiopatologia da COVID-19



Fonte: SAMUDRALA *et al.*, 2020

As proteínas estruturais S1, S2, são traduzidas por ribossomos ligados ao retículo endoplasmático (ER) e apresentados em sua superfície como uma preparação da síntese do vírion. Os nucleocapsídeos (N) permanecem no citoplasma e são sobrepostos juntos ao RNA genômico. O precursor do vírion é então transportado do ER através do aparelho de golgi para a superfície celular por meio de vesículas. Por fim, os vírions são liberados da célula infectada por meio de exocitose e um novo ciclo de replicação começa (DOS SANTOS, 2020).

Sintomas e sinais associados à pneumonia viral, como febre, tosse, dor de garganta, cefaleia, fadiga, mialgia e dispneia são frequentemente evidenciados pelos pacientes durante o início da COVID-19. Além disso, perda de paladar, cheiro e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos ou diarreia também foram relatados por pacientes infectados. No entanto, a gravidade da doença parece estar fortemente associada as condições subjacentes do hospedeiro, incluindo idade, sexo e estado de saúde em geral. Este último parece desempenhar um papel crítico na suscetibilidade para o risco de uma infecção. Quando pacientes graves e não graves

são comparados, condições como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares e renais aumentam o risco de infecção duas a três vezes mais (SALIAN *et al.*, 2021).

### 3.2.2 Resposta imunológica

Em circunstâncias ideais, o sistema imunológico fornecerá uma resposta proporcional e apropriada que medeia a resistência de microorganismos invasores e permite que o hospedeiro sobreviva à infecção. Para muitas infecções, a produção coordenada de níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias é uma consequência natural de uma resposta inata e adaptativa apropriada, crítica para o controle de patógenos (MANGALMURTI; HUNTER, 2020).

As infecções ordenadas pelo novo coronavírus, em geral, serão mediadas por linfócitos T, que se tornarão ativos no momento em que o patógeno for apresentado por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas ou macrófagos). No momento da ativação, haverá a produção de mediadores inflamatórios (IFN – I, TNF- $\beta$ , IL-1, IL-6, CCL2) e provavelmente a produção de perforina e granzima B, processos que geralmente ocorrem em outras infecções das vias aéreas. O que vários estudos indicam é que não se sabe ao certo como essa resposta ocorre nas infecções por SARS-CoV e SARS-CoV-2. Na fase aguda das respostas, em ambas as infecções, ocorre linfopenia. Ainda se acredita que a diminuição de linfócitos nas infecções por SARS-CoV deve-se a falhas em sua ativação, por meio de estratégias desenvolvidas pelo vírus como uma fuga da resposta imune, por exemplo, a supressão do IFN-1 (interferon-1), que prejudica a ativação das células dendríticas e dos processos de ativação, diferenciação e expansão das células T (OLIVEIRA; MEDEIROS; GOMES, 2020; KADKHODA, 2020).

Em casos mais graves, é observado um processo inflamatório intenso, responsável pelo desenvolvimento de lesões pulmonares, que culminam em insuficiência respiratória, falência de órgãos e morte. Além disso, nas infecções mais graves pelo vírus, é observado nos pulmões uma presença de infiltrado inflamatório, causado por macrófagos e neutrófilos, que se correlaciona com o aumento do número de células no sangue periférico (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Portanto, possivelmente no estágio mais avançado da doença, a predominância da resposta imune é dirigida por essas células. São células que participam da resposta imune inata e são componentes importantes na ativação de uma resposta imune adaptativa. Com um estímulo constante causado pela infecção do vírus, essas células continuam produzindo mediadores inflamatórios para reduzir a replicação viral, porém, esse processo causa danos aos

tecidos que evoluem para um processo patogênico grave. Para evitar esse processo, é necessário que haja um equilíbrio na resposta imune, com a produção de mediadores anti-inflamatórios, como IL-10 (interleucina-10) (OLIVEIRA; MEDEIROS; GOMES, 2020).

Após a eliminação do patógeno realizado pela resposta imune adaptativa, os níveis dos mediadores inflamatórios tornam-se basais e as células voltam ao seu local de origem, solucionando o problema estabelecido. Em contrapartida, no caso dos linfócitos, uma característica extremamente importante é a geração de células de memória, que é fundamental para consolidar uma resposta imunológica mais assertiva contra o vírus (MELENOTTE *et al.*, 2020).

### 3.2.3 Resposta inflamatória

Durante o período de infecção pelo SARS-CoV-2, a replicação viral, resposta imune e reações inflamatórias são descritas por serem eventos dinâmicos que podem mudar rapidamente, resultando em diferentes percursos em cada indivíduo (GARCÍA, 2020).

O acúmulo de evidências sugere que a resposta imune do hospedeiro contribui em formas graves de infecções pelo SARS-CoV-2. Esta resposta tem sido associada a admissões em unidades de terapia intensiva (UTI) e mortalidade na COVID-19. Após contrair o vírus, é possível observar que em casos mais críticos, ocorre uma liberação de citocinas fora de controle, levando a uma condição de hiperinflamação no indivíduo, e essa resposta descontrolada de citocinas é acompanhada de uma maior ativação de células imunes, fisiologicamente na tentativa de minar o vírus. Pelo menos 10% dos pacientes com COVID-19 na sua forma grave e em situações de hiperinflamação mais acentuadas, eventualmente apresentarão algum tipo de lesão pulmonar, SRAG ou o envolvimento de múltiplos órgãos em dias. Estes casos graves que acabam por desenvolver insuficiência respiratória, demonstram uma série de achados patológicos, como processos inflamatórios em diversos órgãos alvos e uma explosão de citocinas, levando à morbidade e mortalidade (MAHMUDPOUR *et al.*, 2020).

### 3.2.4 Cascata de citocinas

Pacientes com sintomas graves de COVID-19 apresentam um fenômeno descrito como “cascata de citocinas” (CC), que é evidenciada como uma liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias. A CC pode ser desencadeada por doenças infecciosas, doenças reumáticas e imunoterapias, e geralmente se apresenta como inflamação sistêmica ou falência de múltiplos

órgãos, sendo assim, ocasionalmente observamos sinais e sintomas clínicos em decorrência dessa liberação descontrolada no sistema respiratório como, apoptose de células epiteliais e endoteliais, resultando em extravazamento vascular e edema alveolar, tendo como consequência uma possível hipóxia, dificuldade na resposta de linfócitos T, acúmulo de macrófagos ativos e SRAG, sendo a última uma das principais causas de morte em pacientes diagnosticados com o vírus (GARCÍA, 2020).

Os níveis de fatores inflamatórios foram medidos em um estudo, incluindo 41 pacientes diagnosticados com COVID-19 (13 pacientes em UTI e 28 não UTI). Diversas citocinas pró-inflamatórias foram citadas como, IL-1B (interleucina-1B), IL-1RA (interleucina-1RA), IL-7 (interleucina-7), IL-8 (interleucina-8), IL-9 (interleucina-9), IL-10, fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), interferon-g (IFNg), proteína induzível por interferon-g (IP10), proteína quimioatraente de monócitos (MCP1), proteína inflamatória do macrófago (MIP1A), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), entre outros fatores inflamatórios. Os pacientes da UTI demonstraram maiores concentrações de citocinas do que em pacientes não UTI, sugerindo que a tempestade de citocinas está associada a uma maior gravidade da doença (DE LUCENA *et al.*, 2020).

Além disso, foi proposto que a diminuição da vasculatura pulmonar poderia levar a uma ativação do sistema complemento, promovendo assim, o acúmulo de neutrófilos e monócitos pró-inflamatórios, potencializando a cascata de citocinas. Sendo assim, intervenções metabólicas poderiam ser consideradas como um rota de intervenção, visto que, abrem um caminho para futuras oportunidades terapêuticas (SINGH *et al.*, 2021).

### 3.2.5 Coagulopatia e trombose

O endotélio, junto com suas principais funções imunorregulatórias, também desempenha um papel essencial na manutenção de uma interação dinâmica entre os fatores pró-coagulantes e fibrinolíticos no sistema vascular. Em seu estado basal, o endotélio forma uma barreira entre a camada subendotelial pró-trombótica e fatores pró-coagulantes no sangue. Em tempos de estresse, expressam níveis altos de inibidores do ativador de plasminogênio (um inibidor principal de fibrinólise endógena), fator tecidual pró-coagulante (pró-coagulante potente) e liberaram o fator de von Willebrand (uma proteína que promove o crescimento do trombo). As células endoteliais alteradas, acabam por diminuir a atividade da trombomodulina e do ativador de plasminogênio tecidual, favorecendo acúmulo de trombo. Além disso, durante o estresse, fatores imunológicos potencializam a resposta trombótica, incluindo a formação de



armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET) portanto, também podem propagar a trombose (ROSTAMI; MANSOURITORGHABEH, 2020).

Estas alterações, junto com outras vias regulatórias levam a uma disfunção endotelial, ativação da cascata de coagulação e supressão de mecanismos fibrinolíticos, resultando em um ambiente protrombótico. Tais distúrbios no endotélio e nos sistemas de coagulação, levam a uma possível doença trombótica micro e macrovascular no indivíduo (SIDDIQI; LIBBY; RIDKER, 2021).

Estudos clínicos sugerem que os pacientes diagnósticos com o novo coronavírus possuem níveis de fibrinogênio aumentado, produtos de degradação de fibrina e D-dímero, essas elevações parecem se correlacionarem com a gravidade da doença e um possível risco trombótico. Estudos iniciais demonstraram uma carga substancial de lesão no miocárdio em pacientes gravemente doentes ou que morreram em decorrência do SARS-CoV-2. Múltiplos mecanismos podem causar lesão cardíaca na COVID-19. Além disso, uma recente série de casos relatou prevalência de 78% de envolvimento cardiovascular e inflamação do miocárdio sem comprometimento aparente do ventrículo esquerdo na ressonância magnética cardíaca em pacientes diagnosticados com COVID-19 recuperados sem sintomas cardíacos pós-alta hospitalar. Este padrão de lesão cardíaca pode resultar em disfunção endotelial e trombose microvascular coronariana nestes pacientes (MANGALMURTI; HUNTER, 2020).

### 3.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS

Marcadores bioquímicos são descritos como uma expressão química das lesões, os mesmos têm um uso potencial em todo o espectro do processo da doença. Antes do diagnóstico, eles podem ser utilizados para triagem ou avaliação de risco. No decorrer do diagnóstico, para determinar o estadiamento, classificação e seleção da terapia inicial. Durante o tratamento, eles podem ser utilizados para monitorar e selecionar uma terapia adicional, por meio da determinação de uma substância química ou de seu produto gerado através da biotransformação em fluidos corporais (PATEL; MAHESHWARI; CHANDRA, 2016).

Se caracterizam por alterações bioquímicas, fisiológicas comportamentais, que podem ser reconhecidas como um estado relacionado a um possível dano instituído à saúde ou a uma doença (DE ALMEIDA *et al.*, 2021).

#### 3.3.1 Marcadores hepáticos

A AST e ALT são marcadores hepáticos utilizados no prognóstico e diagnóstico de lesões no fígado, sendo a ALT encontrada em maior quantidade no citoplasma dos hepatócitos e a AST em sua maioria dentro de organelas citoplasmáticas. O aumento dessas enzimas citadas, estão correlacionadas com quadros de lesão aguda e em quadros de lesão crônica, respectivamente (DE ALMEIDA *et al.*, 2021).

Marcadores como a albumina, e a bilirrubina total irá auxiliar tanto na funcionalidade do fígado quanto nos processos de inflamação, metabolismo e síntese de proteínas. Uma redução drástica de albumina, é um forte indicativo de uma ausência de função e síntese hepática que poderá ser entendido como uma possível lesão naquele órgão. Além disso, as lesões hepáticas estão em sua maioria associadas ao dano biliar, onde teremos a bilirrubina total como marcador (BLOOM *et al.*, 2021).

A ALT, AST e bilirrubina total foram relatados em diversos estudos, sendo esses marcadores um dos principais encontrados com elevação nos primeiros indivíduos infectados com o novo coronavírus. Histologicamente, em casos de maior gravidade, observamos uma esteatose microvascular moderada e leve, indicando que a lesão possa ter sido causada por infecção ao SARS-CoV-2. Por outro lado, o impacto das infecções por outros SARS-CoV no fígado é menos bem relatado, pois os mesmos geralmente causariam sintomas mais leves, de modo que seriam gerenciados em regime ambulatorial, sem monitoramento rigoroso de marcadores hepáticos (YIP *et al.*, 2021).

### 3.3.2 Marcadores renais

Em ambiente laboratorial, os marcadores laboratoriais bioquímicos renais têm um importante papel no que se diz respeito a avaliação da função renal. Muitos avanços na área laboratorial foram operados em relação às ferramentas utilizadas no processo de determinação desses biomarcadores. Com a degradação de proteínas pelo organismo, o principal metabólito gerado é a ureia. Grande parte desse metabólito é excretado pelos rins, sendo o excedente liberado através da pele e do trato gastrointestinal (DE MOURA, 2017).

Outro metabólito muito utilizado para avaliação da função renal é a creatinina, originada da degradação da creatina encontraa principalmente nos músculos esqueléticos, esse marcador renal é um dos produtos mais comumente dosados em laboratórios de análises clínicas em todo o mundo (DELANAYE; CAVALIER; POTTEL, 2017). A creatina após cumprir seu papel no músculo esquelético, sofre alterações em sua estrutura, gerando assim o metabólito creatinina (DE MOURA, 2017).

Uma vez que a creatinina é filtrada e o excesso não é eliminado, o organismo trata de reabsorver para posterior excreção. É por esse motivo que a dosagem de creatinina torna-se um importante parâmetro laboratorial bioquímico na avaliação da função renal e é de suma importância que essa dosagem venha associada com a dosagem de ureia (DUSSE *et al.*, 2016).

O vírus causador da COVID-19 possui características principais em causar dano alveolar e insuficiência respiratória, apesar dessas características, o vírus pode se distribuir pelo organismo, acumular-se nos rins e causar danos às células renais residentes, tendo como consequência uma lesão renal aguda, que é caracterizada por um aumento de creatinina sérica, produtos nitrogenados e uma queda abrupta da taxa de filtração glomerular. A ocorrência de lesão renal em pacientes infectados pelo novo coronavírus é de cerca de 3 a 15%, e em pacientes que requerem de terapia intensiva em uma unidade de saúde, as taxas de lesão aumentaram significativamente de 15% para 50%. Para amenizar as lesões renais, os pacientes eram submetidos a hemodiálises, onde, no Brasil, o procedimento teve seu número quadruplicado (DE ALMEIDA *et al.*, 2021).

### 3.3.3 Marcadores cardíacos

Os marcadores cardíacos são utilizados com o intuito de monitorar, diagnosticar e obter uma avaliação de pacientes com suspeita de risco cardiovascular. A troponina e os peptídeos natriuréticos em pacientes com COVID-19 possuem uma função de predição de risco cardíaco e determinação do prognóstico de pacientes diagnosticados com COVID-19 em situação mais grave. Concentrações mais altas de creatinina quinase miocárdica (CKMB), mioglobina (Mb), troponina e LDH também foram associadas a forma mais grave da doença. Portanto, o monitoramento cuidadoso dos biomarcadores cardíacos é essencial na redução de complicações e mortalidade na COVID- 19 (WUNGU *et al.*, 2021).

Pacientes diagnosticados com o vírus, e que possuem comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus, doença cardíaca coronária, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios renais têm um pior resultado clínico. A doença cardiovascular é um fator mórbido que pode agravar a infecção pelo SARS-CoV-2. Isso se deve à interação da COVID-19 com os vários níveis do sistema cardiovascular, aumentando a morbidade em pacientes com doenças cardiovasculares prévias, levando a lesões e disfunção miocárdica (LI; ZHOU; XU, 2020).

### 3.3.4 Marcadores inflamatórios

A inflamação é um complexo processo de proteção não específico do tecido vascular à lesão, a fim de eliminar sua causa (MOZOS *et al.*, 2017). O endotélio tem um papel complexo no que se diz respeito a regulação imunológica e inflamatória, sendo um dos eixos que a infecção pelo vírus perturba. Pacientes hospitalizados diagnosticados com COVID-19 demonstram uma ativação da regulação imunológica que exhibe resultados consistentes de citocinas, ativação de macrófagos e exaustão do sistema imunológico, promovendo um estado hiperinflamatório naquele organismo, e essa hiperinflamação ocasiona graves efeitos no sistema vascular (WUNGU *et al.*, 2021; ZENG *et al.*, 2020).

Marcadores inflamatórios, como procalcitonina, ferritina, CRP, IL-6 e IL-10, foram relatados como significativamente associados aos altos riscos de desenvolvimento da COVID-19 no seu estado mais grave, a PCT é um marcador inflamatório que pode servir como marcador de dano cardíaco. Possui um valor prognóstico na síndrome coronariana aguda e na insuficiência cardíaca. No entanto, esses resultados permanecem controversos devido à diferença não observada nos níveis de IL-6, ESR e CRP por outros estudos (WUNGU *et al.*, 2021; ZENG *et al.*, 2020).

### 3.3.5 Marcadores de coagulação

O marcador de coagulação D-dímero, que compreende duas subunidades, é formado pela ativação do enzima plasmina e representa a ativação de sistemas de coagulação e fibrinólise. Tecnicamente, os níveis de D-dímero são medidos utilizando vários kits comerciais no mercado, com base em um anticorpo monoclonal. O teste de D-dímero é geralmente utilizado na prática clínica como intuito de excluir um diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar ou para confirmação no diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (DIC). Os níveis de D-dímero aumentam quase em todos os pacientes com TVP grave. Em condições fisiológicas como, gravidez e condições patológicas como câncer, inflamação e cirurgia, níveis elevados de D-dímero podem ser vistos nos resultados clínicos (ROSTAMI; MANSOURITORGHABEH, 2020).

Além disso, vários estudos demonstram que a COVID-19 predispõe pacientes à trombose. Portanto, pessoas com COVID-19 também correm risco de TVP, tromboembolismo venoso (TEV) e possível EP como consequência. Episódios patológicos, como inflamação excessiva (tempestade de citocinas, ativação endotelial e macrofágica), DIC, imobilização, hipóxia secundária na COVID-19, pode resultar em diversos eventos trombóticos que

preocupam. Estudos recentes demonstram que durante o processo de coagulopatia na infecção por SARS-CoV-2 ocorre um aumento dos níveis de dímero D, lactato desidrogenase, e níveis aumentados de anticorpos antifosfolipídios (LIPPI; FAVALORO, 2020).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo da pesquisa

Trata-se de uma pesquisa de caráter descritivo, retrospectivo, documental, exploratório, com consulta em bancos de dados sem possibilidade de identificação individual.

### 4.2 Local da pesquisa

A presente pesquisa possui como lócus de estudo um Laboratório de Análises Clínicas particular, que fica localizado no município de Campina Grande, referência para atendimento de pacientes com COVID-19. O laboratório encontra-se dividido em: setor administrativo (digitação, recepção com sala de espera e administração); setores técnicos (salas de coleta, sala para hematologia clínica, bioquímica clínica, microbiologia/imunologia clínica, sala para urianálise e parasitologia clínica, sala para baciloscopia e sala de lavagem de materiais). Cada setor conta com profissionais treinados e habilitados para a função.

### 4.3 Coleta de dados

Para a pesquisa, foi utilizado o sistema de dados do próprio laboratório (*Shift lis*), sem possibilidade de identificação individual, onde foram extraídas as informações referentes aos parâmetros bioquímicos laboratoriais no período de junho de 2020 a junho de 2021. Foram incluídos os resultados positivos para COVID-19 e os que apresentaram associação com o diagnóstico, a avaliação de marcadores bioquímicos, durante o período mencionado.

Os marcadores bioquímicos avaliados foram: marcadores da função renal (ureia, creatinina e eletrólitos), marcadores da função cardiovascular e coagulação (CPK, CKMB, troponina, Mb e D-dímero), marcadores da função hepática (AST, ALT, bilirrubina total) e marcadores da inflamação (RPC, albumina, ferritina). As informações extraídas e descritas permaneceram referentes as alterações quantitativas dos analitos em laudos positivos para COVID-19.

### 4.4 Tratamento de dados

Os dados provenientes do Shift lis foram tabulados e analisados por meio do programa estatístico Microsoft Office Excel 2019, para a realização de estatísticas descritivas (média,

desvio padrão e valor de p) para discussões dos resultados encontrados. O teste de Fisher foi utilizado para avaliação da diferença entre razão de chances e prevalência entre os dados, onde consideramos um valor de p inferior a 0,05 ou p=95% como estatisticamente significativo.

#### 4.5 Considerações éticas

A atual pesquisa foi realizada e fundamentada na Resolução n. 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, especificamente no Art.1º, Parágrafo único, Inciso V. Na referida resolução é retratado as normas aplicáveis à pesquisas em Ciências Humanas e Sociais, cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis, ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. Conforme traz o Parágrafo único, não foram registradas, nem avaliadas pelo sistema CEP/CONEP: V – pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na pesquisa com banco de dados, foram analisados 1088 exames referentes aos marcadores bioquímicos realizados em pacientes diagnosticados com COVID-19 sem possibilidade de identificação individual. Os marcadores bioquímicos avaliados foram: ureia, creatinina, eletrólitos (marcadores da função renal), CPK, CKMB, troponina, Mb e D-dímero (marcadores da função cardiovascular e coagulação), AST, ALT e bilirrubina total (marcadores da função hepática) e RPC, albumina, ferritina (marcadores da inflamação).

Na Tabela 1 (Pág. 30), são demonstrados os dados laboratoriais decorrentes dos marcadores hepáticos analisados. De acordo com os parâmetros estabelecidos, observamos significância ( $p < 0,05$ ) entre as enzimas AST ( $p = 0,020$ ) e ALT ( $p = 0,015$ ) respectivamente, não observando diferença estatisticamente relevante ( $p > 0,05$ ) referente a bilirrubina total ( $p = 0,125$ ). Porém, a enzima AST possui um desvio padrão (DP) ( $\pm 15$ ) diferente, sendo característico de uma possível dispersão dos resultados comparados com a média estabelecida. Diversos dados da literatura apontam que o SARS-CoV-2 atua de maneira sistêmica, alterando assim, diversos biomarcadores no nosso organismo (GROTO *et al.*, 2021). A função hepática foi identificada como um importante preditor para a mortalidade de pacientes com COVID-19.

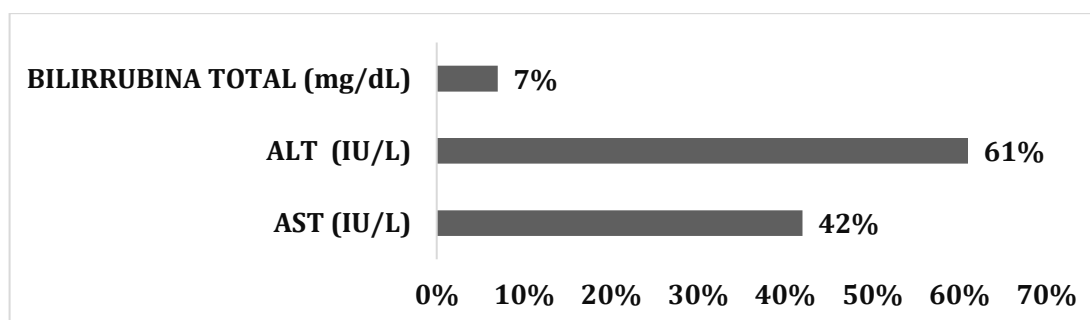
**Tabela 1.** Achados laboratoriais referentes aos marcadores hepáticos observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

<b>Parâmetro</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>p valor</b>
AST (IU/L)	325	$\pm 15$	0,020*
ALT (IU/L)	425	$\pm 0,23$	0,015*
Bilirrubina total (mg/dL)	1,15	$\pm 0,5$	0,125

Fonte: LIMA, 2022; \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ )

Diante dos dados expostos, também observou-se uma elevação dos valores em percentagem de dois marcadores hepáticos, correlacionando com aqueles que apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ) nos valores citados, sendo identificado na Figura 3 (Pág. 31). De acordo com os dados, foi avaliado que os marcadores ALT (61%) e AST (42%) apresentaram elevação dentro dos seus valores, quando comparado com a média estabelecida na Tabela 1 (Pág. 30), enquanto a bilirrubina total (7%) que não apresentou diferenças significativas ( $p > 0,05$ ), também não demonstrou um aumento crescente dos seus valores comparado com a média.



**Figura 3.** Percentagem de alteração dos marcadores hepáticos observados

Fonte: LIMA, 2022

De acordo com os dados apresentados, observou-se significância estatística dos marcadores hepáticos ALT e AST, sugerindo quadros de possíveis inflamações sistêmicas, morte de colangiócitos ou até mesmo danos anômicos ao órgão. Um recente estudo, sugeriu que o SARS-CoV-2 pode se ligar diretamente as células epiteliais ECA-2 positivas portanto, a observação de anormalidades hepáticas recorrentes em pacientes diagnosticados com a COVID-19 poderiam estar envolvidas com a disfunção de colangiócitos ou por outras causas descritas, como fármacos ou possível resposta inflamatória sistêmica (CHAI *et al.*, 2020). O estudo conduzido por Lei *et al.* (2020) em uma análise multicêntrica envolvendo um conjunto de dados laboratoriais com 5.771 pacientes diagnosticados com COVID-19, relatou que o marcador hepático AST está fortemente associado ao risco de mortalidade em comparação a outros parâmetros que refletem a lesão hepática. O mesmo estudo se mostra em contraste com as evidências de elevação da ALT em casos de danos ao órgão.

Já Zhao *et al.* (2020) analisaram características clínicas e laboratoriais de 19 pacientes com COVID-19 e 15 pacientes com outros tipos de distúrbios respiratórios, onde foi descrito que, pacientes diagnosticados com o vírus, apresentaram maior índice nos marcadores hepáticos ALT e AST respectivamente. O estudo de Wang *et al.* (2020) por sua vez, analisou as características clínicas e laboratoriais em 138 pacientes acometidos pela COVID-19, divididos em pacientes em UTI e pacientes sem necessidade de UTI em Wuhan, China. Os dados avaliados identificaram diferenças estatísticas significativas entre pacientes sem necessidade de UTI e pacientes em UTI, sobre diversos marcadores quando comparados em ambos os grupos, D-dímero ( $p < 0,001$ ), CKMB ( $p < 0,001$ ), AST ( $p < 0,001$ ), ALT ( $p < 0,007$ ), troponina ( $p < 0,004$ ), ureia ( $p < 0,001$ ), creatinina ( $p < 0,04$ ) e bilirrubina total ( $p < 0,02$ ).

A Tabela 2 (Pág. 32) estabelece os dados laboratoriais decorrentes dos marcadores renais. Ao analisar os valores obtidos, observamos que a ureia ( $p=0,015$ ), creatinina ( $p=0,010$ ) e cloro ( $p=0,05$ ), apresentaram diferenças significativas positivas ( $p < 0,05$ ), entretanto, o sódio

( $p=0,125$ ) e o potássio ( $p=0,120$ ) não demonstraram diferença estatisticamente relevante ( $p \geq 0,05$ ) em pacientes diagnosticados com a COVID-19. Os marcadores renais, creatinina, ureia e cloro também apresentaram significância estatística neste presente estudo, sendo preditores para mecanismos de diminuição da taxa de filtração glomerular, sugerindo possíveis quadros de insuficiência renal nos indivíduos diagnosticados com COVID-19.

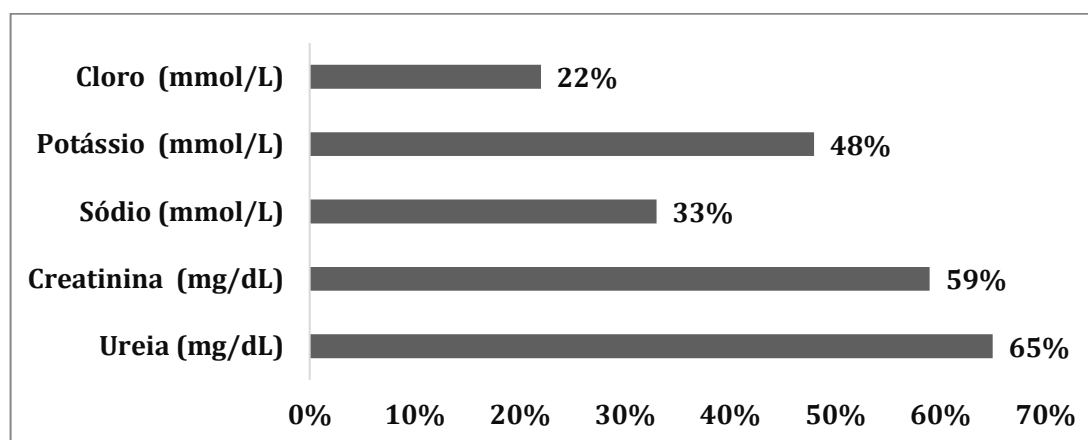
**Tabela 2.** Achados laboratoriais referentes aos marcadores renais observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Parâmetro	Média	Desvio padrão	p valor
Ureia (mg/dL)	77	$\pm 3$	0,015*
Creatinina (mg/dL)	2,3	$\pm 0,5$	0,010*
Sódio (mmol/L)	138	$\pm 4$	0,125
Potássio (mmol/L)	4	$\pm 0,8$	0,120
Cloro (mmol/L)	105	$\pm 5$	0,05*

Fonte: LIMA, 2022; \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ )

Na Figura 4 (Pág. 32), foi estabelecido a percentagem dos valores em relação à alteração dos marcadores renais e eletrólitos. Após a abordagem dos dados, observou-se que, mesmo não ocorrendo significância estatística nos valores obtidos de sódio (33%) e potássio (48%), os mesmos apresentaram aumento dentro dos seus valores, quando comparado com a média estabelecida. Os valores de creatinina (59%) e ureia (65%) também apresentaram um aumento significativo, correlacionando assim, com os dados identificados com significância estatística. Já o cloro (22%) que também apresentou diferença estatística positiva, demonstrou um aumento pouco relevante dos seus valores, quando comparado com a média.

**Figura 4.** Percentagem de alteração dos eletrólitos e marcadores renais observados



Fonte: LIMA, 2022

Um estudo conduzido por Qian *et al.* (2020) com 91 pacientes diagnosticados com

COVID-19 durante um período de 20 de janeiro de 2020 a 11 de fevereiro de 2020, cita níveis de cálcio ( $p < 0,005$ ) e sódio ( $p < 0,02$ ) suprimidos em pacientes em estado grave e leve, porém, níveis de ureia ( $p < 0,0001$ ) e creatinina ( $p < 0,03$ ) estão em alta comparado com o grupo de níveis menos severos da doença. Importante ressaltar que, a avaliação da função renal possui papel importante no manejo da COVID-19, observamos que, níveis de creatinina, ureia, eletrólitos como, sódio, potássio, cálcio se alteram de acordo com diversos fatores envolvidos nesta doença, possíveis mecanismos inflamatórios sistêmicos envolvidos nos quadros de falência renal são os mais evidentes até o presente momento.

Já Chen Tao *et al.* (2020) realizou um estudo corte com 799 pacientes, no total foram analisados 113 que morreram e 161 que se recuperaram com diagnóstico de COVID-19. Os dados foram coletados no período de 13 de Janeiro a 28 de Fevereiro de 2020. Diante do exposto, o estudo identificou que houve maiores concentrações de ureia, creatinina, potássio e CPK em pacientes falecidos, do que em pacientes recuperados, já as concentrações de albumina foram significadamente menores em pacientes já falecidos do que em pacientes recuperados, 74 pacientes falecidos e 22 pacientes recuperados apresentaram um quadro de hipoalbuminemia. Concentrações de ALT, AST, bilirrubina total tiveram maiores significâncias em pacientes falecidos do que em pacientes recuperados. Além disso, o estudo ainda identificou que pacientes falecidos apresentaram grandes concentrações de troponina, D-dímero, RPC e ferritina do que em pacientes já recuperados da COVID-19.

O estudo descrito por Yang *et al.* (2020) incluiu 52 pacientes diagnosticados com a COVID-19 em estado grave, onde no período de final de Dezembro a 26 de Janeiro de 2020 foram analisados os dados clínicos e laboratoriais desses pacientes internados. Os dados elaborados, evidenciaram níveis mais elevados de creatinina e bilirrubina total em pacientes que foram a óbito, comparado com o grupo de pacientes que sobreviveram. Já o estudo de Xu *et al.* (2020), incluindo 62 pacientes diagnosticados com o SARS-CoV-2 no período de 10 de Janeiro a 26 de Janeiro de 2020. Observou que, níveis de D-dímero estavam dentro dos parâmetros estabelecidos e níveis de AST elevados em dez pacientes descritos.

Já os achados na Tabela 3 (Pág. 34), são referentes aos marcadores cardíacos e de coagulação. Ao observar os dados estabelecidos, é demonstrado que os marcadores CPK ( $p=0,010$ ), CKMB ( $p=0,015$ ), troponina ( $p=0,020$ ) e D-dímero ( $p=0,05$ ) apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ), no entanto, a Mb ( $p=0,125$ ) não demonstrou diferença estatística positiva ( $p > 0,05$ ). Contudo, os marcadores D-dímero e CPK possuem um DP ( $\pm 100$ ) e ( $\pm 10$ ) respectivamente, indicando expressividade quando comparados aos outros marcadores citados, possivelmente por uma grande variabilidade dos resultados obtidos quando

comparados com a média estabelecida. Estudos apontam que, marcadores de lesão muscular e em particular cardíaca, juntamente com o marcador de coagulação D-dímero se elevam para pacientes em estado mais grave com indicativos de morte pelo SARS-CoV-2.

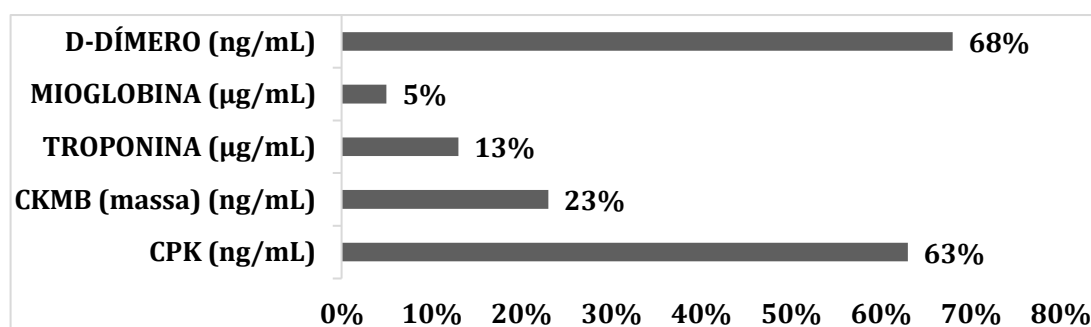
**Tabela 3.** Achados laboratoriais referentes aos marcadores cardíacos e de coagulação observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

<b>Parâmetro</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>p valor</b>
CPK (ng/mL)	256	±10	0,010*
CKMB (massa) (ng/mL)	3	±0,5	0,015*
Troponina (µg/mL)	0,2	±0,25	0,020*
Mioglobina (µg/mL)	0,14	±0,05	0,125
D-dímero (ng/mL)	1800	±100	0,05*

Fonte: LIMA, 2022; \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ )

Ao analisar os valores referentes aos marcadores cardíacos e de coagulação obtidos em percentagem na Figura 5 (Pág. 34), foi identificado que os valores de D-dímero (68%) e CPK (63%) apresentaram uma elevação significativa dentro de seus valores, quando comparados com a média estabelecida. Já os marcadores, troponina (13%) e CKMB (23%) também apresentaram um aumento, mas pouco expressivo comparando com a média analisada, enquanto que a Mb (5%) que não apresentou diferenças estatísticas significantes expostas na Tabela 3 (Pág. 34), também não demonstrou aumento importante dentro dos seus valores, quando comparado com a média instituída.

**Figura 5.** Percentagem de alteração dos marcadores cardíacos observados



Fonte: LIMA, 2022

Diante dos dados demonstrados anteriormente, observamos que os marcadores D-dímero, troponina, CPK, CKMB apresentam aumento na sua percentagem comparados com a média estabelecida e obtiveram significância estatística positiva. Em contexto, diversos estudos apontam que pacientes que não sobreviveram ao SARS-CoV-2 tinham níveis significativamente mais elevados de troponina e D-dímero, o que provavelmente se deve a um

processo de lesão cardíaca por progressão da doença e distúrbios de coagulopatia grave, correlacionando com processos de falência de múltiplos órgãos (HENRY *et al.*, 2020; PONTI *et al.*, 2020).

Um estudo retrospectivo conduzido por Zhou *et al.* (2020), com 191 pacientes incluídos, diagnosticados com a COVID-19, no período de 29 de dezembro de 2019 a 31 de janeiro de 2020, sugeriram que, marcadores como, troponina, CKMB, D-dímero, ferritina, creatinina, procalcitonina e IL-6, estariam associados a óbitos nesses pacientes. O aumento nos níveis desses biomarcadores foi evidente em pacientes não sobreviventes em comparação com os pacientes que sobreviveram. Em pacientes que não sobreviveram, os níveis de troponina se elevaram significativamente com a progressão da doença. Já Huang *et al.* (2020) promoveu um estudo com 41 pacientes diagnosticados com COVID-19 divididos em pacientes em UTI e pacientes que não necessitavam de UTI, onde todos possuíam contato com o mercado de Haunan na China. Após análise laboratorial, foi identificado que, pacientes que estavam em UTI tinham níveis bastante elevados de D-dímero, quando comparado com os pacientes que não necessitavam de UTI, e que o marcador cardíaco troponina aumentou substancialmente em 5 pacientes nos quais houve diagnóstico de lesão cardíaca promovida pelo SARS-CoV-2.

Chen TieLong *et al.* (2020) realizou uma pesquisa voltada para as características clínicas e laboratoriais de 203 pacientes idosos diagnosticados com a COVID-19 em Wuhan, China, com média de idade próxima a 53 anos. Os grupos foram divididos em maiores que 65 anos e menores que 65 anos de idade, sendo comparados uns com os outros. As análises laboratoriais indicaram que ambos os grupos apresentaram elevação nos seguintes biomarcadores, D-dímero ( $p < 0,001$ ), RPC ( $p < 0,001$ ), AST ( $p < 0,001$ ), ALT ( $p < 0,003$ ) e diminuição na taxa de albumina ( $p < 0,001$ ). Quando comparado com pacientes mais jovens, os mais velhos apresentaram maiores percentagens nos níveis de D-dímero, RPC e diminuição na taxa de albumina. Já o estudo conduzido por Zhang Guqin *et al.* (2020) incluindo 221 pacientes diagnosticados com COVID-19, sendo dois grupos analisados e comparados, um grupo com 55 pacientes em estado grave e outro com 166 pacientes que não estavam em estado considerado grave, durante um período de 2 de Janeiro de 2020 a 10 de Fevereiro de 2020. Dito isto, foi demonstrado que, pacientes em estado mais grave, possuíam elevação nos níveis dos seguintes marcadores, D-dímero, CPK, CKMB, ALT e AST, bilirrubina total, creatinina, bem como procalcitonina ( $p < 0,001$ ), quando comparados com os pacientes que não possuíam estado de saúde considerado grave.

Na Tabela 4 (Pág. 36), são avaliados os dados laboratoriais decorrentes dos marcadores inflamatórios. De acordo com os parâmetros realizados, é demonstrado que todos os marcadores

estabelecidos na tabela apresentaram significância estatística relevante ( $p < 0,05$ ), RPC ( $p = 0,025$ ), ferritina ( $p = 0,010$ ) e albumina ( $p = 0,020$ ), porém, a ferritina demonstrou um DP diferente, comparado aos outros biomarcadores analisados.

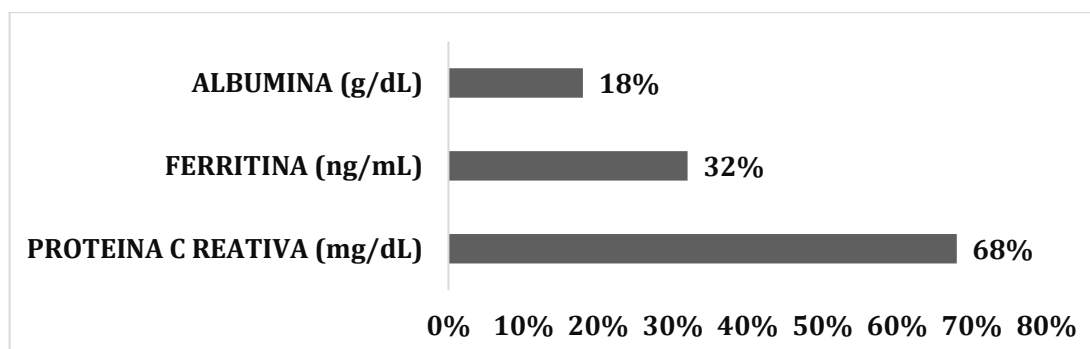
**Tabela 4.** Achados laboratoriais referentes aos marcadores da inflamação observados nos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Parâmetro	Média	Desvio padrão	p valor
Proteína c reativa (mg/dL)	85	±5	0,025*
Ferritina (ng/mL)	458	±10	0,010*
Albumina (g/dL)	2,5	±0,2	0,020*

Fonte: LIMA, 2022; \*Diferença significativa ( $p < 0,05$ )

É possível demonstrar que marcadores inflamatórios são indicativos de diferentes aspectos de gravidade correlacionando pacientes diagnosticados com COVID-19. Na Figura 6 (Pág. 36), foi identificado os dados em percentagem referentes as alterações dos marcadores inflamatórios. De acordo com os valores analisados, foi observado que os marcadores, RPC (68%) e ferritina (32%) apresentaram elevação dentro dos seus valores quando comparado com a média estabelecida, já a albumina (18%) que demonstrou significância estatística demonstrada na Tabela 4 (Pág. 36), também apresentou aumento em percentagem dentro dos seus valores, mas pouco convincente quando comparado com a média estabelecida.

**Figura 6.** Percentagem de alteração dos marcadores da inflamação observados



Fonte: LIMA, 2022

Os dados elaborados anteriormente indicam significância estatística diante dos biomarcadores inflamatórios tais como, RPC, ferritina e diminuição da albumina sérica no organismo. A IL-6 que não foi evidenciada neste estudo, é uma potente citocina pró-inflamatória que estimula a RPC, que já é conhecida como um condutor de citocinas na COVID-19, promovendo assim, possíveis mecanismos de cascata de citocinas e processos inflamatórios sistêmicos no organismo (KEEDIE *et al.*, 2020). Panagiotis *et al.* (2020) descreveram diversos

testes laboratoriais em 30 pacientes com COVID-19 e 30 sem a doença, durante o período entre 15 de março e 18 de abril, foi identificado que os pacientes com COVID-19 comparado ao grupo sem a doença, demonstraram aumento nos índices de resposta inflamatória ( $p < 0,003$ ) e no índice de agregação inflamatória sistêmica ( $p < 0,0007$ ), não havendo diferenças significativas nos marcadores hepáticos ALT ( $p=0,27$ ) e AST ( $p=0,67$ ). Já o marcador de processos inflamatórios albumina ( $p=0,64$ ), também não apresentou uma significância estatística relevante.

Quando observamos o estudo de Zhang Jin *et al.* (2020) incluindo 140 pacientes hospitalizados infectados com COVID-19, identificamos que houve um aumento nos níveis de RPC ( $p < 0,001$ ) e D-dímero ( $p < 0,001$ ), com os níveis de CPK pouco relevante quando comparado com os casos não graves da doença, sugerindo correlações com distúrbios de coagulação e inflamações sistêmicas decorrentes do vírus. O estudo conduzido por Guan *et al.* (2020) incluiu dados robutos com 1099 pacientes diagnosticados com COVID-19 laboratorialmente confirmados de 552 hospitais em 30 províncias, regiões autônomas e municípios localizados na China, no período de 11 de dezembro a 29 de janeiro de 2020. Ao analisar os dados, foi identificado que, a grande maioria dos pacientes apresentavam níveis elevados de RPC, já os marcadores com menos frequência comparados com a proteína C reativa foram níveis elevados de ALT, AST, CPK, D-dímero. Pacientes em estado de saúde mais grave tinha diversas anormalidades laboratoriais proeminentes quando comparados com os pacientes em estado de saúde não tão grave.

De uma forma diferente o estudo conduzido por Xia *et al.* (2020), incluiu 20 pacientes pediátricos para análise clínica e laboratorial no período de 23 de janeiro a 8 de fevereiro de 2020. Sendo assim, foi observado que houve aumento dos marcadores, ALT em 5 casos, CKMB em 15 casos e RPC em 16 casos, importante ressaltar que durante o curso da doença 8 pacientes foram coinfectados com outros patógenos, podendo assim, ter ou não correlação com as alterações laboratoriais descritas. Já o estudo de Sun *et al.* (2020) retrata das características clínicas e laboratoriais incluindo pacientes pediátricos em estado grave localizados no Hospital Pediátrico de Wuhan no período de 24 de janeiro a 24 de fevereiro de 2020, sendo descritos oito pacientes, com idade entre 2 meses a 15 anos, sendo 6 meninos e 2 meninas. Foi observado que, houve aumento dos marcadores, RPC, procalcitonina, LDH em 5 casos e ALT em 4 casos descritos. O nível de CPK diminuiu em 1 caso e aumentou em 2 casos, nível de creatinina diminuiu em três pacientes e aumentou em dois, houve um aumento nos níveis de bilirrubina total em um paciente relatado. Dois dos cinco pacientes pediátricos foram descritos com altos níveis de D-dímero no mesmo estudo.

Após comparação dos dados da literatura, com os dados reproduzidos neste estudo, observamos criteriosamente que existem semelhanças no que se diz respeito aos marcadores bioquímicos. Os dados correlacionados com o aumento nos níveis de D-dímero, troponina, creatinina, ureia, ALT, AST, ferritina, proteína C reativa, bilirrubina total e diminuição dos níveis de albumina foram conectivos com os dados conduzidos neste estudo. Já os marcadores, sódio, potássio, cloro e mioglobina obtiveram pouca expressão nos estudos avaliados, quando comparado com os outros biomarcadores. Para a acentuada significância dos elevados resultados obtidos, podemos referenciar fisiologicamente os papéis da coagulopatia disseminada, injúrias endoteliais e processos inflamatórios sistêmicos referentes ao SARS-CoV-2, como os protagonistas diante de vários coadjuvantes responsáveis pelo aumento nos níveis desses marcadores. Em conclusão, pacientes críticos com estado de saúde mais grave, ou pacientes em estado de saúde não tão críticos da doença, possuem uma série de alterações laboratoriais específicas e de respostas imunes inflamatórias diferentes, que podem ser conduzidas a diversos danos sistêmicos a longo prazo e graves complicações de saúde. Portanto, a identificação e entendimento precoce dessas características específicas, são de suma importância para o decorrer do tratamento desta patologia (GAUTRET *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2020; TAJBAKSHI *et al.*, 2021; YUN *et al.*, 2020).



## 6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que os marcadores bioquímicos, D-dímero, troponina, creatinina, ureia, ALT, AST, ferritina, proteína C reativa, bilirrubina total e albumina apresentaram significância estatística, e estão bem aparentes em pacientes diagnosticados com o SARS-CoV-2. No entanto, não houve diferenças estatísticas expressivas nos biomarcadores, sódio, potássio, cloro e mioglobina durante o presente estudo. Mais pesquisas com um maior índice de indivíduos são necessárias para determinar se existe prolongamento desses marcadores após recuperação da doença, e correlação entre perduração e possíveis consequências patológicas em decorrência das sequelas ocasionadas pelo vírus.

## REFERÊNCIAS

- BLOOM, Patricia P. *et al.* Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. **Hepatology**, v. 73, n. 3, p. 890-900, 2021.
- CARELLI, Guilherme Zart *et al.* Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e30191211115-e30191211115, 2020.
- CHAI, Xiaoqiang *et al.* Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. **bioRxiv**, 2020.
- CHEN, Tao *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **bmj**, v. 368, 2020.
- CHEN, TieLong *et al.* Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 75, n. 9, p. 1788-1795, 2020.
- DE ALMEIDA, Amanda Bócoli *et al.* Marcadores bioquímicos na COVID-19: Uma revisão na literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e6310313045-e6310313045, 2021.
- DE LUCENA, Thays Maria Costa *et al.* Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 597-600, 2020.
- DE MOURA, Francisco Hermano Rufino. Estudo in vitro do efeito do ácido ascórbico sobre os parâmetros de ureia e creatinina. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v. 49, n. 3, p. 245-8, 2017.
- DELANAYE, Pierre; CAVALIER, Etienne; POTTEL, Hans. Serum creatinine: not so simple! **Nephron**, v. 136, n. 4, p. 302-308, 2017.
- DOS SANTOS, Wagner Gouvea. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, p. 110493, 2020.
- DUSSE, Luci Maria SantAna *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 41-51, 2016.
- GAO, Zhiru *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 54, n. 1, p. 12-16, 2021.
- GARCÍA, Luis F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1441, 2020.
- GAUTRET, Philippe *et al.* Natural history of COVID-19 and therapeutic options. **Expert review of clinical immunology**, v. 16, n. 12, p. 1159-1184, 2020.
- GROTO, Anderson Dillmann *et al.* Avaliação de exames laboratoriais e sintomatologia de

pacientes com diagnóstico molecular positivo (RT-qPCR) para COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva em um município do Oeste do Paraná. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e14110917477-e14110917477, 2021.

GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HENRY, Brandon Michael *et al.* 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)**, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KADKHODA, Kamran. COVID-19: an immunopathological view. **MSphere**, v. 5, n. 2, p. e00344-20, 2020.

KEDDIE, Stephen *et al.* Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. **Clinical immunology**, v. 221, p. 108614, 2020.

KUMAR, Ashutosh *et al.* SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 3, p. 1343-1350, 2021.

KUMAR, Manoj; AL KHODOR, Souhaila. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of translational medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-9, 2020.

KUMAR, Vinay *et al.* COVID-19 pandemic: mechanism, diagnosis, and treatment. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v. 96, n. 2, p. 299-308, 2021.

LEI, Fang *et al.* Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. **Hepatology**, v. 72, n. 2, p. 389-398, 2020.

LI, Lin; ZHOU, Qi; XU, Jiancheng. Changes of laboratory cardiac markers and mechanisms of cardiac injury in coronavirus disease 2019. **BioMed research international**, v. 2020, 2020.

LIPPI, Giuseppe; FAVALORO, Emmanuel J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. **Thrombosis and haemostasis**, v. 120, n. 05, p. 876-878, 2020.

MAHMUDPOUR, Mehdi *et al.* COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. **Cytokine**, v. 133, p. 155151, 2020.

MANGALMURTI, Nilam; HUNTER, Christopher A. Cytokine storms: understanding COVID-19. **Immunity**, 2020.

MELENOTTE, Cléa *et al.* Immune responses during COVID-19 infection. **Oncoimmunology**, v. 9, n. 1, p. 1807836, 2020.

MOZOS, Ioana *et al.* Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 1058, 2017.

OLIVEIRA, Daniela S.; MEDEIROS, Nayara I.; GOMES, Juliana AS. Immune response in COVID-19: What do we currently know?. **Microbial Pathogenesis**, v. 148, p. 104484, 2020.

PALIOGIANNIS, Panagiotis *et al.* Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 07, p. 685-690, 2020.

PATEL, S.; MAHESHWARI, A.; CHANDRA, A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. **Journal of wound care**, v. 25, n. 1, p. 46-55, 2016.

PONTI, Giovanni *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 389-399, 2020.

QIAN, G.-Q. *et al.* Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 7, p. 474-481, 2020.

ROSTAMI, Mehrdad; MANSOURITORGHABEH, Hassan. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. **Expert review of hematology**, v. 13, n. 11, p. 1265-1275, 2020.

SALIAN, Vrishali S. *et al.* COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. **Molecular pharmaceuticals**, v. 18, n. 3, p. 754-771, 2021.

SAMUDRALA, Pavan Kumar *et al.* Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, v. 883, p. 173375, 2020.

SIDDIQI, Hasan K.; LIBBY, Peter; RIDKER, Paul M. COVID-19. A vascular disease. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 31, n. 1, p. 1-5, 2021.

SINGH, Satarudra Prakash *et al.* Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: a comprehensive review. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 275-299, 2021.

SUN, Dan *et al.* Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 3, p. 251-259, 2020.

TAJBAKSH, Amir *et al.* COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 19, n. 3, p. 345-357, 2021.

TEICH, Vanessa Damazio *et al.* Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.

UMAKANTHAN, Srikanth *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate medical journal**, v. 96, n. 1142, p.

753-758, 2020.

WANG, Dawei *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WUNGU, Citrawati Dyah Kencono *et al.* Meta-analysis of cardiac markers for predictive factors on severity and mortality of COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 551-559, 2021.

XAVIER, Analucia R. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020.

XIA, Wei *et al.* Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. **Pediatric pulmonology**, v. 55, n. 5, p. 1169-1174, 2020.

XU, Xiao-Wei *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **bmj**, v. 368, 2020.

YANG, Xiaobo *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, n. 2, p. 199-213, 2021.

YIP, Terry Cheuk-Fung *et al.* Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. **Gut**, v. 70, n. 4, p. 733-742, 2021.

YUN, Hu *et al.* Laboratory data analysis of novel coronavirus (COVID-19) screening in 2510 patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 507, p. 94-97, 2020.

ZENG, Furong *et al.* Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 96, p. 467-474, 2020.

ZHANG, Guqin *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104364, 2020.

ZHANG, Jin-jin *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 2020.

ZHAO, Dahai *et al.* A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias; Clinical Infectious Diseases; Oxford Academic. **Clinical Infectious Diseases**.

ZHOU, Fei *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.