

UNIVERSIDADE DE UBERABA
FABIANA RAQUEL CAIXETA

BIOMARCADORES NA COVID-19: REVISÃO NARRATIVA

UBERABA, MG

2022

FABIANA RAQUEL CAIXETA

BIOMARCADORES NA COVID-19: REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade de Uberaba
como parte dos requisitos para a conclusão
do Curso de Graduação em Farmácia

Orientadora: Profa. Ms. Isabel Cristina
Rezende Lopes

UBERABA, MG

2022

FABIANA RAQUEL CAIXETA

BIOMARCADORES NA COVID-19: REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade de Uberaba
como parte dos requisitos para a conclusão
do Curso de Graduação em Farmácia

Orientadora: Profa. Ms. Isabel Cristina
Rezende Lopes

Aprovada em: ___/ ___/ ___.

BANCA EAMINADORA

Profa. - Orientadora Universidade de Uberaba

Profa.(o)
Universidade de Uberaba

Profa.(o)
Universidade de Uberaba

Dedico ao meu esposo Leonardo,
meu filho Rodrigo.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado a oportunidade de estar aqui hoje aproveitando cada momento da vida, sabendo que nunca estou só, pois Ele sempre estará comigo guiando meus passos e me dando forças para enfrentar as adversidades.

A minha irmã Renata pelas palavras de apoio das inúmeras vezes que a vontade foi de desistir, pois o cansaço batia.

A minha amada Mãe Vanilda pelas palavras doces e de incentivos nos momentos difíceis.

Minha eterna gratidão a minha orientadora Isabel pelo acompanhamento e apoio para construção desse trabalho.

“A persistência é o melhor caminho do êxito”

Charles Chaplin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Relatos Casos de covid e mortes por COVID-19 no Brasil.....	10
Figura 2 - Estrutura viral e dos principais antígenos utilizados nos imunoensaios para detecção de anticorpos anti SARS-CoV-2.....	12
Figura 3 - Número de casos confirmados de COVID-19 no mundo.....	13
Figura 4 - Número de mortes confirmados de COVID-19 no mundo.....	13
Figura 5 - Representa o processo de ligação da proteína S do o SARS-CoV-2 ao receptor.....	15

RESUMO

Introdução: Atualmente, entende-se que o vírus SARS-CoV-2 é capaz de infectar diretamente células-alvo por acoplamento ao receptor da enzima conversora de angiotensina ECA-2, por isso, tecidos que contêm altos níveis de ECA-2 estão mais suscetíveis a infecção. Dentre eles, o de maior concentração são as células epiteliais dos alvéolos pulmonares, os enterócitos do intestino delgado, os colangiócitos e o endotélio. **Objetivo:** Descrever os biomarcadores utilizados na COVID-19. **Método:** Este estudo foi realizado através de revisão narrativa da literatura em que foram consultadas as bases de dados como: SciELO, BVS. **Resultados:** Para realizar o monitoramento da evolução da doença para casos graves é necessário avaliar parâmetros hematológicos, de coagulação e bioquímicos. Estudos mostraram que o hemograma apresenta alterações frequentes como: diminuição da hemoglobina, de linfócitos e de plaquetas. O estudo da coagulação mostra relação entre a doença e o processo inflamatório agudo que se desenvolve, principalmente nos casos mais graves, em que surgem eventos trombóticos. É importante enfatizar a elevação de citocinas, de ferritina e da proteína C reativa, o que está relacionado ao processo inflamatório desenvolvido na COVID-19. Além disso, parâmetros bioquímicos como a gasometria, enzimas hepáticas, troponina I, creatino-quinase e eletrólitos demonstraram grande utilidade no acompanhamento da evolução dos casos sintomáticos e graves da doença. A gasometria mostra alterações respiratórias e/ou metabólicas; as enzimas hepáticas avaliam o comprometimento hepático causado pela infecção ou pelos medicamentos utilizados no tratamento; a troponina I indica comprometimento cardíaco; a enzima creatino quinase mostrou-se alterada em casos em que houve dano celulares sistêmicos; o perfil eletrolítico é importante na avaliação do equilíbrio hidroeletrólítico. **Conclusão:** Os estudos mostram que a COVID-19 é uma doença sistêmica e que o sistema respiratório é o alvo viral primário para a progressão da doença. A partir da análise dos artigos estudados, foi possível destacar a importância de diversos biomarcadores hematológicos, de coagulação e bioquímicos. No entanto, em decorrência da doença causada pelo SARS-CoV-2 ser recente, e assim, consequentemente as suas complicações clínicas, novos estudos com amostragens maiores são ainda necessários para melhor esclarecimento das alterações laboratoriais causadas pela COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Biomarcadores Laboratoriais. ECA-2.

ABSTRACT

Introduction: Currently, it is understood that the SARS-CoV-2 virus is able to directly infect target cells by coupling to the angiotensin-converting enzyme receptor ACE-2, therefore, tissues that contain high levels of ACE-2 are more susceptible to infection. Among them, the most concentrated are the epithelial cells of the pulmonary alveoli, the enterocytes of the small intestine, the cholangiocytes and the endothelium. **Aim:** To describe the biomarkers used in COVID-19. **Method:** This study was carried out through a narrative review of the literature in which databases such as: SciELO, BVS were consulted. **Results:** To monitor the evolution of the disease for severe cases, it is necessary to evaluate hematological, coagulation and biochemical parameters. Studies have shown that the blood count shows frequent changes such as: decrease in hemoglobin, lymphocytes and platelets. The study of coagulation shows a relationship between the disease and the acute inflammatory process that develops, especially in the most severe cases, in which thrombotic events arise. It is important to emphasize the elevation of cytokines, ferritin and protein-C-reactive, which is related to the inflammatory process developed in COVID-19. In addition, biochemical parameters such as blood gas, liver enzymes, troponin I, creatine kinase and electrolytes have shown great utility in monitoring the evolution of symptomatic and severe cases of the disease. Gasometry shows respiratory and/or metabolic changes; liver enzymes assess liver impairment caused by the infection or the drugs used in the treatment; troponin I indicates cardiac involvement; the creatine kinase enzyme was altered in cases where there was systemic cell damage; the electrolyte profile is important in the assessment of fluid and electrolyte balance. **Conclusion:** Studies show that COVID-19 is a systemic disease and that the respiratory system is the primary viral target for disease progression. From the analysis of the articles studied, it was possible to highlight the importance of several hematological, coagulation and biochemical biomarkers. However, as the disease caused by SARS-CoV-2 is recent, and thus, its clinical complications, further studies with larger samples are still needed to better clarify the laboratory changes caused by COVID-19.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Laboratory Biomarkers. ECA-2.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	SARS-CoV-2 E COVID-19.....	11
2.1	Epidemiologia.....	13
2.2	Fisiopatologia.....	14
2.3	Mecanismo de inflamatório.....	16
3	BIOMARCADORES NA COVID-19.....	17
3.1	Biomarcadores hematológicos.....	17
3.1.1	Linfócitos.....	17
3.1.2	Neutrófilos.....	19
3.1.3	Hemoglobina.....	19
3.1.4	Hematocrito.....	20
3.2	Biomarcadores inflamatórios.....	20
3.2.1	Proteína C reativa.....	20
3.2.2	Ferritina.....	21
3.2.3	Interleucina 6.....	22
3.3	Biomarcadores da coagulação.....	23
3.3.1	Dímero D.....	23
3.3.2	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Tempo de Protrombina	24
3.3.3	Fibrinogênio.....	26
3.4	Biomarcadores bioquímico.....	26
3.4.1	Desidrogenase Láctica.....	26
3.4.2	Troponina.....	27
3.4.3	Aspartato aminotransferase, Alanina aminotransferase e Bilirrubina Total.....	27
3.4.4	Gasometria.....	28
4	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 foi descrita pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Devido à rápida disseminação da doença pelo mundo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) caracterizou-a em março de 2020 como uma nova pandemia. Em 3 de dezembro de 2021, foram relatados 525.467.084 casos de covid em todo o mundo até a data de 25 de maio de 2022, sendo que destes, 30.846.602 casos e 666.037 óbitos aconteceram no Brasil na figura 1 (WHO, 2022).

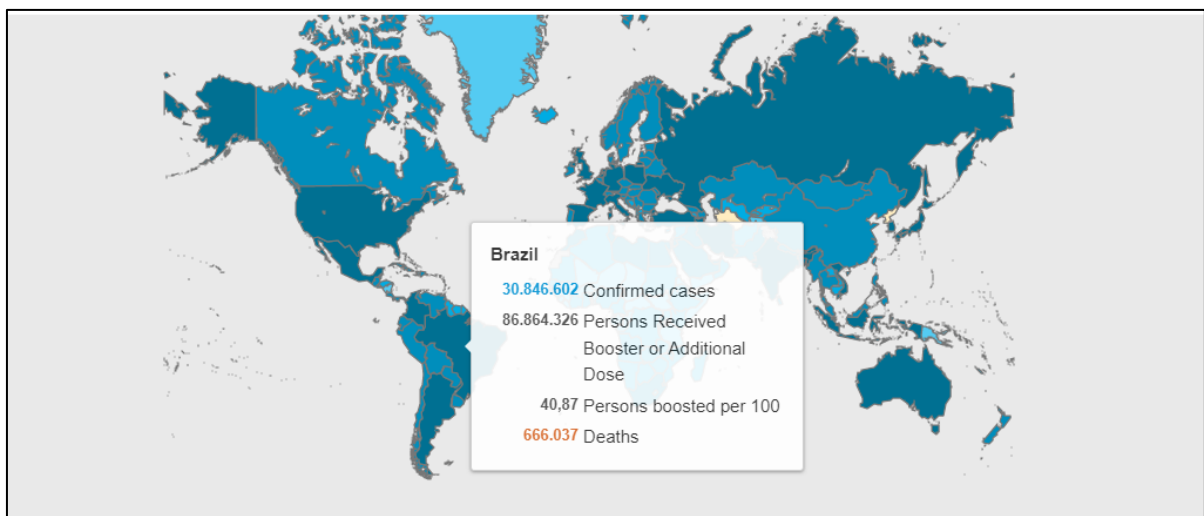


Figura 1 – Relatos Casos de COVID-19 e mortes por covid no Brasil
Fonte: (WHO, 2022).

Sintomas como febre, tosse seca, dispneia, fadiga, mialgia e cefaleia, são relatados por pacientes com COVID-19. Alguns pacientes apresentam no começo da doença, dentre as manifestações gastrointestinais, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e anorexia. O SARS-CoV-2 é capaz de infectar diretamente células-alvo por acoplamento ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 ECA-2, por conter nos seus tecidos altos níveis de ECA-2 estão mais suscetíveis a infecção. Dentre eles, o de maior concentração são as células epiteliais dos alvéolos pulmonares, os enterócitos do intestino delgado, os colangiócitos e o endotélio vascular (RIBEIRO-JUNIOR 2022).

Aproximadamente 20% dos hospitalizados necessitam ser internados na UTI para tratamento crítico. Ao contrário da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), com o seu curso clínico em duas etapas bem distintas da doença, a COVID-19 ainda precisa de mais definições. A primeira semana da doença é idêntica, coincidindo com dados recentes da carga

viral durante esse estágio. No entanto, estudos de caso controle e estudos de coorte são necessários para definir melhor a desenvolvimento clínica da doença. Um segundo estágio, como ocorre na SARS, também pode ser observado na COVID-19: comprometimento bilateral do trato respiratório inferior, em mais de 72% dos pacientes, tosse seca e dispneia com imagens radiológicas do tórax de opacidade em "vidro fosco" ocorrendo em 2/3 dos pacientes. (JAHNKE, 2021).

O objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão narrativa sobre os biomarcadores utilizados na COVID-19 importantes no monitoramento da evolução da doença para casos graves. Sendo necessário avaliar parâmetros hematológicos, inflamatórios, coagulatórios e bioquímicos. Para alcançar o objetivo proposto foi realizada uma revisão narrativa da literatura onde foram consultadas as bases de dados como: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

2. O SARS-CoV-2 e a COVID-19

O SARS-CoV-2, SARS CoV-1 e a MERS-CoV fazem parte do gênero β CoV. O SARS-CoV-1 e o MERS-CoV anteriormente promoveram epidemias com taxa de mortalidade de 10% e 35% respectivamente (CHAN, et al., 2020). Uma síndrome respiratória aguda grave denominada COVID-19. Esta doença é caracterizada por pneumonia, linfocitopenia, neutrofilia um processo hipercoagulatorio intenso, o que provoca em alguns casos, uma resposta inflamatória excessiva. Os vírus pertencentes aos grupos α CoVs e β CoVs são capazes de induzir infecções em humanos, geralmente os α CoVs induzem doenças assintomáticas ou casos leves, em contrapartida, os β CoVs causam doenças de grave prognóstico (LI, et al., 2020).

O SARS-CoV-2 é um dos membros pertencentes à família Coronaviridae e do grupo dos β coronavírus do qual também fazem parte os vírus SARS e MERS. O SARS-CoV-2 é o terceiro vírus, após o SARS a ser descrito como um agente zoonótico causador de doença respiratória em humanos pertencente à família dos coronavírus (DE BORDA BASTSCHAURE E JOVITA, 2020). Na COVID-19 o RNA vírus pertencentes à família Coronaviridae, formado por RNA de fita simples positiva, contendo um nucleocapsídeo e proteínas spike que conferem aparência de coroa solar além da ligação de alta afinidade a proteína humana ECA-2, outra

propriedade particular do SARS-CoV-2 é a presença de subunidade rica em resíduos de arginina, situada entre a junção de S1 e S2 (DE ALMEIDA, et al., 1984).

De acordo com a OMS, cerca de 80% dos pacientes com a doença podem ser assintomáticos ou apresentarem poucos sintomas, e, aproximadamente, 20% dos casos detectados necessitam de atendimento hospitalar. Os sintomas podem transformar de perda de paladar e olfato, um resfriado comum até uma síndrome gripal. Nesta última, pode haver desenvolvimento para um quadro respiratório agudo caracterizado por um estado febril ou febre, associada a dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, e até uma pneumonia severa, que pode levar ao óbito (MENEZES, 2020).

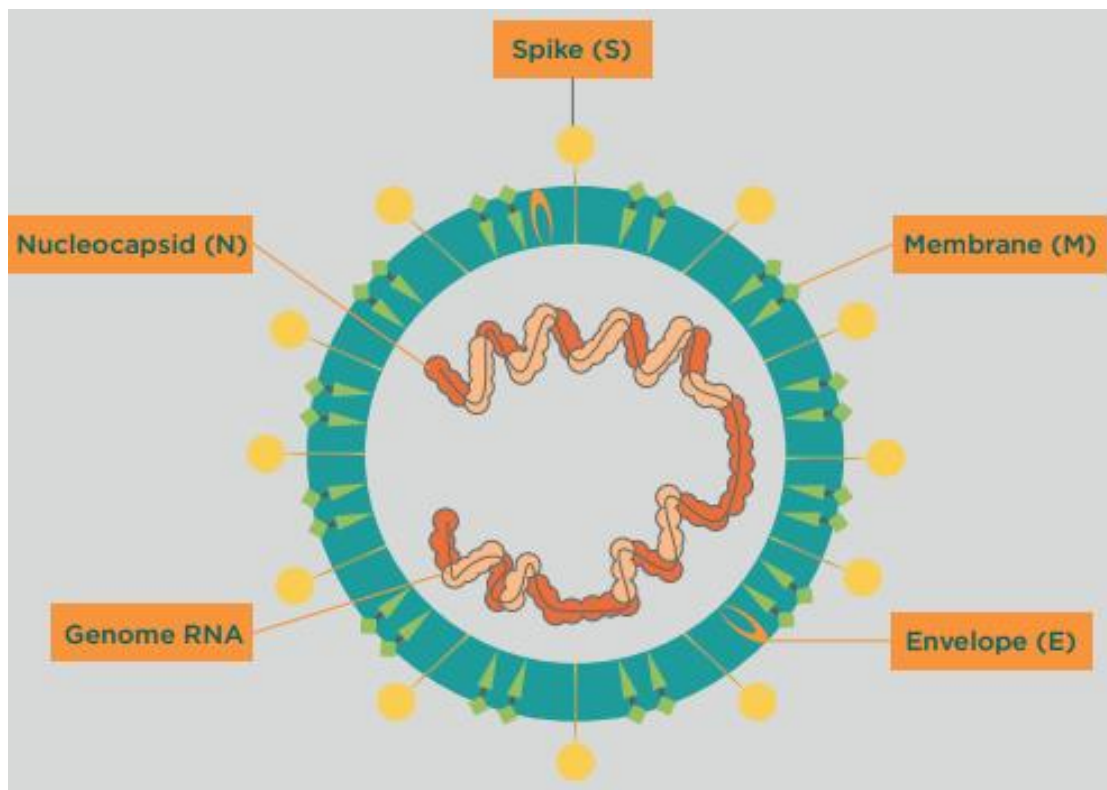


Figura 2 - Esquema da estrutura viral e dos principais antígenos utilizados nos imunoenaios para detecção de anticorpos anti SARS-CoV-2.

Fonte: Li G et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020,92(4):424-432.

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Em dezembro de 2019, iniciou-se um surto de COVID-19 na cidade de Wuhan, na China, e em janeiro de 2020 já havia casos registrados da doença em diversos países ao redor do mundo, o que levou a OMS a declarar Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e de acordo com a figura 3 de casos de COVID-19 no mundo e na figura 4 números de morte com COVID-19 no mundo (WHO, 2022). Devido a condição altamente infecciosa e rápida disseminação do vírus SARS-CoV-2, em 11 de março de 2020, a OMS decretou pandemia mundial (HORTA, 2022). O COVID-19 pode se manter incubado por cerca de 3 a 14 dias e, ainda assim, ser transmitido através de fômites ou por meio de tosse, espirro, que são os sintomas mais comuns nos pacientes acometidos pela doença (DA SILVA E NOGUEIRA, 2020).

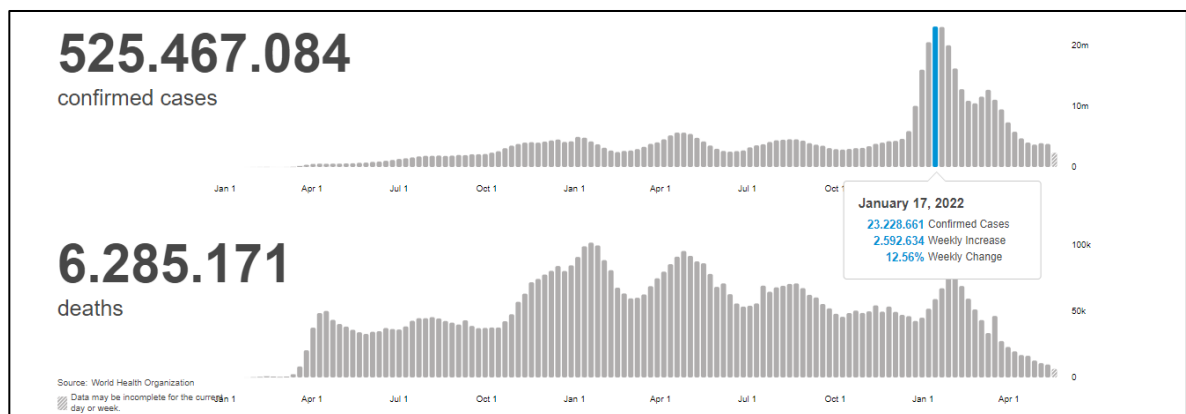


Figura 3. Número de casos confirmados de COVID-19 no mundo
Fonte (WHO, 2022)

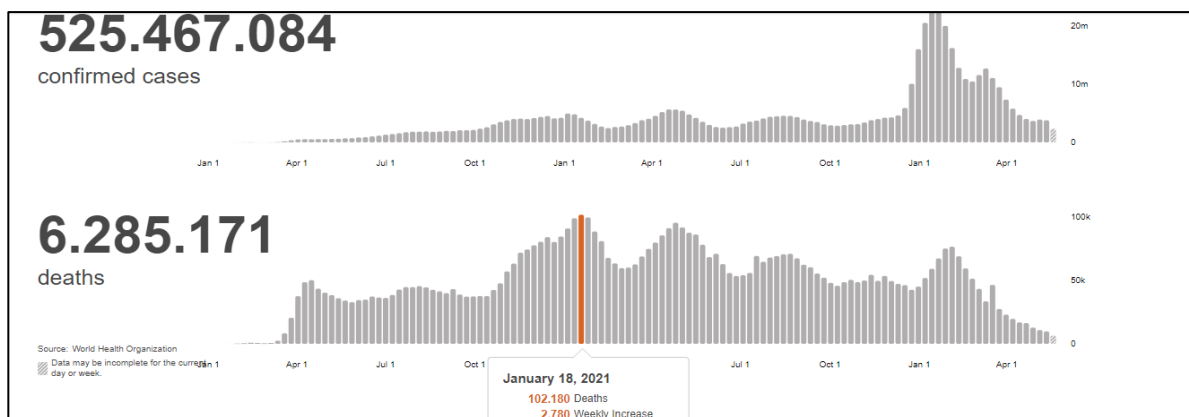


Figura 4. Número de mortes confirmadas de COVID-19 no mundo
Fonte (WHO, 2022)

2.2 FISIOPATOLOGIA

O vírus SARS-CoV-2 utiliza o receptor da ECA-2 para entrada e tropismo celular para infectividade. Nos humanos, o receptor ECA-2 é expresso nas vias aéreas superiores, onde provavelmente representa o local de entrada do vírus, e nas vias aéreas inferiores, principalmente nas células epiteliais dos alvéolos pulmonares AT2 e células ciliadas, e ainda são expressos nos enterócitos do intestino delgado, em células da mucosa oral, em células do miocárdio e em células do rim e do fígado (ELLINGHAUS, D. et al., 2020).

A ECA-2 degrada a angiotensina II, produzindo a angiotensina 1-7, a qual possui várias funções, inclusive regular, de forma negativa, ações da angiotensina II mediadas pelo receptor de angiotensina II tipo 1, como o RAS Sistema Renina Angiotensina (GHEBLAWI et al.,2020). A enzima ECA-2 possui uma variedade de funções, sendo uma delas um regulador importante do sistema renina-angiotensina que contribui com a homeostase fisiológica do organismo. Além disso, foi descoberto que o vírus SARS-CoV-2 entra nas células por meio desse receptor ECA-2 e conseqüentemente, órgãos que possuem esse receptor estão suscetíveis aos efeitos do coronavírus. O alinhamento negativo da enzima posteriormente à infecção pode levar a lesões múltiplas dos órgãos (NI et al.,2020).

Uma das adversidades mais comuns em pacientes com COVID-19 é a lesão cardíaca. Esse achado esclarece a quantidade de casos graves incluindo as lesões cardíacas (CHEN et al. 2020). A alta transmissibilidade do SARS-CoV-2 provavelmente relaciona-se à replicação viral ativa nas vias aéreas superiores nas fases pré-sintomática e sintomática (LI, et al., 2020). O vírus SARS-CoV-2 tem forma esférica, mas também pode assumir formatos polimórficos e o seu comprimento varia entre 80 e 160 nm. Esse vírus apresenta quatro proteínas estruturais: Proteína Spike (S), Proteínas do envelope (E), Proteínas de membrana (M) e Proteínas do nucleocapsídeo (N) (XU, et al., 2020).

As proteínas S, E e M, são proteínas transmembranares e formam o envelope do vírus que está localizado na bicamada fosfolipídica da membrana, e esse envelope envolve as proteínas N e o RNA viral associado. A proteína M é a principal responsável pelo formato do vírus, e, essa proteína junto com a proteína S, estão envolvidas na montagem do vírus durante a replicação e na ligação às superfícies das células. As proteínas N ficam associadas ao RNA

viral e formam uma estrutura de núcleo capsídeo no interior do envelope (SUNGNACK, et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 utiliza como receptor para entrada nas células o receptor ECA-2 presente no epitélio respiratório. A proteína S (S1) do vírus liga-se a ECA-2 e a subunidade (S2) da proteína S dá continuidade ao processo de fixação viral, onde a Serina Protease (TMPRSS2) cliva a proteína S ativando a proteína S2 e induzindo a endocitose e fusão da membrana do envelope viral com a membrana plasmática epitelial, com isso, os componentes do núcleo capsídeo viral adentram a célula e posteriormente inicia-se a replicação e tradução, a figura 5 - representa o processo de ligação da proteína S do o SARS-CoV-2 ao receptor . Na replicação viral, os componentes virais se reúnem em novos vírus íntegros, eles irão brotar a partir da superfície da célula, uma vez que são armazenados dentro dos vacúolos (CHAI, et al., 2020).

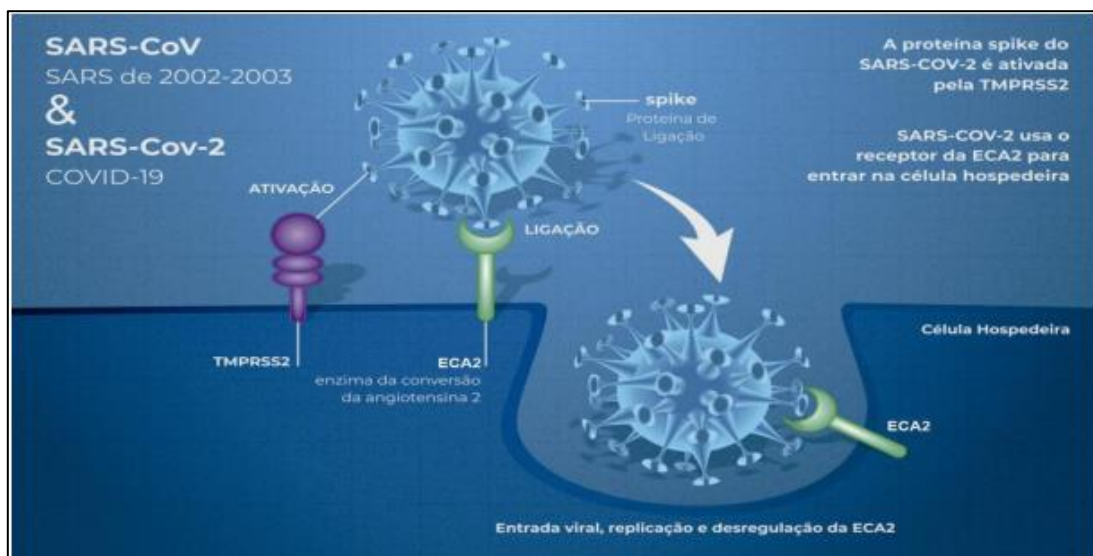


Figura 5. Representa o processo de ligação da proteína S do o SARS-CoV2 ao receptor
 Fonte: COSTA et al. (2020) Arquivo Brasileiro de Cardiologia, O Coração e a COVID-19.

Pode-se observar que o SARS-CoV-2 adentra no corpo através do trato respiratório através dos cílios apicais, faz ligação com o receptor ECA-2 presente nos pulmões, se replica no epitélio da mucosa do trato respiratório e nas células epiteliais alveolares por meio dos microvilos, tendo como implicação a danificação do epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares. Entretanto, é importante pontuar que as respostas imunológicas do hospedeiro contra o SARS-CoV-2 podem também colaborar consideravelmente para a patogênese do COVID-19 (DA SILVA, et al., 2021).

2.3 MECANISMO INFLAMATÓRIO

Os mecanismos de distúrbio da coagulação na COVID-19 são complexos, porém, já se postula que a endoteliopatia e a ativação plaquetária podem ser fatores importantes, acarretando o dano direto das células endoteliais e o desequilíbrio da resposta inflamatória, manifestando-se por trombose venosa, arterial ou microvascular. Dentre as principais condições de risco para complicações encontramos que em idosos é tido como consenso na maioria dos artigos, tendo a idade média variando de 65-70 anos. Isso se deve tanto a senescência do sistema imunológico, como também a associação entre idade avançada e a coexistência de comorbidades. O sexo masculino é outra condição de risco associado tanto aos aspectos graves da doença como a desfechos fatais, cuja frequência varia entre 84,2% em infectados com COVID-19 que não sobreviveram a 46,6% naqueles que sobreviveram (TIBURI, 2021).

Neste cenário, o adoecimento pelo β coronavírus é um grave evento de saúde pública, que tem exigido do Estado e da sociedade muitas adaptações e novos hábitos para se driblar a propagação da doença. A importância de se estudar esse fenômeno decorre da fácil e alta transmissibilidade do vírus, como também da grande morbimortalidade. Pode haver graves complicações, principalmente decorrentes de um estado de hipercoagulabilidade sustentada, na qual os mecanismos fisiopatológicos ainda precisam ser definidos (HOTTZ, et al., 2020).

Nos últimos anos, alguns biomarcadores de inflamação sistêmica tornaram-se disponíveis nos principais analisadores de sangue como parte do hemograma completo ou como parâmetros medidos no modo de pesquisa. Entre estes novos parâmetros estão a expressão de CD64 de neutrófilos, volume celular médio de neutrófilos e monócitos, fração imatura de granulócitos, índice delta de neutrófilos e a amplitude da variação de tamanho dos monócitos. Uma exceção são os monócitos, que foi relatado como aumentado em quase todos os pacientes infectados com COVID-19, principalmente naqueles com os piores sintomas clínicos, de acordo com dados recentemente relatados em uma revisão (FLEURY, 2020).

Entretanto, estes dados dos monócitos devem ser interpretados com cautela, uma vez que a presença de linfócitos reativos em pacientes positivos para COVID-19 pode resultar em um monócito falsamente elevado. Outra aplicação potencial dos dados derivados do hemograma seria o uso de fórmulas como a relação de neutrófilos/linfócitos, relação de plaquetas/linfócitos e relação de monócitos/linfócitos atuando como adjuvantes para avaliar a

extensão da inflamação. Embora ainda não existam estudos mais aprofundados, envolvendo um número maior de pacientes, relataram um aumento nas plaquetas/neutrófilo em pacientes com doença grave em comparação com aqueles com curso mais brando (FATER, et al., 2020).

Foi sugerido que uma alta relação plaquetas/linfócitos poderiam indicar uma tempestade de citocinas mais pronunciada devido à maior ativação plaquetária. Considerada como um novo índice de inflamação, a relação plaquetas/linfócitos reflete principalmente o nível de inflamação sistêmica. Estudos anteriores confirmaram que a relação plaquetas/linfócitos está intimamente relacionada também a tumores, diabetes, doença coronariana e doenças do tecido conjuntivo. Além disso, o aumento da relação plaquetas/linfócitos estão relacionadas ao tamanho do tumor, infiltração de linfonodos, metástase e ao prognóstico, podendo ser usada como potencial indicador inflamatório para o diagnóstico de pneumonia (FLEURY, 2020).

As plaquetas circulam em sua forma inativa, podendo ser ativadas ligeiramente no local da lesão vascular ou em resposta às citocinas pró-inflamatórias ou fatores infecciosos. A liberação de fator 4 plaquetário pode promover a formação de linfócitos, e a presença de plaquetas ativadas aumenta a adesão de linfócitos ao endotélio, promovendo, assim, sua migração para locais de inflamação. Os linfócitos são as principais células imunoativas do corpo humano, e sua contagem representa um marcador precoce de estresse fisiológico e inflamação sistêmica. A vantagem da utilização da relação plaquetas/linfócitos é que este marcador se relaciona à agregação plaquetária e à reação inflamatória e talvez seja mais valiosa na previsão de várias inflamações do que a contagem de plaquetas ou linfócitos isoladamente (FLEURY, 2020).

3 BIOMARCADORES NA COVID-19

3.1 BIOMARCADORES HEMATOLÓGICOS

3.1.1. Linfócitos

De acordo com Cabrera e Frizzo, 2021 os linfócitos e seus subconjuntos desempenham um papel importante na manutenção da função do sistema imunológico. Tal como acontece com as doenças imunológicas e outras doenças infecciosas, a infecção por vírus também pode levar à desregulação dos níveis de subconjuntos de linfócitos. Desde o início da pandemia diversos estudos demonstram a relação neutrófilo/linfócito (RNL) e descrevendo a utilidade como preditor de gravidade e desfecho da doença. Quanto maiores os resultados da RNL,

maiores são os valores de citocinas inflamatórias e maior será a gravidade com pior prognóstico da doença.

A linfopenia na COVID-19 é um impacto significativo no sistema hematopoiético e na hemostasia. A linfopenia pode ser considerada um achado laboratorial fundamental, com importante potencial prognóstico. Neste período, uma linfopenia absoluta e relativa significativa se torna evidente. Linfopenia grave (abaixo de $0,6 \times 10^9/L$) pode ser considerada um dos indicadores de admissão precoce na UTI. Em uma recente metanálise, foi observado que 35% a 75% dos pacientes desenvolveram linfopenia e que esta foi uma característica frequente identificada entre os pacientes que foram a óbito. Em crianças, a linfopenia é muito menos comum, como demonstrado em um estudo chinês, no qual a linfopenia foi identificada em apenas 3% dos pacientes pediátricos (FLEURY, 2020).

O abaixamento substancial no número total de linfócitos indica que o COVID-19 poderia afetar as células imunes e inibir, de certa forma, a função imune celular. Isto pode ser explicado pela expressão do receptor ECA-2 pelos linfócitos, havendo desta forma a infecção direta do SARS-CoV-2 a estas células, levando-as a destruição. Além disso, a infecção pelo COVID-19 causa tempestade de citocinas, levando a uma alta frequência de doenças imunológicas e mortalidade. Essa resposta de citocinas é caracterizada por níveis marcadamente acrescidos de interleucinas, principalmente IL-6. A acidose láctica coexistente, que pode ser mais proeminente entre pacientes com câncer, aumenta o risco de complicações na COVID-19 e também pode inibir a proliferação de linfócitos. Os linfócitos e suas subpopulações exercem um papel importante na manutenção da função do sistema imunológico. Tal como acontece com doenças imunes e outras doenças infecciosas, as infecções por vírus até podem levar à desregulação nos níveis destas subpopulações. Quando conferidos a indivíduos sadios, os pacientes com COVID-19 apresentam significativa diminuição de linfócitos totais e das subpopulações de células T CD4 e CD8, células B e NK. Os pacientes com casos mais graves apresentam linfócitos totais expressivamente mais baixos assim como células T CD4, CD8 e células B. Em pacientes responsivos, os linfócitos totais, células T CD8 e células B aumentam, acompanhando a evolução do quadro clínico. A presença de linfócitos reativos pode ocorrer, de modo geral, exibindo heterogeneidade morfológica. (GUAN, et al., 2020).

3.1.2. Neutrófilos

O papel dos neutrófilos e de suas armadilhas extracelulares na COVID-19 está muito bem esclarecido na literatura, que mostra que neutrófilos têm ação microbicida fundamental contra bactérias, mas não é muito típica sua participação nas respostas antivirais. No entanto, estudos têm atribuído a resposta exacerbada de pacientes com pneumonia grave associada ao COVID-19 à ativação de neutrófilos. Esses pacientes teriam aumento da inflamação pulmonar, de secreções mucosas espessas nas vias aéreas, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias séricas, danos pulmonares extensos e micro trombozes. A neutrofilia são características da infecção aguda, prediz pior prognóstico em pacientes com COVID-19, especula-se que o agravamento do quadro pulmonar e outras consequências sistêmicas estariam relacionadas com a morte dos neutrófilos e a significativa formação das NET (Neutrophil Extracellular Traps), artifícios extracelulares de material genético expelido juntamente com proteases, o que contribuiria para um aumento da resposta inflamatória e uma evolução desfavorável da doença. As NET são redes extracelulares formadas por material genético de neutrófilos, enzimas oxidantes e proteínas microbicidas. Possuem a função de erradicar patógenos, porém, quando não reguladas adequadamente e produzidas demasiadamente, têm potencial de desencadear uma cascata de reações inflamatórias, a qual gera destruição de tecidos, trombose microvascular e danos imutáveis no sistema respiratório, cardiovascular e renal. As enzimas-chave para sua formação são a elastase e a arginina-peptidil deiminase (DE SORDI, et al., 2020).

Foi descrito a presença dos marcadores de NET em soros de pacientes hospitalizados com COVID-19 e a capacidade de formação de NET dos neutrófilos em contato com o vírus *in vitro*, mas até a ocasião não foi possível definir causalidade e correlação com a gravidade. Vale destacar que o infiltrado de neutrófilos nos capilares pulmonares, o extravasamento no espaço alveolar e a mucosite neutrofílica são achados de autópsias de pacientes com COVID-19 grave (ZUO, 2020).

3.1.3. Hemoglobina

A redução de hemoglobina relaciona com o agravamento da COVID-19 e com a redução da saturação de oxigênio, pelo fato que a saturação de oxigênio é função da concentração de

hemoglobina. Uma redução na concentração de hemoglobina procede na redução da capacidade do transporte do oxigênio, e sucessivamente no conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) (PEREIRA, 2021).

3.1.4. Hematócrito

O hematócrito apresentou diferença significativa entre os dois grupos, sugerindo que um valor baixo de hematócritos pode estar associado a uma manifestação mais grave da COVID-19. Um estudo comparando a COVID-19 com a influenza também apontou que níveis baixos de hemoglobina e hematócrito estiveram associados a COVID-19 severa (CARELLI, et al, 2020).

3.2 BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

3.2.1 Proteína C reativa

Além desses marcadores, temos também a Proteína C Reativa (PCR). Essa proteína produzida pelo fígado é um importante marcador de condições inflamatórias. Demonstrou-se aumentada em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2, particularmente na forma grave da doença. Sua aplicação na COVID-19 foi destacada por um estudo retrospectivo de centro único em Wuhan, China, onde a maioria dos pacientes graves apresentaram níveis significativamente mais elevados em comparação com os não graves. (LACERDA, et al., 2021). Diferentemente do biomarcador anterior, o aumento de PCR pode estar mais associado ao início da tempestade de citocinas causada pela infecção por SARS-CoV-2 e tem melhor acuidade para diferenciar entre os estados de pneumonia grave e não grave da enfermidade em questão, apesar de também ser evidente em múltiplos processos inflamatórios agudos e crônicos causados por outras doenças (SANTOS, 2022).

3.2.2 Ferritina

A Ferritina (FT) é uma proteína fundamental no armazenamento do ferro, armazena até 4500 átomos de ferro férrico que macrófagos, hepatócitos e células de Kupffer secretam, apesar de sua via secretora ainda não estar totalmente clara. É composta por 24 subunidades que se dividem em dois tipos H e L. A cadeia pesada é básica e possui atividade ferroxidase necessária para a captação do ferro, oxida o Fe (II) em Fe (III); a leve é ligeiramente ácida e auxilia na hidrólise e formação do núcleo férrico. Dessa forma, ao perceber a elevação característica de ferritina sérica nos infectados pelo SARS-CoV-2, pode-se compará-la com a elevação nas síndromes hiperferritinêmicas, conjunto de quatro condições clínicas que tem como sinal comum o alto nível de FT e estabelecer parâmetros e comparações com terapias eficazes a essas síndromes que podem ser relevantes no tratamento de COVID-19. Ligam aos IRE's (elemento responsivos ao ferro) da FT e suprimem sua tradução; quando o pool de ferro lábil é alto, essas proteínas reduzem sua interferência no RNAm, o que eleva a produção. Além do ferro, outros fatores podem interferir na capacidade de ligação das IRP's (proteína reguladora do ferro) ao RNAm. O estresse oxidativo, por exemplo, com a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), é capaz de inibir a atividade das IRPs, o que aumenta a produção de FT. Tais evidências demonstram que vias de inflamação influenciam na expressão da FT. Para o papel de molécula sinalizadora, é necessário que haja receptores específicos. Enquanto vários tipos celulares, como os linfócitos T e B, apresentam receptores para a ferritina H, apenas as células hepáticas apresentam, receptores para ambas as cadeias (DE SOUSA JUNIOR, 2022).

A (FT) L extracelular é reconhecida pelo SCA-RA, um receptor do tipo scavenger presente na superfície de células humanas dos rins e do baço principalmente. Essa interação pode contribuir para obtenção de ferro por essa célula, pois esse receptor age entregando ferro ao citoplasma, onde são ativados IRE's. Ainda assim, não está resolvido se o SCA-RA é um componente de receptor ferritinêmico único ou uma interação ferritina-scavenger comum. Em outra mão, somente (FT) extracelular H foi capaz de se ligar, em ratos, ao domínio 2 de imunoglobulina e mucina da família de células T TIM-2, um receptor. Este, aparentemente, não possui um gene ortólogo em humanos, apesar disso, o gene TIM-1 humano compartilha algumas funções iguais às dele. A (FT) H pode suprimir a proliferação de células T, e B, além de inibir a diferenciação, migração e também proliferação das células mieloides. Os mecanismos da realização dessas funções ainda não estão totalmente claros, mas podem

participar desse processo: vias de sinalização para receptores específicos de H-(FT) (como o TIM-2), indução da produção de IL-10 (que atuará reduzindo a proliferação de células T) ou até mesmo pela down regulation do CD 2. Cabe pontuar que a migração de células imunes e proliferação é conduzida por um sistema de citocinas-quimiocinas e a (FT) H possui um papel relevante nesse processo, pois foi demonstrado que ela pode se ligar ao receptor de quimocina CXCR, formando um complexo que impede a sinalização e ativação da MAPK, família que apresenta um importante papel na proliferação celular, diferenciação e migração (DE SOUSA JUNIOR, 2022).

A COVID-19 severa pode desencadear uma reação inflamatória, com altos níveis de (FT) e de citocinas e que pode conduzir a uma falência múltipla de órgãos. Além destas características em comum com as síndromes hiperferritinêmicas, a COVID-19 severa também apresenta outras similaridades, como a linfopenia, coagulopatia, atividade reduzida dos NK, febre, SDRA e testes de função hepática irregulares. De fato, a COVID-19 severa conduz a estados semelhantes ou até mesmo a essas próprias síndromes. Além disso, já foi registrado em pacientes críticos a presença de anticorpos antifosfolipídios e coagulopatia, semelhantes ao estado de cAPS. Sendo assim, é interessante buscar e comparar e resultados de terapias, que se mostram efetivas para a melhora destas síndromes, para assim, analisar sua eficácia contra a COVID-19 (DE SOUSA JUNIOR, 2022).

3.2.3. Interleucina 6

Essa interleucina (IL-6) é um mediador mais precoces e importante de indução e controle da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos durante estímulos dolorosos, como trauma, infecção, operação e queimadura. Após lesão, concentrações plasmáticas de IL-6 são detectáveis em 60 minutos, com pico entre 4 e 6 horas, podendo continuar por 10 dias. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos e células matadoras naturais (OLIVEIRA, et al., 2011).

O SARS-CoV-2 pode induzir respostas anormais de macrófagos e células dendríticas através da infecção, que controlam a diferenciação de células T hiperativadas, possivelmente através da resposta IFN tipo I alterada e a produção de citocinas, incluindo IL-6. O SARS-CoV-

2 pode induzir respostas anormais de macrófagos e células dendríticas através da infecção, que controlam a diferenciação de células T hiperativadas, possivelmente através da resposta IFN tipo I alterada e a produção de citocinas, incluindo IL-6. O eixo IL-6 é um outro ponto fundamental para a amplificação dessa resposta inflamatória excessiva e está relacionada à regulação negativa da ACE-2 nas células pulmonares de pacientes com COVID-19. O SARS-CoV-2, ao infectar células epiteliais e endoteliais, é capaz de induzi-las a realizar endocitose do receptor ACE-2, de maneira que a expressão dessa enzima nessas células é diminuída e ocorre um aumento dos níveis séricos de Angiotensina II, molécula que, ao se associar ao receptor AT1, proporciona efeitos maléficos aos tecidos. Essa condição relaciona-se com a amplificação de IL-6, uma vez que complexos Ang II colaboram para a ativação das vias de sinalização do NF- κ B, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais. Esses processos contribuem, por sua vez, para a liberação de uma série de produtos pró-inflamatórios oriundos de genes alvo do NF- κ B o que intensifica a inflamação pulmonar, o aumento da permeabilidade vascular e, conseqüentemente, a insuficiência respiratória aguda, assim como também contribui para a exacerbação da tempestade de citocinas (SILVA, 2021).

3.3 BIOMARCADORES DA COAGULAÇÃO

3.3.1. Dímero D

De acordo com Oliveira, 2022, O dímero D é o resultado do processo de fibrinólise, gerado através da formação de um coágulo, seguido de uma ativação da enzima plasmina, degradação da fibrina, resultando por último no DD (dois fragmentos D da fibrina), a presença dele depende diretamente do nível de coagulação e ativação da fibrinólise. Em razão das disfunções das células endoteliais e respostas inflamatórias às infecções virais, que provocam uma ativação excessiva da cascata de coagulação e das plaquetas, o dímero D se eleva, o que acrescenta a produção de trombina e conseqüentes problemas na coagulação pelo desequilíbrio entre os mecanismos homeostáticos pró e anticoagulantes. (OLIVEIRA, et al., 2022).

Os distúrbios da coagulação são relativamente frequentes entre os pacientes com COVID-19, principalmente entre aqueles com doença grave. Em um estudo retrospectivo multicêntrico, realizado nos primeiros dois meses da epidemia, 46,4% dos pacientes com infecção confirmada apresentaram aumento dos valores de dímero D ($\geq 0,5$ mg/L), sendo os

resultados mais altos observados nos casos mais grave. Em um outro estudo retrospectivo na China foi demonstrado que os níveis de dímero D apresentavam valores mais elevados no momento da admissão hospitalar naqueles pacientes que necessitaram de maiores cuidados e de tratamento intensivo. A dinâmica dos resultados do dímero D durante a evolução da infecção pode refletir a gravidade do quadro, e o aumento de seus níveis está associado a decorrências de pacientes com pneumonia (FLEURY, 2020).

3.3.2. Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Tempo de Protrombina

O tempo de protrombina (TP) avalia os fatores VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogênio, logo, está principalmente relacionado com a via extrínseca. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) avalia os fatores VIII, IX, XI e XII, além dos fatores X, V, protrombina (II) e fibrinogênio, está relacionado principalmente com a via intrínseca. Nesse estudo, o TP prolongado na admissão foram considerados um forte preditor para desfechos graves na doença COVID-19. Como TP e TTPA avaliam a integridade das vias extrínseca e intrínseca da coagulação, respectivamente, bem como os dois também são afetados pela via comum, o prolongamento do TP e do TTPA nos pacientes que não sobreviveram, pode indicar a ativação da coagulação e o consumo de fatores de coagulação (RIBEIRO, 2022).

Coagulopatia e dano endotelial coagulopatia e dano endotelial são ocorrências chave na COVID-19 grave, com relatos frequentes de doenças arteriais e tromboembolismo venoso. Entre 21% e 69% dos pacientes criticamente enfermos com COVID-19 apresentam tromboembolismo, excedendo em muito a ocorrência de 7,5% relatados em pacientes cirúrgicos na unidade de terapia intensiva (UTI). Além disso, a COVID-19 tem maior prevalência de trombose do que a gripe. Dados disponíveis sugerem uma associação entre coagulação desordenada e gravidade da insuficiência pulmonar e mortalidade. Pacientes com COVID-19 grave frequentemente apresenta sinais de hipercoagulabilidade, ou seja, alta circulação de dímero D concentrações (3-40 vezes as concentrações normais), aumento do fibrinogênio, aumento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado, e trombocitopenia. As concentrações de dímero D são consistentemente maior em pacientes com COVID-19 grave do que em pacientes de UTI geral e pacientes com pneumonia não relacionada ao COVID-19 (DA SILVA, 2021).

De modo geral, os pacientes com infecção pelo coronavírus apresentam os parâmetros de coagulação alterados sugerindo um quadro de sepse ou coagulação intravascular disseminada (CIVD). O TP têm sido considerados como indicadores úteis do prognóstico e da gravidade da COVID-19 (FLEURY, 2020).

Entre os pacientes com pneumonia por coronavírus, o aumento do TP foi associado ao aumento do risco de SDRA, enquanto os níveis aumentados de dímero D foram expressivamente associados ao aumento do risco de SDRA e morte. De acordo com os critérios de diagnóstico da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para o diagnóstico da CIVD, 71,4% dos pacientes que não sobreviveram à pneumonia associada a COVID-19 tiveram diagnóstico confirmado. Entre os sobreviventes, apenas um paciente teve o diagnóstico de CIVD confirmado. Esses achados confirmam a enorme importância do monitoramento laboratorial regular nestes pacientes. O tempo médio para a manifestação da CIVD foi de quatro dias a partir da internação. Em um estudo prospectivo, avaliando-se o perfil de coagulação de pacientes com COVID-19, os níveis de dímero D e fibrinogênio foram marcadamente mais altos que os observados entre pacientes saudáveis. Além disso, pacientes mais graves apresentaram valores mais altos de dímero D do que aqueles com manifestações mais leves. Este quadro sugere que os parâmetros de coagulação durante o curso da pneumonia por Coronavírus estão significativamente associados ao prognóstico (WU, et al., 2020).

São vários os fatores que levam a esse quadro com como a imobilização prolongada, a desidratação, o estado inflamatório agudo, a presença de outros fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular, história prévia de TEV e trombofilia genética clássica, como a mutação heterozigótica do fator V, são comorbidades comuns em pacientes COVID-19 hospitalizados, que potencialmente podem aumentar o risco de TEV. A probabilidade de ativação e ou dano de células endoteliais devido à ligação do vírus ao receptor ECA 2 pode aumentar ainda mais o risco de TEV. A liberação de uma grande quantidade de mediadores inflamatórios e o uso de hormônios e imunoglobulinas em pacientes graves podem levar a um aumento da viscosidade do sangue. A combinação de todos os fatores acima pode levar à episódio de trombose venosa profunda (TVP) ou até à possibilidade de embolia pulmonar (EP) letal devido à migração de trombo. Assim, diante desse risco de TEV, a aplicação da tromboprolaxia farmacológica é obrigatória em pacientes hospitalizados com COVID-19 (TERPOS, et al., 2020).

3.3.3. Fibrinogênio

O fibrinogênio é uma glicoproteína responsável pela agregação plaquetária na hemostasia. Ele é um biomarcador sugestivo de lesão, infecção ou inflamação produzido pelos hepatócitos sob o estímulo de citocinas, como a IL-6. Os níveis elevados de fibrinogênio em pacientes com COVID-19 estão associados à hipercoagulabilidade e, conseqüentemente, possível trombose. Visto que o fibrinogênio pode extravasar do plasma devido à elevação da penetrabilidade vascular e causando danos aos alvéolos, esse, difundido, juntamente com supressão inconclusa motivando a um estado de hipofibrinólise. De modo crítico, essa fibrina insolúvel colabora para que conceba fibrose pulmonar e segmentações desfavoráveis. Condições essas que elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias, gerando assim, uma resposta imune desregulada mediada pelo aumento dessa proteína (DE CASTRO COLARES, 2021)

3.4 BIOMARCADORES BIOQUÍMICOS

3.4.1. Lactato Desidrogenase

A desidrogenase láctica (LDH) é uma enzima que participa do processo de glicólise nas células. Presente em diversos tipos celulares do nosso organismo é uma boa indicadora do rompimento celular, o que ocorre com frequência em casos mais graves da doença COVID-19, tornando-a, conseqüentemente, uma boa indicadora de gravidade da doença. Um estudo encontrou níveis significativamente mais elevados de LDH em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do que em pacientes não UTI. Outro estudo envolvendo 1.099 pacientes correlacionou a extensão do dano tecidual e da inflamação dos pacientes com COVID-19 com o aumento dos níveis de LDH. Além disso, quando os níveis de LDH foram correlacionados com as tomografias, níveis significativamente mais altos refletiram a gravidade da pneumonia. Os dados encontrados em nosso estudo novamente são consoantes com os dados da literatura, uma vez que os pacientes internados apresentaram um aumento significativo desse biomarcador quando comparado aos pacientes ambulatoriais (LACERDA, et al., 2021).

3.4.2. Troponinas

Elevação de biomarcadores cardíacos, como Troponina T (TnT), a presença de complicações como necessidade de ventilação mecânica foi maior neste grupo. Os biomarcadores supracitados são importantes nas descobertas dessas complicações cardíacas, estando relacionados a diversos casos graves de infecção por COVID-19. Dentre esses biomarcadores se encontra uma família de proteínas chamada Troponinas, responsáveis pelo controle da contração muscular. Existem dois tipos de Troponinas que estão em pequenas quantidades no sangue e são encontradas apenas no coração. No entanto, quando alguma lesão no músculo cardíaco ocorre, esses níveis são alterados, se tornando mais elevados em pacientes graves da doença quando comparado a casos mais leves. Essas alterações de Troponina I cardíaca revelaram alta relação com a mortalidade de pacientes com COVID-19, tendo em um estudo atingido um pico dias antes de alguns pacientes chegarem a óbito e em outro está presente em pacientes com lesão cardíaca aguda. Em um indivíduo idoso sem doença cardiovascular pré-existente que sentiu sintomas como miocardite fulminante ao ser analisado, também foi identificado níveis alterados de Troponina I cardíaca (ALMEIDA JUNIOR, 2020).

3.4.3. Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST) e Bilirrubina Total

Desse modo, no que se refere a função hepática, para o grupo que evoluiu para o óbito, AST, ALT e bilirrubina total encontravam-se aumentados, cerca de 15 vezes, 9 vezes e 4,5 vezes, respectivamente, no momento de desfecho quando comparado à internação. Contudo, o grupo com desfecho de alta hospitalar, embora ainda apresentasse no desfecho aumento expressivo de ALT (63,63%), AST aumentou apenas 8,3% e a bilirrubina total reduziu em 22,2%, demonstrando que a lesão ainda existia, mas que a função do órgão havia apresentado melhora. Os pesquisadores demonstraram que 2 a 11% dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentavam alguma comorbidade hepática e que, os níveis de AST e ALT estavam alterados durante a progressão da doença em 14 a 53% dos indivíduos. Enquanto isso, relataram que pacientes diagnosticados com COVID-19 demonstravam na fase subclínica da doença, índices de anormalidades de AST menores quando comparado com

diagnóstico após o início dos sintomas, mostrando desta forma que as lesões hepáticas se apresentam mais predominante em quadros mais graves da doença. Em estudo com 99 indivíduos, que 43 apresentavam alterações na função hepática em diferentes graus, estando a bilirrubina total aumentada em 18% dos pacientes, junto com a elevação de AST e ALT, sendo 1 com lesão grave de função hepática, com AST de 1445 U/L (VR: até 32 U/L) e ALT de 7590 U/L (VR: até 41 U/L). Quando comparou os grupos de casos graves e não graves, foi verificada uma disparada diferença no nível de AST, com o estado mais severo da doença apresentando níveis bem significativos na admissão, mantendo-se mais elevados do que o estado leve. Ao analisar o ALT, foi observado aumento perceptível, porém não muito exorbitante quanto a AST na admissão dos sujeitos, tendo os valores normais rapidamente ultrapassado nos casos mais graves. Enquanto isso, os níveis de bilirrubina não apresentaram muita diferença entre os grupos. Os mesmos pesquisadores ainda dizem que a bilirrubina total foi importante para associar desfechos diferentes pela SARS-CoV-2. Sendo assim, os dados da avaliação da função hepática do presente estudo são consistentes com os resultados publicados na literatura e assim sugere que a AST possa se tornar um marcador para maior risco de mortalidade (DA SILVA, 2022).

3.4.4. Gasometria

Na COVID-19 as complicações respiratórias, estão envolvidos aspectos fisiológicos que influenciam na homeostase corporal e esses processos, estão implicados aos desequilíbrios acidobásicos, que, altera a relação dos gases sanguíneos e ao potencial hidrogeniônico (pH). Em consenso a este distúrbio, tem-se a gasometria, que é um exame feito com sangue arterial e que possibilita a quantificação desses parâmetros. Por ter relação com o sistema respiratório é bastante utilizado em casos de suspeita e monitoramento de acidose e alcalose respiratória e metabólica (DOS SANTOS SILVA, JUNIOR, ANDRADE, 2022).

A gasometria arterial por si só não fornece subsídios suficientes para diagnosticar a doença, mas ajuda a determinar se o paciente precisará de oxigênio suplementar. Apontam que é um exame bastante solicitado na rotina de uma Unidade de Terapia Intensiva, principalmente em pacientes com insuficiência respiratória, como é o caso da COVID-19. Estudos recomendam que pelo menos 17% a 35% das pessoas necessitam de leitos de UTI, e até 91% desses casos, precisarão de ventilação mecânica, devido hipoxia. Por esse motivo, a medição dos gases arteriais pode ajudar o profissional médico a recomendar a melhor terapêutica em relação ao

manejo da oxigenoterapia, que contribuirá com a melhora do paciente. Valores de pO₂ menores de 60mmHg, saturação menor que 90%, pH menor que 7,30 e pCO₂ acima de 50mmHg, já são indicativos de insuficiência respiratória (BRASIL, 2022).

4 CONCLUSÃO

Este estudo possibilitou analisar os dados apresentados e perceber a grande relevância que os biomarcadores laboratoriais têm junto aos pacientes com COVID-19 levando em consideração idade e comorbidades como diabetes e hipertensão. Através das análises do hemograma, coagulograma, dímero D, gasometria, lactato desidrogenase, ferritina, troponina e das enzimas hepáticas é possível acompanhar a evolução da doença, o que é de extrema importância principalmente nas formas graves da COVID-19 que apresentam risco de óbito.

No entanto, em decorrência da doença causada pelo SARS-CoV-2 ser recente, e assim, consequentemente as suas complicações clínicas, novos estudos com amostragens maiores são ainda necessários para melhor esclarecimento das alterações bioquímicas e hematológicas causadas pela COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA JUNIOR, Gustavo Luiz Gouvêa de et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do peptídeo natriurético tipo B em pacientes internados por COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 660-666, 2020. Acesso em: 05 de maio. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 25 de maio. 2022.

BRASIL. Governo de São Paulo. **Como é feito o diagnóstico da COVID-19?** Acesso em: 25 de maio. 2022.

CABRERA, Gabriela Maio; FRIZZO, Matias Nunes. Parâmetros leucocitários como biomarcadores na COVID-19. **Salão do Conhecimento**, v. 7, n. 7, 2021. Acesso em: 05 de maio. 2022.

CARELLI, Guilherme Zart et al. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. e30191211115-e30191211115, 2020. Acesso em: 25 de junho. 2022.

CARVALHO, Ana Clara Silva et al. Moduladores de coagulação alterados comprometem os pacientes infectados com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, 2020. (CARVALHO, 2020). Acesso em: 02 de março. 2022.

CHAI, Xiaoqiang et al. Specific ACE 2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. **Biorxiv**, 2020. Acesso em: 01 de maio. 2022.

CHAN, Jasper Fuk-Woo et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging microbes & infections**, v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020. Acesso em: 08 de abril. 2022.

CHEN, B.; TIAN, K. E; HE, B.; TIAN, L.; HAN, R.; WANG, S.; XIANG, Q.; ZHANG, S. ARNAOUT, T.;CHENG.W. Overview of lethal human coronaviruses. **Revista Nature**, v.89, 2020. Acesso em: 10 de maio. 2022.

DA SILVA, Cayo Cesar et al. COVID-19: Aspectos da origem, fisiopatologia, imunologia e tratamento - uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p.e 6542- e 6542, 2021. Acesso em: 10 de abril. 2022.

DA SILVA, Gabriel Frateschi Rebello et al. Comparação dos perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos: alta hospitalar e óbito. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p.e 25611225772-e 25611225772, 2022. Acesso em: 10 de maio. 2022.

DA SILVA, Líllian Oliveira Pereira; NOGUEIRA, Joseli Maria da Rocha. A corrida pela vacina em tempos de pandemia: a necessidade da imunização contra a COVID-19. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 149-53, 2020. Acesso em: 02 de maio. 2022.

DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim. ISSN**, v. 6835, p. 1464-1497, 1984. Acesso em: 08 de maio. 2022.

DE BORBA BATSCHAUER, Anna Paula; JOVITA, Heric Witney. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. A Tempestade do Coronavírus, **Revista Brasileira de Análises Clínicas** v. 52, n. 2, p. 138-42, 2020. Acesso em: 18 de março. 2022.

DE CASTRO COLARES, Breno; PAES, Bárbara Barroso Bulcão; RODRIGUES, Adriel Nery. Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19. **Diversidade Científica na Biomedicina Volume**, p. 10.2021. Acesso em: 25 de maio. 2022.

DE SOUSA JÚNIOR, Elson Cavalcante Silva et al. Relação entre os níveis de ferritina eo prognóstico da COVID-19. **Revista de Medicina**, v. 101, n. 1, 2022. Acesso em: 28 de maio. 2022.

DOS SANTOS SILVA, Tagla Beatriz Pinho; JUNIOR, Edson dos Santos Pereira; ANDRADE, Juliana Nascimento. COVID-19 e o uso da gasometria para o monitoramento de casos graves: um estudo de revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 23278-23292, 2022. Acesso em: 25 de maio. 2022.

DE SORDI, Luiz Henrique Silva et al. O Papel da Imunidade Inata na COVID-19. **Revista Ciências em Saúde**, v. 10, n. 3, p. 5-8, 2020. Acesso em: 25 de maio. 2022.

ELLINGHAUS, D. et al. Severe COVID-19 GWAS Group, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. **N Engl J Med**, v. 383, p. 1522-1534. Acesso em: 07 de maio. 2022.

FLEURY, Marcos Kneip. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, p. 131-7, 2020. Acesso em: 06 de junho. 2022.

FRATER, J. L. et al. COVID-19 e o laboratório de hematologia clínica. **International Journal Of Laboratory Hematology**, v. 42, p. 11-18, 2020. Acesso em: 13 de junho. 2022.

GHEBLAWI, Mahmoud et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptores and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. **Circulation research**, v. 126, n. 10, p. 1456-1474, 2020. Acesso em: 04 de junho. 2022.

GUAN WJ, NI ZY, HU Y, LIANG WH, OU CQ, HE JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. Acesso em: 25 de maio. 2022.

HORTA, Bruna Carolina et al. Estudo transversal dos efeitos da COVID-19 na epidemiologia do acidente Vascular Cerebral no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 21106-21115, 2022. Acesso em: 25 de maio. 2022.

HOTTZ, E.D. et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. **Blood**, [S.L.], v. 136, n. 11, p. 1330-1341, 10 set. 2020. **American Society of Hematology**. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007252>. Acesso em: 18 de junho. 2022.

JAHNKE, Viviane Schmitt et al. Lesão renal aguda associada à rabdomiólise em um paciente com COVID-19. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2021. Acesso em: 18 de junho. 2022.

LACERDA Letícia Moroni, et al De janeiro, C. I. T. Y. Perfil laboratorial do paciente com COVID-19 de dois hospitais militares da cidade do Rio de Janeiro. **Revista Saúde Aeronáutica**. 2021 Dez; 4(4): 9-18 2021. Acesso em: 25 de maio. 2022.

LI, Heng et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105951, 2020. Acesso em: 12 de abril. 2022.

MENEZES, Maria Elizabeth; LIMA, L. M.; MARTINELLO, F. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A Tempestade do Coronavírus. **Rev RBAC**, v. 52, n. 2, p. 122-30, 2020. Acesso em: 25 de maio. 2022.

NI, W; YANG, X; YANG, D; BAO, J; LI, R; XIAO, Y; HOU, C; WANG, H; LIU, J; YANG, D; XU, Y; CAO, Z; GAO, Z. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ECA-2) in COVID-19. **Critical Care**, v.24, n.422, 2020. Acesso em: 16 de março. 2022.

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de et al. Citocinas y dolor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, p. 260-265, 2011. Acesso em: 25 de maio. 2022.

OLIVEIRA, Thalita Leite et al. Mensuração do dímero de sua influência em pacientes com COVID-19. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, p. 1286-1289, 2022. Acesso em: 25 de maio. 2022.

PEREIRA, Ana Flávia et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e171101119409-e171101119409, 2021. Acesso em: 12 de março. 2022.

RIBEIRO, Elis Helena da Silva. Biomarcadores laboratoriais como preditores de gravidade em pacientes COVID-19: uma revisão de literatura. **Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte**. 2022. Acesso em: 18 de junho. 2022.

RIBEIRO-JUNIOR, Marcelo Augusto Fontenelle et al. Complicações gastrointestinais causadas pelo coronavírus (COVID-19). **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** (São Paulo), v. 34, 2022. Acesso em: 18 de junho. 2022.

SANTOS, Mathews Avner Moraes. Manifestações clínicas em associação com análises laboratoriais na COVID-19. **Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte**. 2022. Acesso em: 18 de junho. 2022.

SILVA, César Augusto et al. Imunopatogênese no desenvolvimento da COVID-19. **Revista saúde & ciência online**, v. 10, n. 1, p. 85-102, 2021. Acesso em: 30 de abril. 2022.

SUNGNAK, Waradon et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, v. 26, n. 5, p. 681-687, 2020. Acesso em: 10 de maio. 2022.

TERPOS, Evangelos et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020. Acesso em: 25 de maio. 2022.

TIBURI, Rosa Gabryella Barreto et al. Coagulopatia induzida pelo estado inflamatório da infecção pela COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8478-8501, 2021. Acesso em: 25 de maio. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. [https:// COVID-19.who.int/](https://COVID-19.who.int/) Acesso em: 25 de maio 2022

WU, Chaomin et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934-943, 2020. Acesso em: 10 de abril. 2022.

XU, Hao et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020. Acesso em: 13 de abril. 2022.

ZUO, Y. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. **JCI Insight** 5 (11): e138999. 2020. Acesso em: 09 de abril. 2022.