

Artigo Original

PERFIL LABORATORIAL DO PACIENTE COM COVID-19 DE DOIS HOSPITAIS MILITARES DA CIDADE DO RIO DE JANEIRO*LABORATORY PROFILE OF PATIENTS WITH COVID-19 FROM TWO MILITARY HOSPITALS IN RIO DE JANEIRO CITY*

Leticia Moroni Lacerda¹, Raphael Paiva Paschoal da Silva², Julianna Henriques da Silva³,
Leandro Figueira Reis de Sá⁴, Arilson Dias⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Covid-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, que alcançou o status de pandemia devido ao seu alto potencial de disseminação e tendência a complicações clínicas. Nesse cenário, alguns biomarcadores séricos surgem na tentativa de possibilitar uma conduta médica mais precisa no tratamento da doença. **OBJETIVO:** Este trabalho visa analisar sete biomarcadores laboratoriais (D-dímero, Tempo de Atividade da Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Contagem de Plaquetas, Contagem relativa de Linfócitos, Desidrogenase Láctica e Proteína C Reativa), que habitualmente se mostram alterados no quadro clínico da Covid-19. **MÉTODOS:** Primeiramente os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o resultado de pesquisa de SARS-CoV-2 por RT-PCR: resultado "Detectável" e resultado "Não Detectável". Em seguida, foram comparados os resultados laboratoriais desses dois grupos. Em um segundo momento, os pacientes com resultado de RT-PCR "Detectável" foram separados em dois grupos, "Internados" e "Ambulatoriais", e também foram comparados os resultados laboratoriais de ambos. **RESULTADOS:** Na avaliação dos resultados laboratoriais dos Grupos RT-PCR "Detectável" e RT-PCR "Não Detectável" verificou-se presença de plaquetopenia e aumento dos níveis séricos de Proteína C-Reativa no primeiro grupo em relação ao segundo. Quando foram comparados os resultados laboratoriais dos pacientes RT-PCR Detectável Internados com aqueles Ambulatoriais, verificou-se que o primeiro grupo apresentou maior alteração nos exames D-dímero, Proteína C Reativa e Desidrogenase láctica. **CONCLUSÃO:** Apesar da necessidade de estudos adicionais para correlacionar os resultados dos biomarcadores com a gravidade da doença, eles mostraram-se úteis para o acompanhamento clínico dos pacientes e escolha das condutas médicas.

Palavras-chave: Pandemia, Coronavírus, Covid-19, biomarcadores laboratoriais.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Covid-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, which has reached pandemic status due to its high potential for spread and tendency to clinical complications. In this scenario, some serum biomarkers appear in an attempt to enable a more accurate medical approach to treat the disease. **OBJECTIVE:** This study aims to analyze seven laboratory biomarkers (D-dimer, Prothrombin Activity Time, Activated Partial Thromboplastin Time, Platelet Count, Relative Lymphocyte Count, Lactic Dehydrogenase and C-Reactive Protein), which are usually altered in a clinical condition of the Covid-19. **METHODS:** First, the patients were divided into two groups according to the result of the search for SARS-CoV-2 by RT-PCR: result "Detectable" and result "Not Detectable". Then, the laboratory results of these two groups were compared. In a second moment, the patients with "Detectable" RT-PCR results were separated into two groups, "Hospitalized and "Outpatient", and the laboratory results of both were also compared. **RESULTS:** In evaluating the laboratory results of the RT-PCR "Detectable" and RT-PCR "Not Detectable" groups, it was verified the presence of thrombocytopenia and increased serum levels of C-Reactive Protein in the first group in relation to the second. When the laboratory results of the Hospitalized Detectable RT-PCR patients were compared with those of the Outpatients, it was found that the first group showed greater changes in the D-dimer, C-Reactive Protein and Lactic Dehydrogenase tests. **CONCLUSION:** Despite the need for additional studies to correlate the results of biomarkers with disease severity, they proved to be useful for clinical follow-up of patients and choice of medical management.

Keywords: Pandemic, Coronavirus, Covid-19, laboratory biomarkers.

1 - Tenente Farmacêutica Bioquímica - HCA; Email: leticiamoroni1ml@fab.mil.br

2,3,4 - Tenentes Farmacêuticos - HCA; 5 - Tenente-Coronel Farmacêutico BIO - HCA

Contato: Hospital Central da Aeronáutica - HCA. Rua Barão de Itapagipe, 167 - Rio de Janeiro - RJ, 20.261-005

INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2 é altamente contagioso e grande parte da população é suscetível a contaminação por ele. Pertencente ao gênero *Betacoronavirus*, a subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae* e ordem *Nidovirales*, o vírus possui em seu genoma uma cadeia de RNA fita simples de sentido positivo¹. A doença Covid-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2, relatada pela primeira vez em Wuhan, na China, em meados de dezembro de 2019, no início de 2020 já alcançou o grau de pandemia devido ao seu alto potencial de disseminação². Os primeiros casos relatados foram tratados como uma pneumonia de origem desconhecida, uma vez que a doença apresentava imagens pulmonares alteradas a partir de tomografia computadorizada e não apresentava detecção positiva a partir de testes de reação em cadeia da polimerase para os iniciadores normalmente testados em casos de pneumonias³.

Em janeiro de 2020, amostras de lavado broncoalveolar de pacientes contaminados com o vírus foram analisadas, nas quais foi sequenciado o genoma de um possível patógeno que apresentava alta similaridade para vírus da linhagem B de betacoronavírus⁴. Com o sequenciamento do genoma do patógeno foram desenvolvidos diversos iniciadores para a detecção do genoma viral pela metodologia de reação em cadeia da transcriptase-polimerase reversa (rRT-PCR), que é considerado padrão ouro no diagnóstico da doença⁵. Visando minimizar a quantidade de resultados falsos negativos, o momento ideal para a realização do teste molecular de detecção do vírus SARS-CoV-2 é no oitavo dia após a infecção, ou seja, no terceiro dia após a manifestação dos primeiros sintomas⁶.

A doença é caracterizada pela presença de algumas manifestações clínicas, tais como: febre, tosse seca e fadiga, que normalmente é seguida de comprometimento pulmonar⁷. A Covid-19, ao contrário do coronavírus epidêmico do ano de 2003, não apresenta sintomatologia padrão em todos os pacientes infectados (tosse, dor de garganta e rinorreia), tão pouco apresenta sempre as mesmas alterações laboratoriais (aumento de proteína C reativa, desidrogenase láctica, leucopenia, linfopenia, alterações coagulativas, dentre outras)⁸. Até o presente momento, ainda existe uma carência de marcadores laboratoriais que possam prever a gravidade de um paciente portador da doença Covid-19⁹, entretanto alguns fatores têm sido muito estudados como possíveis marcadores de gravidade da doença. Um desses fatores refere-se a alterações na hemostasia, uma vez que pacientes com maior agravamento da doença apresentavam coagulopatias e formação de trombos intravasculares maciço¹⁰. Pacientes em estado mais grave apresentam sinais de hipercoagulabilidade, conduzindo, até mesmo, a microtrombose nos pulmões. Essas disfunções hemostáticas podem ser observadas laboratorialmente pelo alto nível de D-dímero, tempo de protrombina prolongado e baixa contagem de plaquetas⁹.

Outro importante biomarcador relacionado à COVID-19 para a gravidade da doença é a linfopenia⁸. Doenças virais são caracterizadas pela indução à ativação de linfócitos, o que leva a uma alteração no quantitativo de linfócitos que varia de acordo com o tipo de vírus¹¹. A maioria das infecções virais acarretam um aumento da contagem relativa de linfócitos¹², entretanto isso não acontece na doença Covid-19¹³. Pacientes acometidos gravemente por essa doença têm apresentado uma diminuição severa da contagem relativa de linfócitos. Ainda não existe comprovação científica de quais fatores podem contribuir para essa condição anômala, porém algumas hipóteses têm sido bem-aceitas na literatura, como: a forma direta, que é quando o vírus se liga ao linfócito deixando esta célula inoperante; ou a forma indireta, levada por lesões imunológicas e por mediadores inflamatórios (TNF- α e IL-6) durante a tempestade de citocinas¹³.

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 doença¹⁴.

Estudos indicam que o mecanismo inicial da infecção por SARS-CoV-2 se dá pela ligação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), uma peptidase presente nas células dos pulmões. O coração e os vasos sanguíneos expressam essa mesma peptidase, sendo assim, esses órgãos também podem ser alvos do vírus. O que leva a processos miocárdicos não isquêmicos e, conseqüentemente, à elevação dos níveis de troponina no sangue, tornando assim a mensuração da troponina como um bom indicador de gravidade da doença¹⁵.

Além desses marcadores, temos também a Proteína C Reativa (PCR). Essa proteína produzida pelo fígado é um importante marcador de condições inflamatórias¹⁶.

Mesmo com o enorme potencial de transmissão e a tendência a complicações clínicas, principalmente em pacientes pertencentes aos grupos de risco, alguns biomarcadores séricos específicos surgem na tentativa de auxiliar no diagnóstico da Covid-19, possibilitando uma conduta médica mais precisa no tratamento da doença².

Sendo assim, o presente trabalho visa analisar sete biomarcadores laboratoriais (D-dímero, Tempo de Atividade da Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Contagem de Plaquetas, Contagem relativa de Linfócitos, Desidrogenase Láctica e Proteína C Reativa), que habitualmente se mostram alterados no quadro infeccioso da Covid-19 e verificar se apresentam diferença significativa entre pacientes com RT-PCR "Detectado" e pacientes com RT-PCR "Não Detectado". Além disso, serão comparados também os resultados dos marcadores entre pacientes internados e ambulatoriais, ambos com RT-PCR "Detectado".

METODOLOGIA

Grupos de estudo

Foram analisados os resultados dos exames de RT-PCR de dois hospitais militares da cidade do Rio de Janeiro, o Hospital Central da Aeronáutica (HCA) e o Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG), entre os dias 18 de março e 11 de setembro de 2020. Os exames foram realizados por dois laboratórios de apoio, o Laboratório Central Noel Nutels – LACEN (para pacientes internados) e o Laboratório Hermes Pardini (para pacientes ambulatoriais). Os resultados dos exames foram separados em “Detectado”, “Não Detectado” e “Indeterminado”. Os exames qualificados com os resultados “Detectado” e “Não Detectado” foram selecionados para a continuidade do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o número 40911120.5.0000.5250.

Foram realizadas duas análises estatísticas entre diferentes grupos de pacientes. Primeiramente, tanto o HCA quanto o HFAG realizaram uma comparação estatística entre o grupo de pacientes cujo resultado de RT-PCR foi “Detectado” e o grupo cujo resultado foi “Não Detectado”. Em seguida, o HCA considerou apenas o grupo de pacientes cujo resultado de RT-PCR foi “Detectado” e, dentro deste grupo, comparou os pacientes internados e os ambulatoriais.

Avaliação da solicitação de exames laboratoriais

Com auxílio do sistema de informatização la-

boratorial CompLab foi contabilizada a quantidade de solicitações de exames laboratoriais realizados entre 01 de março a 31 de agosto de 2019 e 2020 para cada um dos seguintes exames: D-dímero, Tempo de Atividade da Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Hemograma Completo, Desidrogenase Lática e Proteína C Reativa, visando verificar a diferença de consumo entre o ano de 2020 (durante a pandemia) e 2019 (pré-pandemia).

Análises

Foram analisados os resultados laboratoriais dos exames D-dímero (DDIM), Tempo de Atividade da Protrombina (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTP), Contagem de Plaquetas (PLQ), Contagem relativa de Linfócitos (LINF), Desidrogenase Lática (LDH) e Proteína C Reativa (PCR) dos pacientes que realizaram coleta de sangue de 2 até 5 dias após a coleta do *swab*.

Os dados numéricos foram analisados por meio do programa estatístico *Graph Pad Prism 5.00*, utilizando-se o teste t não pareado paramétrico com correlação de *Welch*. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

Primeiramente, utilizando o sistema CompLab foi contabilizado o número de solicitações médicas de alguns biomarcadores laboratoriais em ambos os hospitais, no ano de 2020 em relação ao ano de 2019. Os dados podem ser visualizados tanto em formato de tabela (Quadro 1) quanto em formato de gráfico (Figuras 1a e 1b).

	DDIM		TAP		TTP		HEM		LDH		PCR	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
MAR	39	80	1712	1718	1665	1199	5690	3944	161	264	3658	2348
ABR	30	859	1756	1469	1698	1446	6302	3452	171	704	3902	2733
MAI	40	2325	1931	2241	1879	2203	6982	4638	194	1713	4467	3938
JUN	33	1465	1614	1920	1567	1859	6478	4818	197	1235	3817	3147
JUL	28	830	1712	1781	1663	1704	6005	4014	212	916	3517	2869
AGO	25	1131	1764	1853	1695	1789	5904	4754	187	949	3579	3213

Quadro 1: Número de exames solicitados em 2019

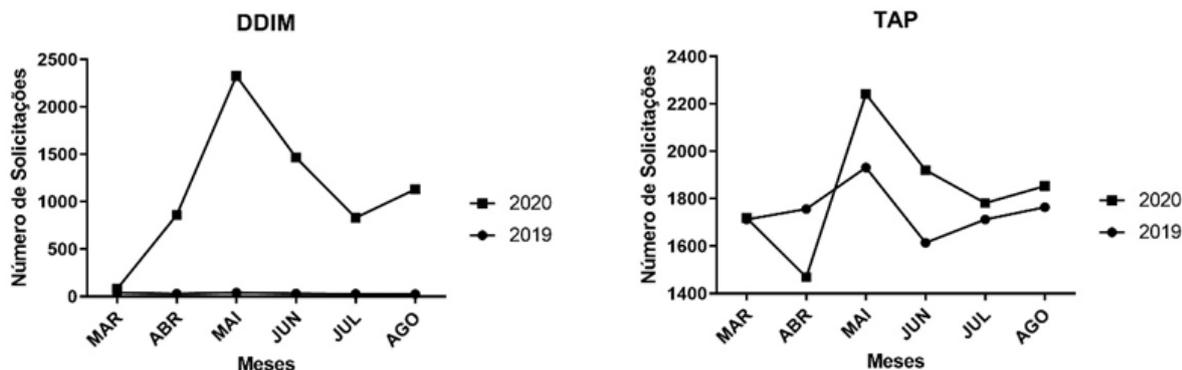


Figura 1a – Número de exames solicitados em 2019 em comparação com o mesmo período de 2020.

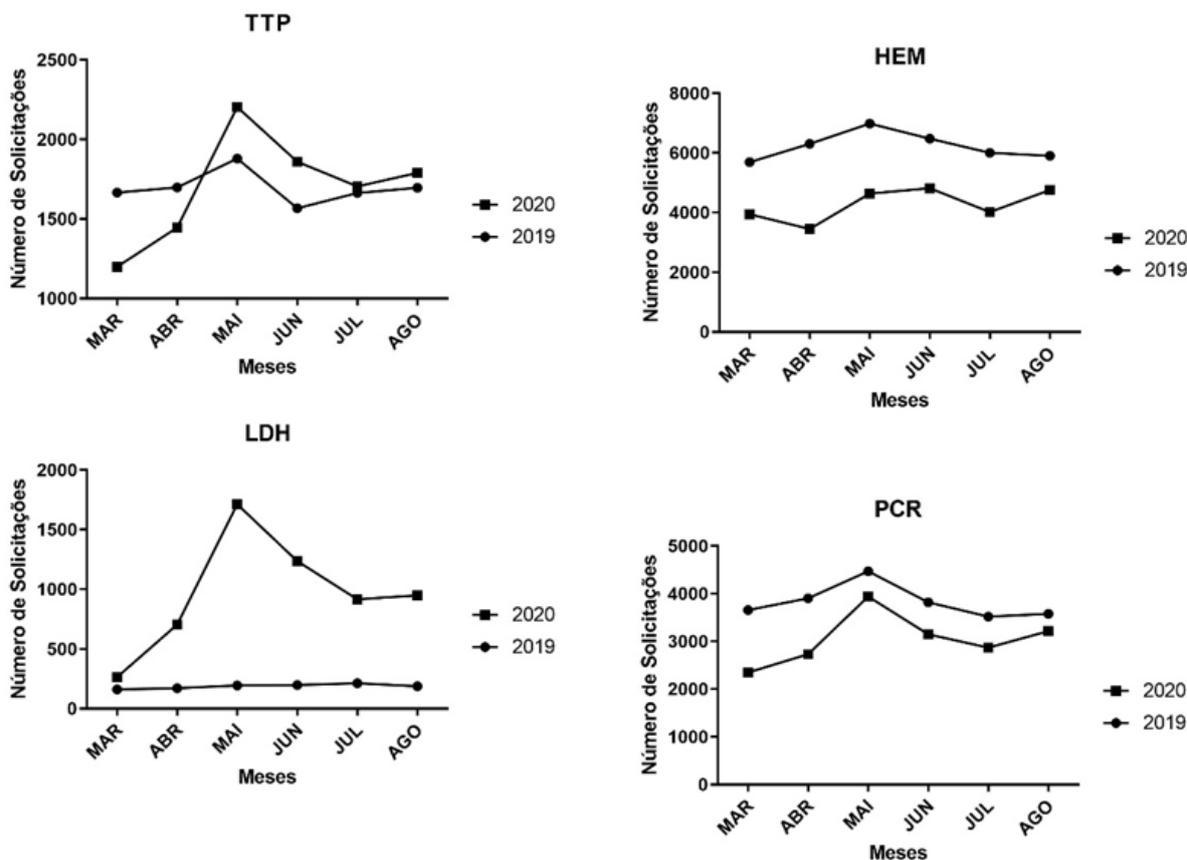


Figura 1b – Número de exames solicitados em 2019 em comparação com o mesmo período de 2020.

Como podemos observar no Quadro 1 e Figuras 1a e 1b, no ano de 2020, houve um aumento no número de solicitações dos exames D-dímero e Deidrogenase Láctica, em comparação ao ano de 2019, com um pico de solicitações médicas no mês de maio.

Em seguida, foi realizado um levantamento do total de testes RT-PCR solicitados pelos médicos para ambos os laboratórios do HCA e HFAG no período avaliado, e a porcentagem de cada resultado gerado desse teste (“Detectado”, “Não Detectado” e “Indeterminado”) em relação ao total de testes solicitados (Figura 2).

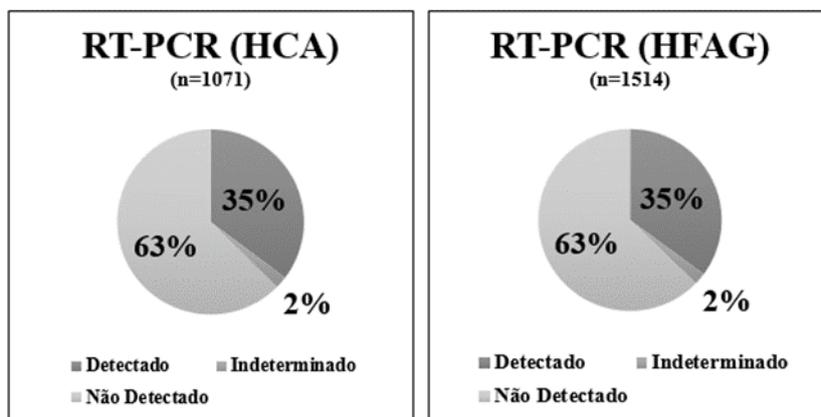


Figura 2 – Análise do total de testes de RT-PCR (n = 2585) solicitados pelos médicos ao laboratório do HCA (n = 1071) e HFAG (n = 1514) e da porcentagem de pacientes com resultado de RT-PCR “Detectado” (n = 378), “Não Detectado” (n = 670) e “Indeterminado” (n = 23) no HCA e com resultado de RT-PCR “Detectado” (n = 532), “Não Detectado” (n = 950) e “Indeterminado” (n = 32) no HFAG.

Ao analisar a figura 2, notamos que o laboratório do HCA apresentou 1071 solicitações de testes RT-PCR, enquanto o laboratório do HFAG, 1514 solicitações no mesmo período avaliado. Esses dados foram então divididos em “Detectado” (63%), “Não Detectado” (35%) e “Indeterminado” (2%).

Foram utilizados os pacientes que apresentaram resultado de RT-PCR “Detectado” em comparação com os que apresentaram resultado de RT-PCR “Não Detectado”, e, assim, analisados seus respectivos marcadores laboratoriais (Figura 3).

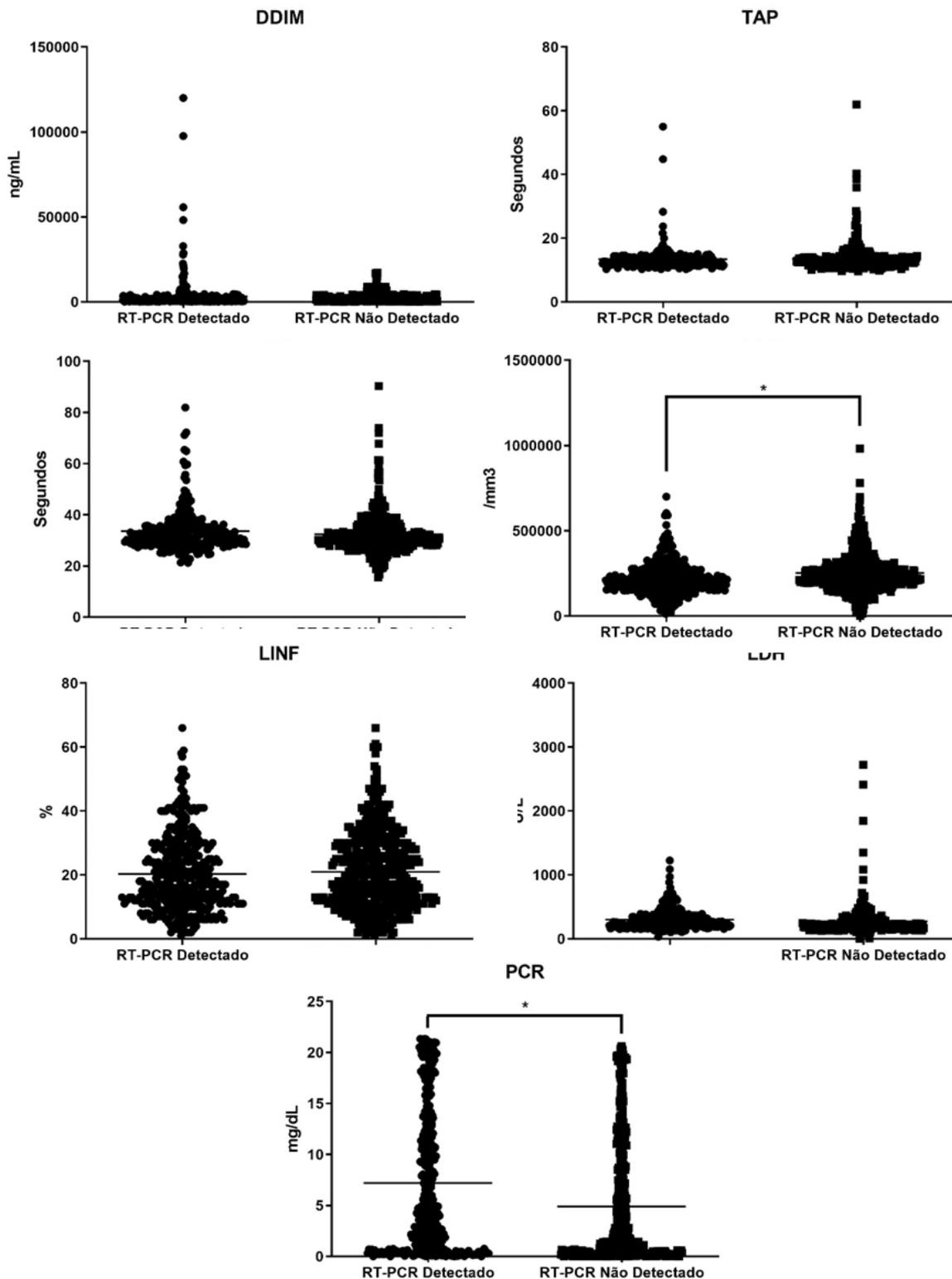


Figura 3 – Análise dos resultados dos exames laboratoriais solicitados para os pacientes com RT-PCR Detectado e Não Detectado. Foram analisados os seguintes marcadores laboratoriais e suas diferenças estatísticas: **RT-PCR Detectado** - DDIM (média=3237 ± 556.8 n=331), TAP (média=13.38 ± 0.2408 n=256), TTP (média=33.56 ± 0.5228 n=255), PLQ (média=217659 ± 4945 n=380), LINF (média=20.30 ± 0.6120 n=380), LDH (média=302.1 ± 10.03 n=272), PCR (média=7.210 ± 0.3630 n=363) **RT-PCR Não Detectado** - DDIM (média=2406 ± 157.8 n=326), TAP (média=13.57 ± 0.2470 n=331), TTP (média=32.39 ± 0.4518 n=327), PLQ (média=251987 ± 4929 n=520), LINF (média=20.97 ± 0.5183 n=518), LDH (média=273.5 ± 16.86 n=259), PCR (média=4.890 ± 0.2748 n=465).

Como demonstrado no gráfico da figura 3, dentre os biomarcadores laboratoriais avaliados, apenas as Plaquetas e a Proteína C Reativa apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes com RT-PCR “Detectado” e “Não Detectado”.

Houve a diminuição do número de plaquetas

e o aumento dos níveis séricos da PCR nos pacientes do grupo RT-PCR “Detectado”.

Posteriormente, comparou-se os valores dos biomarcadores laboratoriais dos pacientes internados e ambulatoriais cujos materiais biológicos de RT-PCR foram enviados ao LACEN e ao Laboratório Hermes Pardini. Essa comparação só pôde ser realizada para os pacientes do HCA (Figura 4).

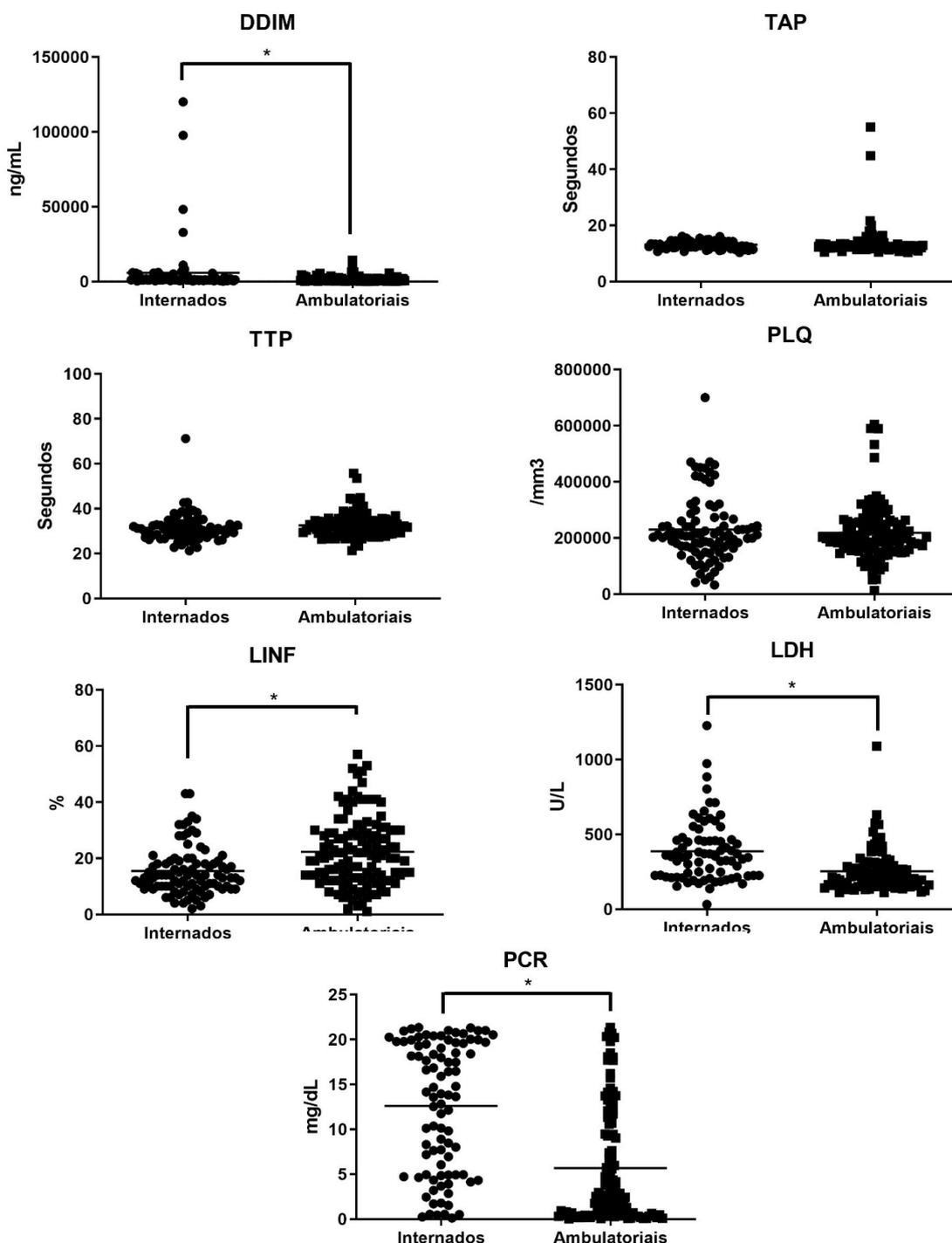


Figura 4 – Análise dos resultados dos exames laboratoriais solicitados para os pacientes internados (LACEN) e ambulatoriais (PARDINI) com RT-PCR “Detectado”. Foram analisados os seguintes marcadores laboratoriais e suas diferenças estatísticas:

Internados - DDIM (média=5759 ± 2083 n=77), **TAP** (média=13.10 ± 0.1427 n=78), **TTP** (média=31.36 ± 0.7327 n=77), **PLQ** (média=229836 ± 12161 n=91), **LINF** (média=15.41 ± 0.8976 n=91), **LDH** (média=386.3 ± 23.81 n=76), **PCR** (média=12.58 ± 0.7612 n=89)

Ambulatoriais - DDIM (média=1453 ± 197.9 n=101), **TAP** (média=13.77 ± 0.5676 n=98), **TTP** (média=32.55 ± 0.5559 n=97), **PLQ** (média=218405 ± 8654 n=124), **LINF** (média=22.32 ± 1.098 n=124), **LDH** (média=252.8 ± 14.33 n=96), **PCR** (média=5.670 ± 0.5933 n=118).

De acordo com a figura 4, é possível notar que os marcadores laboratoriais D-Dímero, LINF, LDH e PCR, apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os pacientes internados e ambulatoriais. Foi observado o aumento dos níveis séricos de D-Dímero, PCR e LDH e a diminuição do número de linfócitos (linfopenia) nos pacientes internados (LACEN).

DISCUSSÃO

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na China, tornou-se o epicentro da Covid-19. Sugeriu-se que o surto era de origem zoonótica e, assim como outros patógenos respiratórios, dissemina-se pela transmissão de pessoa para pessoa¹⁷.

Os pacientes infectados podem apresentar febre, tosse, mialgia, expectoração, cefaleia, hemoptise, diarreia, dispneia e, em alguns casos, síndrome respiratória aguda grave (SRAG), lesão cardíaca aguda ou infecção secundária¹⁸. Ao exame laboratorial, esses sintomas clínicos subjetivos podem ser interpretados com mais segurança com o uso de marcadores biológicos (biomarcadores)¹⁹.

Neste contexto, o presente artigo comparou os resultados de sete parâmetros laboratoriais de pacientes que tiveram o teste RT-PCR "Detectado", considerados positivos para SarsCov-2, com os de pacientes que tiveram o teste RT-PCR "Não Detectado", considerados negativos para SarsCov-2, no mesmo período. Além disso, foram também comparados os resultados dos mesmos marcadores de pacientes internados e ambulatoriais que apresentaram resultado positivo para SarsCov-2.

O primeiro parâmetro analisado foi o D-Dímero, um produto de degradação da fibrina que, quando elevado nos pacientes com essa doença, tem sido associado a maior taxa de mortalidade²⁰. Parâmetros da coagulação anormais no geral estão associados com um pior prognóstico da doença, mas especialmente níveis elevados de D-Dímero frequentemente estão relacionados com complicações e morte em pacientes com Covid-19²¹.

Terpos e colaboradores (2020) descrevem que alguns dos pacientes com pneumonia grave desenvolvem sepse viral, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e falência múltipla de órgãos²¹, sendo a sepse uma das causas mais comuns de CIVD. Em um estudo com 183 pacientes com pneumonia por coronavírus, foram medidos consecutivamente durante 2 semanas de internação, o TAP, o TTP e o D-dímero. Os não sobreviventes demonstraram níveis significativamente mais elevados de D-dímero assim como TAP e TTP mais longos em comparação com os sobreviventes²¹. Os autores mostraram que a hipercoagulabilidade sanguínea é comum entre pacientes com Covid-19 hospitalizados. Eles relataram que as anormalidades de coagulação no TAP, TTP e D-Dímero, junto com trombocitopenia grave, estão associadas à CIVD com risco de vida, que requer vigilância contínua e intervenção imediata²².

Foi relatado que o número de plaquetas foi significativamente reduzido em pacientes com Covid-19²³ e foi menor em pacientes não sobreviventes em comparação com os sobreviventes²⁴. A baixa contagem de plaquetas tem sido associada ao aumento do risco de doença grave e mortalidade para pacientes com Covid-19 e pode servir como um indicador de piora clínica da doença durante a hospitalização¹⁶.

No presente estudo, na primeira análise de comparação dos biomarcadores citados acima entre pacientes com RT-PCR "Detectado" e "Não Detectado" apenas a contagem de Plaquetas apresentou diferença significativa. No caso do D-dímero, TAP e TTP, apesar de ter sido observada uma tendência de resultados mais elevados entre os pacientes com RT-PCR "Detectado", quando comparado com aqueles pacientes do grupo de RT-PCR "Não Detectado", não foi verificada diferença estatisticamente significativa.

Na segunda análise, foi feita a comparação dos pacientes internados com os pacientes ambulatoriais, ambos pertencentes ao grupo RT-PCR "Detectado". Foi observado um aumento significativo nos níveis de D-Dímero para os pacientes hospitalizados, porém não se verifica a mesma diferença para os outros exames relacionados à hemostasia (TAP, TTP e contagem de plaquetas).

Em relação aos linfócitos, Yang e colaboradores²⁵ relataram linfopenia em 80% dos pacientes adultos com Covid-19 graves. Os linfócitos citotóxicos (T CD8) e as células *natural killer* (NK) são necessários para o controle da infecção viral, e a exaustão funcional dos linfócitos citotóxicos está correlacionada com a progressão da doença²⁶. Em casos confirmados de Covid-19, os testes laboratoriais mostraram que as contagens médias de linfócitos estavam abaixo do normal¹⁶.

Em um estudo inicial de 41 adultos com infecção por Covid-19 confirmada por RT-PCR, Huang e colaboradores observaram uma linfopenia. Uma meta-análise observou que 35-75% dos pacientes desenvolveram linfopenia, uma característica mais frequente em pacientes que morreram da doença¹⁶. Essas observações sugerem que a linfopenia pode estar relacionada à gravidade da infecção, pois é uma característica crucial da doença Covid-19 e apresenta alto valor prognóstico. No entanto, a compreensão dos mecanismos subjacentes ainda é limitada²⁷.

Os dados obtidos no presente estudo vão ao encontro dos dados da literatura, uma vez que os pacientes internados apresentaram linfopenia significativa em relação aos pacientes ambulatoriais, que manifestaram formas menos graves da doença. Essa diferença significativa não foi observada, no entanto, quando se comparou o mesmo marcador entre os pacientes com RT-PCR "Detectado" e "Não Detectado".

Além da contagem absoluta de Linfócitos, também foram analisados os resultados de Desidrogenase Láctica (LDH). Esta é uma enzima expressa em quase todas as células humanas, incluindo célu-

las do coração, fígado, músculos, rins, pulmões e medula óssea, e catalisa a produção de piruvato em lactato. Sua liberação para o meio extracelular é desencadeada por necrose da membrana celular. A pneumonia induzida por SARS-CoV-2 pode causar, além da infecção viral, a lesão pulmonar²⁸. Existem evidências convincentes ligando os níveis de LDH ao desenvolvimento da doença Covid-19²⁹.

Um estudo encontrou níveis significativamente mais elevados de LDH em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do que em pacientes não UTI³⁰. 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 LDH³¹. Além disso, quando os níveis de LDH foram correlacionados com as tomografias, níveis significativamente mais altos refletiram a gravidade da pneumonia³². 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. No entanto, assim como para a contagem de Linfócitos, não houve diferença significativa quando os resultados de LDH foram comparados entre os pacientes com resultado de RT-PCR "Detectado" e os de RT-PCR "Não Detectado".

Outro biomarcador avaliado foi a Proteína C reativa (PCR). Produzida pelo fígado, é uma proteína de fase aguda que está aumentada em uma ampla gama de condições inflamatórias. Demonstrou-se aumentada em pacientes com infecção por Covid-19, particularmente na doença grave¹¹. 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 graves³³. A PCR foi a única, dentre os biomarcadores avaliados nesse estudo, que apresentou diferença significativa em ambas as análises realizadas, tanto na comparação entre os pacientes com os resultados de RT-PCR "Detectado" e "Não Detectado" quanto na comparação entre os pacientes internados e ambulatoriais.

Os dados encontrados no presente trabalho evidenciam a importância da aplicação dos biomarcadores no entendimento geral do quadro clínico dos pacientes com a Covid-19. O estudo também revela que os exames foram de fato utilizados no monitoramento dos pacientes devido ao aumento nas solicitações pela equipe médica, conforme demonstrado em nossas análises, com um grande pico em maio de 2020, momento em que diversos estudos relacionados ao assunto estavam em evidência. No entanto, são dados isolados, pois não foram analisados outros parâmetros que poderiam ser indicativos de gravidade da doença..

CONCLUSÃO

Os biomarcadores laboratoriais foram muito importantes no acompanhamento clínico dos paci-

entes em ambos os hospitais avaliados (HCA e HFAG), auxiliando nas condutas médicas. No entanto, mais estudos são necessários para correlacionar melhor os resultados dos marcadores com a gravidade da doença.

Os exames D-dímero e Desidrogenase Láctica foram mais utilizados durante o período de pandemia se comparado com o período anterior ao evento. Dentre os biomarcadores avaliados, Plaquetas e Proteína C Reativa foram os que mais apresentaram diferença de resultado entre os grupos, se observado os dois hospitais. Quando observado apenas o HCA, tivemos maior diferença para Proteína C Reativa, D-Dímero, Linfócitos e LDH. Outros estudos seriam necessários para correlacionar melhor os resultados dos marcadores com a gravidade da doença.

Diante do cenário crítico e preocupante exposto pela pandemia da doença Covid-19, esse trabalho foi capaz de mostrar a importância dos biomarcadores laboratoriais no acompanhamento clínico dos pacientes com essa doença, uma vez que foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os marcadores de pacientes com a Covid-19 e sem a doença, e, também, entre os de pacientes, com a doença, internados e ambulatoriais, durante o período da pandemia. Os exames D-Dímero e Desidrogenase láctica (LDH) foram os mais solicitados durante o período da pandemia quando comparado com o período anterior ao evento. Dentre os biomarcadores avaliados, Plaquetas e PCR foram os que apresentaram maior diferença estatística significativa entre os grupos analisados (RT-PCR "Detectado" e "Não Detectado"), com uma diminuição no número de plaquetas e aumento dos níveis sérios da PCR no grupo RT-PCR "Detectado". Paralelamente, nas análises entre os pacientes internados e os ambulatoriais, cujo RT-PCR foi "Detectado", notamos uma diferença estatística significativa nos marcadores PCR, D-Dímero, Linfócitos e LDH. Observa-se uma elevação nos níveis séricos da PCR, do D-Dímero e da LDH, e uma redução da quantidade de linfócitos, instaurando um quadro de linfopenia, nos pacientes RT-PCR "Detectado" internados. Dessa forma, podemos sugerir que alterações observadas nos níveis de biomarcadores laboratoriais específicos possam auxiliar no diagnóstico de diferentes doenças, como a Covid-19, contribuindo para uma melhor conduta médica e manejo da doença. Com isso, as nossas análises encorajam a realização de mais estudos a respeito da descoberta de biomarcadores laboratoriais no diagnóstico de determinadas doenças, principalmente, aquelas que surgem inesperadamente e não apresentam um tratamento terapêutico eficaz de prontidão, como a Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Mousavizadeh L. e Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.

2. Jean SS, Lee PI e Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3):436-43. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
5. Younes N, Al-Sadeq DW, Al-Jighefee H, Younes S, Al-Jamal O, Daas HI, *et al.* Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020; 12(6):582. doi: 10.3390/v12060582.
6. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020; 173(4):262-7. doi: 10.7326/M20-1495.
7. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, *et al.* An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020; 21(5):343-60. doi: 10.1631/jzus.B2000083.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
9. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets.* 2020; 31(5):627-32. doi: 10.1080/09537104.2020.1762852.
10. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 10.1111/jth.14975. doi: 10.1111/jth.14975.
11. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, *et al.* Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004; 189(4):648-51. doi: 10.1086/381535.
12. Zhu Y, Cao X, Tao G, Xie W, Hu Z, Xu D. The lymph index: a potential hematological parameter for viral infection. *Int J Infect Dis.* 2013; (7): 490-3. doi: 10.1016/j.ijid.2012.12.002.
13. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett.* 2020; 225:31-2. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.
14. Goudouris E. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J).* 2020. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.001.
15. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, *et al.* COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart.* 2020; 106(15):1127-31. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317186
16. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1131-4. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
17. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L *et al.* Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units, *J. Infect. Dis* 2005 Mai;191(9):1472–7. doi: 10.1086/429634
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Pierce JD, McCabe S, White N, Clancy RL. Biomarkers: an important clinical assessment tool. *Am. J. Nurs* 2012 Set;112(9):52-8. doi: 10.1097/01.NAJ.0000418926.83718.28
20. Nascimento JH, Gomes BFO, Carmo Júnior PR, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS *et al.* COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020 Mai;114(5):829-33. doi: 10.36660/abc.20200308.
21. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Feb;18(4):844–7. doi: 10.1111/jth.14768

22. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020 Abr; 95(7):834-47. doi:10.1002/ajh.25829
23. Ganji A, Farahani I, Khansarinejad B, Ghasavi A, Mosayebi G. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2020 Jul; 83(102437) doi: 10.1016/j.bcmd.2020.102437
24. Tang N, Bai H, Chen X, Gong, J, Li D, Sun, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 Abr;18(5):1094–9. doi: 10.1111/jth.14817
25. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Mai;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
26. Zhang C, Wang X, Li S, Twlkmeyer T, Wang, W, Zhang S et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun.* 2019 Abr;10(1507):1–11. doi:10.1038/s41467-019-09212-y
27. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020 Abr;126(10):1443-5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
28. Y. Han, H. Zhang, S. Mu, W. Wei, C. Jin, Y. Xue, et al., Lactate Dehydrogenase, a Risk Factor of Severe COVID-19 Patients: A retrospective and observational study. *MedRxiv* 2020 Mar. doi: 10.1101/2020.03.24.20040162
29. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19, *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Abr;58(7):1095-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0398
30. Luo W, Lin H, Yao X, Shi Y, Lu F, Wang Z, et al. Clinical findings of 35 cases with novel coronavirus pneumonia outside of Wuhan. *Research Square* 2020 Abr. doi: 10.21203/rs.3.rs-22554/v1
- 31 Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *N. Engl. J. Med.* 2020 Fev;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
32. Xiong Y, Sun D, Liu Y, Fan Y, Zhao L, Li X, et al., Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes, *Investig. Radiol.* 2020 Mar;55(6):332–9. doi: 10.1097/RLI.0000000000000674
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China, *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248