



Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

ARTIGO ORIGINAL

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.2194>

Biomarcadores laboratoriais e desfecho clínico de pacientes hospitalizados com COVID-19

Biomarkers and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19

Biomarcadores y resultados clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19

Doralice Limeira da Silva¹ , Maria Edileuza Soares Moura¹ 

Como citar este artigo:

Silva DL, Moura MES. Biomarcadores laboratoriais e desfecho clínico de pacientes hospitalizados com COVID-19. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2023;8:2194. Disponível em: <http://periodicos.ufpi.br/index.php/repis/article/view/2194>. DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.2194>

¹ Universidade Estadual do Maranhão - UEMA, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade, Ambiente e Saúde -PPGBAS. Caxias, Maranhão, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: This study aims to analyze laboratory biomarkers in patients infected with SARS-CoV-2 in public hospitals in Maranhão and compare the results between those who were discharged and those who did not survive. **Outlining:** This cross-sectional study evaluated a sample of 192 medical records of patients admitted between July and December 2020. The study assessed variables such as sex, age group, race, comorbidities, length of hospital stay, symptoms, medication classes, and clinical biomarkers related to cardiac, hepatic, renal, and coagulation functions. The data were analyzed using SPSS software (version 20.0). **Results:** The participants were predominantly male and above the age of 60, and this age group was significantly associated with a higher risk of death. Symptoms such as fever (OR=3.81) and absence of cough (OR=2.31), as well as the use of sedatives (OR=4.47) and vasoactive drugs (OR=20.14), were found to be significantly associated with an increased risk of mortality. When comparing the biomarkers of patients hospitalized in the ICU who were discharged versus those who died, higher mean values were observed for prothrombin time, activated partial thromboplastin time, D-dimer, urea, creatinine, potassium, leukocytes, PCR, and glucose levels among the deceased patients. Conversely, lower mean levels of albumin were observed in those who did not survive. **Implications:** Therefore, these biomarkers can contribute to the assessment of disease progression and monitoring the health status of patients treated in ICU settings.

DESCRIPTORS

Biomarkers; Coronavírus; Hospital Care; Public Health.

Autor correspondente

Doralice Limeira da Silva
Endereço: Morro do Alecrim, s/n - Caxias - MA
CEP: 65.600-000 - Caxias - MA, Brasil.
Telefone: ((98) 2016-8100
E-mail: doralicesilva1@aluno.uema.br

Submetido: 2022-03-25
Aceito: 2022-10-19
Publicado: 2023-06-29

INTRODUÇÃO

Os primeiros casos de pacientes com uma doença, até então, não conhecida foram reportados pela China no último dia de dezembro de 2019 para a Organização Mundial da Saúde (OMS). Oito dias após o achado, pesquisadores chineses isolaram o SARS-CoV-2, um vírus do tipo RNA de fita simples, pertencente à família *Coronaviridae*, causador de doenças respiratórias em animais, que deu origem à “Coronavirus Disease-2019” (COVID-19). Nessa família, até 2019, existiam seis vírus capazes de provocar doenças em humanos, sendo este o sétimo descrito.¹⁻²

A COVID-19, ou doença pelo novo coronavírus 2019, se espalhou rapidamente pela China e pelo resto do mundo, sendo classificada pela OMS como pandemia em 11 de março de 2020. Nos indivíduos acometidos, essa doença pode desencadear pneumonia grave e insuficiência pulmonar aguda e, em muitos casos, ocorre agravamento em um menor período de tempo, levando os indivíduos ao óbito por falência de múltiplos órgãos.³ Acredita-se que o SARS-CoV-2 tenha como alvo preferencial o endotélio pulmonar, onde utiliza a proteína S para entrar nas células por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), localizado não apenas no endotélio pulmonar, mas em outros órgãos, e também o endotélio vascular, onde a replicação viral pode contribuir para a fisiopatologia das alterações microcirculatórias nas infecções pelo SARS-CoV-2.⁴

A COVID-19 atualmente é uma das principais doenças infecciosas, que põe em risco a saúde e a vida das pessoas devido à sua alta incidência e alta infectividade.⁵ Sua evolução está relacionada a uma série de alterações significativas nos resultados de exames laboratoriais, dentre as quais se encontram os parâmetros hematológicos e de hemostasia, como níveis aumentados de leucócitos e D-dímero. Isso tem sido relacionado a uma maior taxa de mortalidade e agravamento da infecção, que parece se elevar progressivamente, bem como diferenças em marcadores bioquímicos como troponina cardíaca,

albumina, aminotransferases e creatinina, além de proteínas da fase aguda como a proteína C reativa.⁶⁻⁷

Na detecção precoce, diagnóstico e tratamento de muitas doenças, o suporte laboratorial desenvolve um papel fundamental, e com a COVID-19 não há exceção a essa regra, pois permite a identificação do vírus. Assim, a função do diagnóstico laboratorial se estende muito além do diagnóstico de base e da vigilância epidemiológica. Os testes de diagnósticos *in vitro* são usados frequentemente para classificar o nível de gravidade da doença, definir o prognóstico, acompanhar o estado de saúde dos pacientes, direcionar o tratamento e seu acompanhamento terapêutico.⁸

Considerando que os exames laboratoriais estão entre os principais meios de avaliação, triagem e diagnóstico, mas também monitoramento prognóstico e terapêutico de alterações no organismo humano, são essenciais para a identificação de biomarcadores que podem auxiliar a prever a evolução grave da doença e, assim, orientar o tratamento clínico. Por esse motivo, buscou-se analisar os biomarcadores cardíacos, hepáticos, renais, de coagulação e clínicos de pacientes em tratamento hospitalar para a infecção pelo SARS-CoV-2 e compará-los quanto ao desfecho alta ou óbito.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de corte transversal, analítico, com abordagem quantitativa, que foi realizado em dois municípios do Estado do Maranhão, Caxias e Presidente Dutra, considerando os dados epidemiológicos do segundo trimestre de 2020. O município de Caxias localiza-se na região do leste maranhense e tem uma população, segundo estimativa em 2021, de 166.159 habitantes⁹; já o município de Presidente Dutra localiza-se na região centro-leste do Estado e tem população, também segundo estimativa em 2021, de 48.264 habitantes.⁹

O uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado; no entanto, a equipe

assinou Termo de Compromisso de Utilização De Dados. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) das instituições e serviços de saúde envolvidos no estudo e, posteriormente, à Plataforma Brasil, obtendo a aprovação pelo CEP-UEMA, CAAE:38579520.8.0000.5554, sob parecer de número: 4.356.353, de 22 de outubro de 2020, atendendo às recomendações da Resolução n° 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.

Os locais de coleta dos dados foram os hospitais da rede estadual de saúde que são referência para as macrorregiões de saúde do estado. A amostra foi composta por 192 prontuários de pacientes com idade acima de 18 anos e que foram hospitalizados no período de julho a dezembro de 2020. Para a coleta dos dados, foi utilizado o *checklist* elaborado para registro dos exames realizados pelos pacientes durante o período de internação, bem como dados sociodemográficos, de sinais vitais, sintomatologia e medicamentos. A seleção dos prontuários obedeceu a uma amostragem aleatória simples. Foram excluídos os prontuários de pacientes com alta ou óbito com menos de 24 horas de hospitalização, por não apresentarem dados suficientes para análise; foram excluídos, também, prontuários de pacientes transferidos para outros hospitais, por não ser possível a avaliação do desfecho.

Para análise dos dados foram utilizados procedimentos usuais da estatística descritiva, tais como distribuição de frequência absoluta (n) e relativa (%), médias e desvio padrão. Na análise bivariada, foram utilizados o teste Qui-quadrado e o teste Exato de Fisher. A força de associação entre as variáveis independente e dependente (desfecho de alta ou óbito) foi feita pela Regressão Logística Binária expressa em valores estimados de *Odds Ratio* (OR) bruto, com intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}); foi ainda realizado teste de colinearidade, para verificar a presença de variáveis multicolineares.

Realizou-se teste t de Student para amostras independentes, com o objetivo de investigar se as médias dos resultados dos exames laboratoriais eram diferentes entre quem não sobreviveu e quem sobreviveu. A normalidade dos dados foi avaliada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov. O pressuposto de homogeneidade de variância foi avaliado por meio do teste de Levene. Procedimentos de *bootstrapping* (1000 re-amostragens; 95% IC BCa) foram realizados para corrigir desvios de normalidade da distribuição da amostra e diferenças entre os tamanhos dos grupos.¹⁰ O *d* de Cohen foi usado para calcular tamanho de efeito entre as médias dos grupos.¹¹ Os dados foram analisados *no software SPSS* versão 20.0. E o nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram analisados 192 prontuários de pacientes hospitalizados com COVID-19 em leitos de UTI em dois hospitais públicos de referência macrorregional, gerenciados pela Empresa Maranhense de Serviços Hospitalares - EMSERH. As análises foram realizadas utilizando o desfecho clínico de alta ou óbito com o perfil sociodemográfico, as comorbidades, a sintomatologia e as classes de medicamentos utilizados.

Na **tabela 1** é possível verificar que não houve diferença significativa entre o óbito do sexo masculino em relação ao feminino (OR= 0,75, IC95% 0,37-1,50, $p= 0,415$). A faixa etária apresentou significância com uma chance de óbito por COVID-19 maior em idosos acima dos 60 anos, em comparação à faixa etária abaixo de 60 anos (OR= 2,60, IC95% 1,28 - 5,28). A raça não apresentou resultado significativo para o desfecho de óbito ($p=0,556$). A atividade funcional, caracterizada pelos ativos profissionalmente e os aposentados, apresentou multicolinearidade (valor de tolerância 0,30 e VIF de 32,970) com a faixa etária e, assim, optou-se por retirá-la do modelo.

Tabela 1 - Desfecho clínico segundo o perfil sociodemográfico dos pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva para a infecção pelo SARS-CoV-2.

| Variáveis | Desfecho | | | | OR | IC _{95%} | p |
|---------------------|----------|--------|------|--------|------|-------------------|--------------------------|
| | Óbito | | Alta | | | | |
| | N | % | n | % | | | |
| Sexo | | | | | | | |
| Masculino | 90 | (46,9) | 34 | (17,7) | 0,75 | 0,37 - 1,50 | 0,415 ^a |
| Feminino | 53 | (27,6) | 15 | (7,8) | 1 | | |
| Faixa Etária | | | | | | | |
| Abaixo de 60 anos | 28 | (14,6) | 19 | (9,9) | 1 | | 0,007^a |
| Acima de 60 anos | 115 | (59,9) | 30 | (15,6) | 2,60 | 1,28 - 5,28 | |
| Raça | | | | | | | |
| Branca | 9 | (5,1) | 2 | (1,1) | 3,37 | 0,39 - 28,74 | 0,556 ^b |
| Parda | 119 | (67,2) | 40 | (22,6) | 2,23 | 0,48 - 10,40 | |
| Preta | 4 | (2,3) | 3 | (1,7) | 1 | | |

Legenda: ^ateste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher. OR = odds ratio bruto; IC95% = intervalo de 95% de confiança.

Fonte: Dados da pesquisa

As características clínicas também foram analisadas conforme o desfecho dos pacientes, as comorbidades e a quantidade de dias de hospitalização, conforme descrito na **tabela 2**. A presença ou não de comorbidades não apresentou significância; a presença de hipertensão arterial

sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM) isolada ou em associação também não apresentou resultado significativo e a ocorrência de outras doenças não foi significativa para o desfecho de óbito. Para a quantidade de dias de hospitalização não houve resultado significativo $p = 0,158$.

Tabela 2 - Desfecho clínico segundo as características clínicas dos pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva para a infecção pelo SARS-CoV-2.

| Variáveis | Desfecho | | | | OR | IC _{95%} | p |
|-----------------------------|----------|--------|------|--------|------|-------------------|--------------------|
| | Óbito | | Alta | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| Comorbidades | | | | | | | |
| Não | 25 | (13,8) | 13 | (7,2) | 1 | | 0,227 ^a |
| Sim | 108 | (59,7) | 35 | (19,3) | 1,60 | 0,74 - 3,47 | |
| Somente HAS | | | | | | | |
| Não | 99 | (54,7) | 38 | (21,0) | 1 | | 0,512 ^a |
| Sim | 34 | (18,8) | 10 | (5,5) | 1,30 | 0,59 - 2,90 | |
| Somente DM | | | | | | | |
| Não | 123 | (68,0) | 46 | (25,4) | 1 | | 0,521 ^b |
| Sim | 10 | (5,5) | 2 | (1,1) | 1,87 | 0,39 - 8,86 | |
| HAS e/ou DM + Outras | | | | | | | |
| Não | 77 | (42,5) | 27 | (14,9) | 1 | | 0,843 ^a |
| Sim | 56 | (30,9) | 21 | (11,6) | 0,94 | 0,48 - 1,82 | |
| Somente Outras | | | | | | | |
| Não | 125 | (69,1) | 46 | (25,4) | 1 | | 0,734 ^b |
| Sim | 8 | (4,4) | 2 | (1,1) | 1,47 | 0,30 - 7,19 | |

Dias hospitalizado

| | | | | | | | |
|-----------------|----|--------|----|--------|---------|-------------|--------------------|
| 1 a 9 dias | 79 | (41,1) | 32 | (16,7) | 1,23 | 0,11 - 14,1 | 0,158 ^b |
| 10 a 19 dias | 52 | (27,1) | 16 | (8,3) | 1,63 | 0,14 - 19,1 | |
| 20 a 29 dias | 10 | (5,2) | 0 | (0,0) | 8,1E+08 | 0,00 - | |
| 30 dias ou mais | 2 | (1,0) | 1 | (0,5) | 1 | | |

Legenda: ^ateste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher. OR = odds ratio bruto; IC95% = intervalo de 95% de confiança.

Fonte: Dados da pesquisa

A **tabela 3** apresenta a análise do desfecho de alta ou óbito relacionado aos sintomas apresentados pelos pacientes. Os resultados significativos foram encontrados para os pacientes com febre, na comparação entre os que tiveram o sintoma aos que não o tiveram, sendo que os que apresentaram tiveram 3,8 vezes maior chance (OR=3,81; IC95% 1,80-8,04; $p<0,001$) de óbito por COVID-19. Os participantes que não apresentaram tosse também tiveram resultados significativos, quem não

apresentou tosse teve 2,3 vezes mais chances de óbito (OR=2,31; IC95% 1,17-4,58; $p=0,015$). A ausência de outros sintomas, como astenia, cefaleia, dor torácica, diarreia, dor abdominal, mialgia e anosmia, foi significativa para o desfecho óbito, pois quem não apresentou estes outros sintomas teve 2,9 vezes (OR=2,87, IC95% 1,47-5,59, $p=0,002$) mais chances de morrer, se comparados aos pacientes que tiveram estes sintomas.

Tabela 3 – Desfecho clínico segundo os sintomas dos pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva para a infecção pelo SARS-CoV-2.

| Variáveis | Desfecho | | | | OR | IC _{95%} | p |
|-----------------|----------|--------|------|--------|------|-------------------|---------------------|
| | Óbito | | Alta | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| Febre | | | | | | | |
| Não | 68 | (35,4) | 38 | (19,8) | 1 | | <0,001 ^a |
| Sim | 75 | (39,1) | 11 | (5,7) | 3,81 | 1,80 - 8,04 | |
| Tosse | | | | | | | |
| Não | 108 | (56,3) | 28 | (14,6) | 2,31 | 1,17 - 4,58 | 0,015 ^a |
| Sim | 35 | (18,2) | 21 | (10,9) | 1 | | |
| Dispneia | | | | | | | |
| Não | 1 | (0,5) | 2 | (1,0) | 1 | | 0,161 ^b |
| Sim | 142 | (74,0) | 47 | (24,5) | 6,04 | 0,54 - 68,16 | |
| Outros | | | | | | | |
| Não | 95 | (49,5) | 20 | (10,4) | 2,87 | 1,47 - 5,59 | 0,002 ^a |
| Sim | 48 | (25,0) | 29 | (15,1) | 1 | | |

Legenda: ^ateste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher. OR = odds ratio bruto; IC95% = intervalo de 95% de confiança.

Fonte: Dados da pesquisa

O desfecho clínico, relacionado com as classes de medicamentos usadas durante o período de internação hospitalar, foi verificado por meio da regressão logística binária; evidencia-se que os pacientes que utilizaram sedativos, bloqueadores neuromusculares (BNM) e opioides apresentaram mais

chances de óbito por COVID-19. Nesse grupo de pacientes (OR=4,47; IC_{95%} 2,25-8,88; $p<0,001$), houve 4,5 vezes mais chances de óbito; os pacientes que usaram drogas vasoativas (OR= 20,14; IC_{95%} 4,71-86,11; $p<0,001$) também apresentaram chance elevada para o desfecho de óbito. Os antimicrobianos

e outras classes de medicamentos não apresentaram resultados, pois algumas caselas da tabela não foram

preenchidas, visto que 100% dos pacientes usaram antimicrobianos, e outras classes de medicamentos foram usadas por 99% (tabela 4).

Tabela 4 - Desfecho clínico segundo os medicamentos dos pacientes em tratamento em unidade de terapia intensiva para a infecção pelo SARS-CoV-2.

| Variáveis | Desfecho | | | | OR | IC95% | p |
|------------------------------|----------|--------|------|--------|-------|--------------|---------------------|
| | Óbito | | Alta | | | | |
| | N | % | n | % | | | |
| Antimicrobianos | | | | | | | |
| Não | - | - | - | - | - | - | - |
| Sim | 143 | (74,5) | 49 | (25,5) | | | |
| Anticoagulantes | | | | | | | |
| Não | 16 | (8,3) | 1 | (0,5) | 6,04 | 0,78 - 46,85 | 0,077 ^b |
| Sim | 127 | (66,1) | 48 | (25,0) | 1 | | |
| Corticoides | | | | | | | |
| Não | 4 | (2,1) | 2 | (1,0) | 1 | | 0,646 ^b |
| Sim | 139 | (72,4) | 47 | (24,5) | 1,48 | 0,26 - 8,33 | |
| Sedativos_BNM_Opiodes | | | | | | | |
| Não | 35 | (18,2) | 29 | (15,1) | 1 | | <0,001 ^a |
| Sim | 108 | (56,3) | 20 | (10,4) | 4,47 | 2,25 - 8,88 | |
| Drogas vasoativas | | | | | | | |
| Não | 77 | (40,1) | 47 | (24,5) | 1 | | <0,001 ^a |
| Sim | 66 | (34,4) | 2 | (1,0) | 20,14 | 4,71 - 86,11 | |
| Outras | | | | | | | |
| Não | 1 | (0,5) | - | - | - | - | - |
| Sim | 142 | (74,0) | 49 | (25,5) | | | |

Legenda: ^ateste Qui-quadrado; ^bteste Exato de Fisher. OR = odds ratio bruto; IC95% = intervalo de 95% de confiança.

Fonte: Dados da pesquisa

Os biomarcadores laboratoriais dos pacientes em tratamento para infecção pelo SARS-CoV-2 em leito de terapia intensiva (tabela 5) revelaram significância para três biomarcadores de coagulação que tiveram resultados significativos, sendo que a média foi maior para o desfecho óbito comparado a alta para o Tempo de Protrombina [TP] 2,36; (t (154,6)= 5,390; p=0,001); Tempo de Tromboplastina Parcial ativado [TTPa] 2,24; (t (140,99)= 2,71; p= 0,005) e D-dímero [DDM] 3,27; (t (16,34)= 3,57; p= 0,006). Já o tamanho de efeito da diferença foi médio para TP (d de Cohen= 0,70) e TTPa (d de Cohen= 0,40) e alto para DDM (d de Cohen= 1,59).

Dos biomarcadores hepáticos, apresentaram resultados significativos apenas a Albumina [ALB]), a média dos pacientes com alta foi maior que a média

dos pacientes que evoluíram para óbito, com diferença na média de -0,62 (t (61,53) = -4,54; p= 0,001), e seu tamanho de efeito foi alto (d de Cohen= 1,09).

Para os biomarcadores renais avaliados, foram significativos e apresentaram média maior para o desfecho óbito comparado ao desfecho alta, a Ureia [URE] com diferença na média de 78,97 (t (189,62) = 9,23; p= 0,001), tamanho de efeito alto (d de Cohen= 1,01); a Creatinina [CREA] 1,11; (t (119,21) = 4,16; p= 0,001) e o Potássio [K] 0,67; (t (122,46)= 4,98; p= 0,001), ambos com tamanho de efeito médio (d de Cohen= 0,58) (d de Cohen= 0,70).

Dentre os biomarcadores clínicos e de inflamação analisados, apresentaram significância a Hemoglobina [HB] com média maior entre os

pacientes que receberam alta e diferença na média de $-0,91$ ($t(86,72) = -2,31$; $p = 0,019$), entretanto, seu tamanho de efeito foi pequeno, o que significa que, embora o resultado seja estatisticamente significativo a diferença das médias é pequena (d de Cohen = $0,38$); os demais, por sua vez, apresentaram média maior para os pacientes que tiveram como desfecho o óbito, visto que nos Leucócitos [LEU] a diferença na média foi de $6882,87$; ($t(189,74) = 5,74$;

$p = 0,001$) e seu tamanho de efeito foi médio (d de Cohen = $0,63$). Para Proteína C reativa [PCR], a diferença da média foi de $45,16$ ($t(132,81) = 5,04$; $p = 0,001$) e seu tamanho de efeito também foi médio (d de Cohen = $0,66$); por fim, a glicemia [GLIC] obteve diferença na média de $42,58$; ($t(114,8) = 3,42$; $p = 0,003$) e obteve tamanho de efeito médio (d de Cohen = $0,49$).

Tabela 5 - Desfecho clínico segundo os exames laboratoriais dos pacientes em tratamento em leito de terapia intensiva para a infecção pelo SARS-CoV-2.

| Variáveis | Desfecho | | | | p-valor |
|-------------------------|----------|---------------------|------|--------------------|--------------|
| | Óbito | | Alta | | |
| | n | Média ± DP | n | Média ± DP | |
| CKMB (U/L) | 23 | 81,80 ± 127,02 | 04 | 48,25 ± 40,19 | 0,338 |
| CKMB (ng/ml) | 14 | 6,88 ± 9,17 | 08 | 4,75 ± 6,58 | 0,560 |
| MIO (ng/ml) | 16 | 199,7 ± 163,63 | 09 | 80,68 ± 130,08 | 0,063 |
| TROP (ng/ml) | 47 | 0,47 ± 1,75 | 11 | 0,14 ± 0,15 | 0,400 |
| LDH (U/L) | 126 | 1289,4 ± 1296,7 | 41 | 1429,5 ± 5376,9 | 0,772 |
| PLAQ (mm ³) | 143 | 251129,4 ± 138187,8 | 49 | 264673,5 ± 94983,0 | 0,463 |
| TP (seg.) | 110 | 15,31 ± 3,91 | 47 | 12,95 ± 1,57 | 0,001 |
| TTPa (seg.) | 101 | 27,44 ± 6,4 | 47 | 25,20 ± 3,6 | 0,005 |
| DDM (ng/L) | 13 | 6,02 ± 2,37 | 07 | 2,75 ± 1,68 | 0,006 |
| ALT (U/L) | 133 | 133,33 ± 329,2 | 35 | 91,97 ± 113,7 | 0,289 |
| AST (U/L) | 133 | 154,0 ± 380,3 | 37 | 69,8 ± 51,9 | 0,121 |
| BIL (mg/dl) | 28 | 1,1 ± 1,3 | 04 | 0,63 ± 0,37 | 0,153 |
| ALB (g/dl) | 46 | 3,07 ± 0,57 | 31 | 3,69 ± 0,61 | 0,001 |
| URE (mg/dl) | 143 | 130,9 ± 89,55 | 49 | 51,9 ± 28,91 | 0,001 |
| CREA (mg/dl) | 140 | 2,45 ± 2,06 | 47 | 1,34 ± 1,38 | 0,001 |
| Na (mmol/L) | 140 | 193,15 ± 594,05 | 48 | 137,0 ± 5,66 | 0,431 |
| K (mmol/L) | 139 | 4,84 ± 1,05 | 48 | 4,16 ± 0,70 | 0,001 |
| HB (g/dl) | 142 | 12,09 ± 2,46 | 49 | 13,00 ± 2,36 | 0,019 |
| LIN (mm ³) | 143 | 1295,66 ± 1957,84 | 49 | 1358,99 ± 796,87 | 0,774 |
| LEU (mm ³) | 143 | 17631,33 ± 12535,3 | 49 | 10748,45 ± 4084,21 | 0,001 |
| PCR (mg/dl) | 137 | 87,66 ± 74,79 | 44 | 42,50 ± 41,73 | 0,001 |
| GLIC (mg/dl) | 140 | 215,4 ± 92,70 | 49 | 172,8 ± 67,61 | 0,003 |

Legenda: p-valor = teste *t* de Student (Bootstrapping sample). DP = Desvio padrão.

Fonte: Dados da pesquisa

DISCUSSÃO

Neste estudo identificamos algumas características do curso da COVID-19, bem como dos resultados de exames laboratoriais que possuem valor prognóstico para o resultado de óbito em adultos que foram hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva com a infecção pelo SARS-CoV-2. As características dos pacientes incluídos no estudo corroboram com

estudos desenvolvidos em outros países, com predominância de infectados do sexo masculino. Entretanto, não foi encontrada maior chance de óbito relacionado ao sexo.¹²

A faixa etária acima de 60 anos apresentou um risco maior para o óbito, enquanto a presença de um ou mais agravos à saúde preexistente não apresentou associação significativa. Os pacientes que

apresentaram sinais e sintomas, como febre, desorientação, taquicardia e outros, também tiveram maior chance para óbito. Assim como em outros agravos à saúde, verificamos que pacientes com COVID-19 que precisam de cuidados em UTI têm maior chance de óbito, portanto, determinar os critérios de gravidade do prognóstico é fundamental para fornecer intervenção precoce a esses pacientes.¹³⁻¹⁶

Como o SARS-CoV-2 foi conhecido recentemente, um tratamento eficaz não foi encontrado. Foi verificado que os pacientes que fizeram uso de sedativos, bloqueadores neuromusculares, opioides e drogas vasoativas apresentaram razão de chances de óbito de 4,47 e 20,14, respectivamente. A razão de chance maior de óbito pode ser explicada ao passo que esses pacientes foram assistidos em UTI, e a chance de suporte como a ventilação mecânica por hipoxemia grave requer o uso dessas classes de fármacos para evitar assincronias entre paciente-ventilador, o que pode também estar relacionado a uma chance maior de óbito entre os pacientes hospitalizados admitidos na UTI.¹⁷

O desenvolvimento de mais estudos para confirmar o impacto das classes medicamentosas nos indivíduos hospitalizados seria oportuno, visto que há discussões a respeito dos tratamentos com antibióticos e glicocorticoides, e estudos indicam que esses medicamentos não apresentaram prognóstico favorável quando administrados a indivíduos com COVID-19.¹⁸ No entanto, foi demonstrado por outros estudos que o uso de corticoides diminuiu a mortalidade em 28 dias entre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva, e que o uso precoce de glicocorticoides e antibacterianos podem bloquear a cascata inflamatória ocorrida nas infecções virais.^{19-20,10} Atualmente, o tratamento inespecífico e os cuidados de suporte, que incluem desde a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico até o monitoramento de resultados de exames de sangue de rotina, indicadores bioquímicos, como

enzima hepática, miocárdica, função renal, função de coagulação e fornecimento de oxigênio em tempo oportuno, são as principais opções para atenuar os sintomas clínicos dos pacientes com a infecção.²¹

Quanto aos biomarcadores laboratoriais, durante a hospitalização, foi encontrado entre os pacientes em leitos de UTI que morreram, em comparação aos que tiveram alta hospitalar, aumento da atividade de coagulação, marcada pelo tempo de protrombina prolongado e tempo de tromboplastina parcial ativada no grupo de não sobreviventes e aumento das concentrações de D-dímero, que está associado a distúrbios de coagulação, como a coagulação intravascular disseminada, corroborando o que outros estudos relataram, que o dímero-d maior que 1µg /ml está associado ao desfecho fatal por COVID-19 e este mostrou ser um preditor independente significativo de pneumonia grave em pacientes com COVID-19, pois a coagulopatia e a disfunção orgânica foram associadas à alta mortalidade.²²⁻²⁴

Incluimos em nossa análise biomarcadores propostos pelo Ministério da Saúde, visando cobrir parte relevante dos mecanismos fisiopatológicos que potencialmente influenciam a gravidade da doença. Dentre esses, foi observada a significância da diminuição da concentração de albumina no soro dos pacientes que evoluíram para o óbito, visto que os níveis séricos de albumina estão relacionados às funções hepática e renal, bem como ao estado nutricional muitas vezes comprometido durante longas e complicadas hospitalizações, além disso, se apresentaram significativamente associadas à maior chance de morte.⁵

Outros achados laboratoriais anormais incluem o aumento da proteína C reativa, que pode refletir o estado hiperinflamatório induzido pela infecção pelo SARS-CoV-2, e a contagem aumentada de leucócitos. Observou-se, também, a diminuição de plaquetas e níveis aumentados de ureia e creatinina no grupo que evoluiu para o óbito, indicando comprometimento da função renal e ratificando outras pesquisas que

demonstraram que a contagens de leucócitos foram significativamente maiores em pacientes em estado grave, comparados com os não graves, ou sobreviventes versus não sobreviventes.²⁵⁻²⁶ Um nível elevado de proteína C reativa é também evidenciada em alguns estudos. Dessa maneira, o monitoramento dinâmico de leucócitos, PCR, albumina e outros biomarcadores pode ser significativo para prever o prognóstico de pacientes graves, dado que a característica fatal da COVID-19 é atribuída principalmente à inflamação sistêmica grave.²⁷⁻²⁸

As limitações do estudo estão relacionadas à natureza secundária dos dados e ausência de informações. Além disso, alguns testes de laboratório, como CKMB e D-dímero, não foram realizados pela maioria dos pacientes; estes são considerados importantes na avaliação clínica durante o manejo dos pacientes críticos e, por esse motivo, foram incluídos na análise, no entanto, isso pode levar a vieses nas análises desses biomarcadores.

CONCLUSÃO

Nossos resultados apontam dados semelhantes a outros já descritos, como, por exemplo, o fato de que os pacientes com 60 anos ou mais tiveram um risco de óbito maior em relação aos pacientes com

menos de 60 anos. O risco a esses pacientes são os sintomas, como a febre, e a ausência de outros sintomas, como astenia, cefaleia, diarreia e outros, assim como a não presença de tosse, são associados à maior chance de óbito e necessidade de admissão à UTI. O uso de sedativos e drogas vasoativas foi estatisticamente significativo e apresenta razão de chances maiores para o desfecho de óbito. Com relação aos biomarcadores cardíacos, hepáticos, renais, clínicos e de coagulação analisados, verificamos diferenças significativas apenas entre os biomarcadores Tempo de Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial ativada, D-dímero, Albumina, Ureia, Creatinina, Potássio, Leucócitos, Proteína C reativa, Glicemia nos pacientes que faleceram e os que receberam alta, demonstrando que estes podem ser utilizados para a avaliação e monitoramento do estado clínico dos pacientes em tratamento, fornecendo conhecimento e experiência inicial em relação às características de pacientes com COVID-19 do interior Maranhão. Estes resultados refletem o tratamento durante a primeira onda da pandemia e abrem a possibilidade de estudos futuros avaliarem estes biomarcadores e sua relação com as classes de medicamentos usadas no tratamento intensivo de pessoas com COVID-19.

RESUMO

Introdução: Analisar os biomarcadores laboratoriais de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 em hospitais públicos no Maranhão, e comparar os resultados entre aqueles que tiveram alta e os que não sobreviveram. **Delineamento:** Trata-se de estudo de corte transversal, com amostra de 192 prontuários de pacientes internados no período de julho a dezembro de 2020, que avaliou sexo, faixa etária, raça, comorbidades, tempo de hospitalização, sintomas e classes de medicamentos, bem como biomarcadores clínicos, cardíacos, hepáticos, renais e de coagulação, analisados no *software* SPSS (20.0). **Resultados:** Verificou-se que o sexo masculino e a idade acima de 60 anos foram características dos participantes, e essa faixa etária foi significativa para risco de óbito. A presença de sintomas como febre (OR=3,81) e ausência de tosse (OR=2,31), bem como a utilização de sedativos (OR= 4,47) e de drogas vasoativas (OR=20,14) apresentaram maior chance para o desfecho de óbito. Na comparação de biomarcadores de pacientes hospitalizados em leito de UTI que tiveram alta com os que faleceram, destaca-se média maior para o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, D-dímero, ureia, creatinina, potássio, leucócitos, PCR e glicemia, assim como média diminuída de albumina entre os que faleceram. **Implicações:** Assim, esses biomarcadores podem contribuir para a avaliação da progressão da doença e monitoramento do estado de saúde dos pacientes tratados em leitos de UTI.

DESCRITORES

Biomarcadores; Coronavírus; Assistência Hospitalar; Saúde Pública.

RESUMEN

Introducción: Este estudio tiene como objetivo analizar los biomarcadores de laboratorio en pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2 en hospitales públicos de Maranhão y comparar los resultados entre aquellos que fueron dados de alta y aquellos que no sobrevivieron. **Delineación:** Se llevó a cabo un estudio transversal que evaluó una muestra de 192 historias clínicas de pacientes ingresados entre julio y diciembre de 2020. Se evaluaron variables como sexo, grupo de edad, raza, comorbilidades, duración de la estancia hospitalaria, síntomas, clases de medicamentos y biomarcadores clínicos relacionados con las funciones cardíacas, hepáticas, renales y de coagulación. Los datos se analizaron utilizando el software SPSS (versión 20.0). Resultados: Los participantes fueron predominantemente hombres y mayores de 60 años, y este grupo de edad se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte. Se encontró una asociación significativa entre los síntomas como fiebre (OR=3,81) y la ausencia de tos (OR=2,31), así como el uso de sedantes (OR=4,47) y medicamentos vasoactivos (OR=20,14), y un mayor riesgo de mortalidad. Al comparar los biomarcadores de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que fueron dados de alta en comparación con aquellos que fallecieron, se observaron valores medios más altos de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, D-dímero, urea, creatinina, potasio, leucocitos, PCR y niveles de glucosa entre los pacientes fallecidos. Por otro lado, se observaron niveles medios más bajos de albúmina en aquellos que no sobrevivieron. Implicaciones: Por lo tanto, estos biomarcadores pueden contribuir a la evaluación de la progresión de la enfermedad y al monitoreo del estado de salud de los pacientes tratados en entornos de UCI.

DESCRIPTORES

Biomarcadores; Coronavirus; Atención Hospitalaria; Salud Pública.

REFERÊNCIAS

1. Bezerra VD, Anjos TB, Souza LE, Anjos TB, Vidal AM, Silva Júnior AA. SARS-CoV-2 como agente causador da COVID-19: epidemiologia, características genéticas, manifestações clínicas, diagnóstico e possíveis tratamentos. Braz J Hea Rev [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 28];3(4):8452-67. Available from: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-097>
2. PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde; [citado 20 Jun 2021]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
3. Albuquerque LP, da Silva RB, de Araújo RMS. COVID-19: origin, pathogenesis, transmission, clinical aspects and current therapeutic strategies. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 28]; 6:10432. Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10432>
4. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2021 Ago 5];135(23):2033-40. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.202006000>
5. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2021 Jul 20];92(10):2188-92. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
6. Aloisio E, Chibireva M, Serafini L, Pasqualetti S, Falvella FS, Dolci A, et al. A comprehensive appraisal of laboratory biochemistry tests as major predictors of COVID-19 severity. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2021 Jul 20];144(12):1457-64. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0389-sa>
7. Soeiro Ad, Leal Td, Pereira Md, Lima EG, Figueiredo AC, Petriz JL, et al. Posicionamento sobre uso de antiplaquetários e anticoagulantes nos pacientes infectados pelo novo coronavírus (COVID-19) - 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115(2):292-301. <https://doi.org/10.36660/abc.20200424>
8. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med (CCLM) [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2021 Jun 28];58(7):1131-4. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Cidades e Estados. Available from: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/.html>
10. Haukoos JS. Advanced statistics: bootstrapping confidence intervals for statistics with "difficult" distributions. Academic Emergency Medicine [Internet]. 1 abr 2005 [citado 25 nov 2021];12(4):360-5. Available from: <https://doi.org/10.1197/j.aem.2004.11.018>
11. Espirito Santo H, Daniel FB. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (1): as limitações do $p < 0,05$ na análise de diferenças de médias de dois grupos. RPICS [Internet]. 28 fev 2015 [citado 9 dez 2021];1(1):3-16. Available from: <https://doi.org/10.7342/ismt.rpics.2015.1.1.14>
12. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. Mayo Clin Proc. 2020 Oct;95(10):2189-2203. Available from: <https://10.1016/j.mayocp.2020.07.024>

13. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2021 Jul 19];368:m1091. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17[cited 2021 Jul 19];323(11):1061-1069. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
15. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, china. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jul 19];71(15):748-55. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>
16. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Jul 20]; 88:106950. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950>
17. Bisso IC, Huespe I, Lockhart C, Massó A, González Anaya J, Hornos M, et al. Clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19. *MEDREXIV*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20246413>
18. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Out [cited 2021 Jul 20];26(10):1400-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.033>
19. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet]. 2021 Out [cited 2021 Jul 20];384(8):693-704. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
20. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 maio [cited 2021 Jul 20];133(9):1032-8. Available from: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000775>
21. Yang X, Liu Y, Liu Y, Yang Q, Wu X, Huang X, et al. Medication therapy strategies for the coronavirus disease 2019 (COVID-19): recent progress and challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Ago 13 [cited 2021 Ago 5];13(9):957-75. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1805315>
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Jul 20];395(10229):1054-62. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
23. Farid E, Sridharan K, Alsegai OA, Khawaja SA, Mansoor EJ, Teraifi NA, et al. Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. *Biomark Med* [Internet]. 2021 Jun [cited 2021 Jul 20];15(8):541-549. Available from: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0422>
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. Abr 2020 [citado 4 nov 2021];18(4):844-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
25. Zhang Jj, Dong X, Cao Yy, Yuan Yd, Yang Yb, Yan Yq, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. 2020 Fev 27 [cited 2020 Jul 20];75(7):1730-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
26. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jul 21];80(6):639-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
27. Young BE, Ong SW, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with sars-cov-2 in singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 Abr 21 [cited 2021 Ago 5];323(15):1488. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
28. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];17(9):1281-92. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>

COLABORAÇÕES

DLS: contribuiu com a concepção do estudo, coleta, interpretação dos dados, elaboração do manuscrito e aprovação da versão final. MESM: contribuiu com a concepção e delineamento do estudo, avaliação das etapas, elaboração, revisão crítica do conteúdo, aprovação da versão final do manuscrito. As autoras são responsáveis por todos os aspectos do trabalho garantindo sua exatidão e integridade. **Todos os autores concordam e se responsabilizam pelo conteúdo dessa versão do manuscrito a ser publicada.**

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados originais são encontrados nos prontuários arquivados nas unidades hospitalares selecionadas.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não se aplica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.