

Associação entre marcadores bioquímicos e desfechos clínicos de pacientes com COVID-19

Association between biochemical markers and clinical outcomes of patients with COVID-19

DOI: 10.37111/braspenj.2022.37.3.08

Janayna Gonçalves Silva¹
Nathalia Fidelis Lins Vieira²
Camilla Araújo de Brito³
Maria da Guia Bezerra da Silva⁴
Bruno Soares de Sousa⁵
Marília Tokiko Oliveira Tomiya⁶
Luana Carla Lacerda da Cruz⁷

Unitermos:

COVID-19. Unidades de terapia intensiva. Biomarcadores.

Keywords:

COVID-19. Intensive care units. Biomarkers.

Endereço para correspondência

Bruno Soares de Sousa.
Rua dos Coelhoos, 300 - Boa Vista, Recife, PE - Brasil
CEP: 50070-550
E-mail: bssnutri@hotmail.com

Submissão:

12 de maio de 2022

Aceito para publicação:

13 de setembro de 2022

RESUMO

Introdução: A coronavirus disease 2019 (COVID-19) resulta em uma resposta exacerbada do sistema imunológico, com conseqüente acometimento sistêmico. O objetivo deste estudo foi identificar as principais alterações bioquímicas e suas associações com os desfechos clínicos em pacientes com COVID-19. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, composto por 102 pacientes com diagnóstico de COVID-19, internados em unidades de terapia intensiva (UTI) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. **Resultados:** Os pacientes que foram a óbito apresentaram maiores mediana de transaminase glutâmico oxalacética ($p=0,002$), bilirrubina total ($p<0,001$), bilirrubina direta ($p=0,001$), bilirrubina indireta ($p=0,006$) em comparação aos pacientes com desfecho alta da UTI. Adicionalmente, os pacientes que morreram apresentaram medianas menores de albumina ($p=0,004$) e maiores de creatinofosfoquinase ($p=0,009$) e proteína C reativa ($p<0,001$), no momento do desfecho, quando comparados ao desfecho alta da UTI. **Conclusão:** Os pacientes com alteração da função renal e hepática, menores níveis de albumina e maiores níveis de proteína C reativa e leucócitos evoluíram com pior desfecho clínico.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) results in an exacerbated immune system response with consequent systemic involvement. The objective of this study was to identify the main biochemical changes and their associations with clinical outcomes in patients with COVID-19. **Methods:** This is a retrospective cohort study, consisting of 102 patients diagnosed with COVID-19 admitted to intensive care units (ICU) of the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. **Results:** Patients who died had higher median glutamic-oxalacetic transaminase ($p=0.002$), total bilirubin ($p<0.001$), direct bilirubin ($p=0.001$), indirect bilirubin ($p=0.006$) compared to patients with discharge from the ICU. Additionally, patients who died had lower medians for albumin ($p=0.004$) and higher medians for creatine phosphokinase ($p=0.009$) and C-reactive protein ($p<0.001$) at the time of the outcome when compared to the ICU discharge outcome. **Conclusion:** Patients with impaired renal and hepatic function, lower levels of albumin and higher levels of C-reactive protein and leukocytes had a worse clinical outcome.

1. Pós-graduada em Nutrição Clínica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
2. Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
3. Mestre em Biologia Celular e Molecular Aplicada pela Universidade de Pernambuco (UPE), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
4. Mestre em Saúde Materno Infantil, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
5. Mestre em Ciências da Nutrição pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
6. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.
7. Pós-graduada em Nutrição Clínica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Departamento de Nutrição, Recife, PE, Brasil.

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto da *coronavirus disease 2019* (COVID-19) como uma pandemia causada pelo vírus conhecido como *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-CoV-2), que resulta na resposta exacerbada do sistema imunológico, podendo se apresentar de forma assintomática ou se manifestando por meio de leve acometimento do trato respiratório superior, enquanto que nos casos mais graves é caracterizada por síndrome respiratória aguda grave (SRAG), insuficiência cardíaca e choque séptico^{1,2}.

Há evidências de que a COVID-19 tem efeitos de risco de vida muito além de suas manifestações respiratórias. Entre elas, a lesão renal aguda (LRA) tem sido relatada frequentemente em pacientes COVID-19, assim como a Sars-CoV-2 está associada ao comprometimento renal e consequente maior morbidade e mortalidade. A LRA está associada à diminuição do ritmo de filtração glomerular e/ou volume urinário, distúrbios no controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico¹⁻³.

Segundo dados da literatura, a incidência de LRA induzida por COVID-19 é altamente variável até o momento. Um estudo realizado na China demonstrou uma incidência de 27% de LRA em 85 pacientes COVID-19 positivos, definido por uma diminuição de 30% na taxa de filtração glomerular⁴. A incidência de LRA foi de 0,1% a 2%, para casos leves, 3% a 3,2%, para casos graves, e até 8,3% a 29%, para pacientes gravemente enfermos que precisam ser admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI). A LRA ocorre em cerca de 5% dos pacientes hospitalizados e até 50% de pacientes em UTI⁵⁻⁸.

Em uma coorte de 3.235 pacientes com COVID-19 hospitalizados em New York, a LRA ocorreu em 46% dos pacientes, com 20% exigindo terapia de substituição renal e a mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com a lesão renal foi de 41%, sendo aumentada para 52% em pacientes na UTI⁹. Em outra coorte de Nova York, com 1.993 pacientes que desenvolveram LRA durante a hospitalização, 26% tiveram alta e 35% morreram¹⁰.

No estudo de Cheng et al.¹¹, a insuficiência renal crônica (IRC) e a insuficiência renal aguda (IRA), a proteinúria e a hematuria basais foram fatores de risco independentes para morte intra-hospitalar, no estudo 710 pacientes hospitalizados com COVID-19, 44% apresentaram proteinúria e hematuria e 26,7% exibiram hematuria à admissão. Os autores verificaram associação da IRC inicial e da IRA durante a hospitalização em pacientes com COVID-19 com maior mortalidade hospitalar.

Adicionalmente, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), principal receptor de entrada viral do SARS-CoV-2,

pode causar uma doença sistêmica, com possível envolvimento hepático e hematológico, com alterações nos linfócitos circulantes e no sistema imunológico⁸.

A incidência de alterações na bioquímica hepática sérica em pacientes hospitalizados com COVID-19, principalmente transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e bilirrubina, varia de 14% a 53%. O aumento das enzimas hepáticas é observado mais comumente em homens e em casos mais graves do que em casos mais leves. Além disso, níveis baixos de albumina podem ser considerados como marcador de infecção grave e mau prognóstico¹².

Em uma coorte chinesa, envolvendo 1.099 casos de COVID-19, observou-se que pacientes graves tiveram uma probabilidade maior de elevação de TGO, em comparação a pacientes não graves (28,1% vs. 19,8%), bem como elevação de TGP (39,4% vs. 18,2%) e, no geral, 10,5% dos pacientes apresentaram bilirrubina anormal¹³.

O presente estudo surge como uma proposta promissora para elucidar alguns questionamentos acerca das principais alterações bioquímicas e suas associações com os desfechos clínicos em pacientes com COVID-19.

METODO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com dados de pacientes internados com COVID-19 nas UTIs COVID do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), no período de março a julho de 2020.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (CAAE: 6527.0.000.126-10 e número do parecer: 4.280.450.), estando os procedimentos de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentos com seres humanos.

Foram incluídas fichas de acompanhamento nutricional dos pacientes internados em UTI, com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com COVID-19.

Foram coletadas informações de variáveis sociodemográficas, clínicas, sexo, idade, data de admissão, desfecho clínico (alta ou óbito), data do desfecho e diagnóstico e bioquímicas [hemograma completo, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina total (BT), direta (BD) e indireta (BI), fibrinogênio, creatinofosfoquinase, proteína C reativa (PCR), cloro, potássio, magnésio, fósforo, sódio, proteínas totais, albumina, creatinina e ureia], a partir de informação registrada em prontuário.

Para análise estatística, os dados foram lançados no programa Microsoft Office Excel e analisados no SPSS versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição, pelo

teste de Kolmogorov-Smirnov, e apresentadas na forma de mediana e intervalo interquartilico e as variáveis categóricas foram descritas na forma de proporção.

Na comparação entre medianas foram utilizados os testes U Mann-Whitney, para amostras independentes, e de Wilcoxon, para amostras pareadas. Foi utilizado o nível de significância de 5% para rejeição de hipótese de nulidade.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 102 pacientes com diagnóstico de COVID-19, a maioria adulta (59,8%) e do sexo feminino (57,8%). Dentre as comorbidades mais prevalentes destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (50%) e diabetes mellitus (35,3%). Dentre os pacientes avaliados, 65% evoluíram com SRAG e 24% da amostra total necessitaram de hemodiálise. Com relação às doenças de base, houve

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e nutricionais de pacientes com COVID-19 internados nas UTIs, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2020.

Características	n	%
Sexo		
Masculino	43	42,2
Feminino	59	57,8
Idade		
Adulto	61	59,8
Idoso	41	40,2
Doença de base		
Cardíaca	24	23,5
Infecto-parasitária	2	2,0
Endócrina	7	6,9
Obstétrica	14	13,7
Hematológica	3	2,9
Hepatológica	4	3,9
Nefrológica	12	11,8
Neurológica	3	2,9
Oncológica	17	16,7
Pneumológica	9	8,8
Reumatológica	1	1,0
Nenhuma	6	5,9
Comorbidades		
Síndrome respiratória aguda grave	67	65,7
Diabetes mellitus	36	35,3
Hipertensão arterial sistêmica	51	50,0
Obesidade	17	17,7
Hemodiálise	24	24,7
Desfecho		
Alta	61	69,3
Óbito	27	30,7

Tabela 2 – Comparação entre medianas dos marcadores bioquímicos de eletrólitos e função renal, de acordo com o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 internados nas UTIs do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2020.

Marcadores bioquímicos	Desfecho		p ^a
	Óbito	Alta	
Cloro inicial	104,0 (96,0 – 107,0)	103,0 (101,0 – 106,0)	0,686
Cloro final	99,0 (95,8 – 104,0)	100,0 (97,0 – 104,0)	0,576
p ^b	0,126	0,006	
Fósforo inicial	5,0 (3,5 – 5,9)	3,6 (3,0 – 5,7)	0,159
Fósforo final	4,9 (3,5 – 7,9)	3,5 (2,6 – 4,4)	0,003
p ^b	0,389	0,111	
Magnésio inicial	2,2 (1,7 – 2,5)	2,1 (1,9 – 2,5)	0,795
Magnésio final	2,1 (2,0 – 2,7)	2,1 (1,9 – 2,4)	0,304
p ^b	0,156	0,498	
Potássio inicial	4,7 (3,9 – 5,0)	4,3 (3,9 – 5,0)	0,494
Potássio final	4,6 (3,9 – 5,3)	4,0 (3,7 – 4,5)	0,023
p ^b	0,920	0,003	
Sódio inicial	138,0 (132,0 – 141,0)	138,0 (134,0 – 141,0)	0,885
Sódio final	139,0 (134,5 – 142,0)	138,0 (134,0 – 141,0)	0,564
p ^b	0,511	0,643	
Ureia inicial	85,0 (67,0 – 119,0)	44,0 (24,5 – 95,0)	0,002
Ureia final	103,0 (78,0 – 168,0)	48,5 (31,8 – 89,0)	<0,001
p ^b	0,153	0,410	
Creatinina inicial	1,9 (0,8 – 2,5)	0,8 (0,7 – 3,2)	0,227
Creatinina final	2,3 (1,7 – 5,1)	0,8 (0,6 – 2,9)	0,009
p ^b	0,166	0,065	

^aTeste Mann-Whitney; ^bTeste de Wilcoxon.

predomínio de doenças cardíacas (23,5%) e oncológicas (16,7%) - Tabela 1.

Foi observado que os pacientes que foram a óbito apresentavam alteração da função renal (ureia e creatinina) quando comparados aos pacientes que receberam alta da UTI (Tabela 2). Pacientes que receberam alta apresentaram menores níveis séricos de potássio e fósforo.

Ao comparar os desfechos clínicos com marcadores bioquímicos da função hepática, observamos que os pacientes que morreram apresentaram valores de mediana de TGO maior ($p=0,002$), quando comparados aos que receberam alta. Além disto, foram observados maiores valores de mediana de bilirrubina total (BT) ($p<0,001$), bilirrubina direta ($p=0,001$), bilirrubina indireta ($p=0,006$), no momento do desfecho nos pacientes que foram a óbito, conforme descritos na Tabela 3.

Com relação aos marcadores hematológicos, não houve associação entre os desfechos clínicos com níveis

de hematócrito e hemoglobina, porém foi observado que, nos pacientes que foram a óbito, os valores de mediana de leucócitos foram maiores quando comparados os valores inicial e final ($p=0,001$), da mesma forma, quando comparados aos que apresentaram alta, os valores finais de mediana de leucócitos também foram maiores ($p=0,017$) - Tabela 3.

Nos pacientes que receberam alta, os valores de mediana de linfócitos foram maior quando comparados os valores inicial e final ($p<0,001$), da mesma forma, quando comparados aos que foram a óbito, os valores finais de mediana de linfócitos também foram maiores ($p<0,001$).

A Tabela 4 apresenta a comparação das proteínas plasmáticas e o desfecho clínico. Os indivíduos que foram a óbito apresentaram valores de mediana de albumina menores quando comparados os valores inicial e final ($p=0,006$), da mesma forma, foram evidenciados valores de mediana de albumina final menor quando comparado aos pacientes que receberam alta ($p=0,004$).

Tabela 3 – Comparação entre medianas dos marcadores bioquímicos de função hepática e hematológico de acordo com o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 internados nas UTIs do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2020.

Marcadores bioquímicos	n	%	
Bilirrubina total inicial (mg/dL)	0,68 (0,31 – 1,64)	0,44 (0,25 – 0,36)	0,030
Bilirrubina total final (mg/dL)	0,82 (0,44 – 1,70)	0,37 (0,30 – 0,50)	<0,001
p ^b	0,023	0,856	
Bilirrubina direta inicial (mg/dL)	0,42 (0,18 – 1,11)	0,25 (0,15 – 0,36)	0,039
Bilirrubina direta final (mg/dL)	0,59 (0,22 – 1,18)	0,22 (0,17 – 0,33)	0,001
p ^b	0,042	0,681	
Bilirrubina indireta inicial (mg/dL)	0,23 (0,10 – 0,38)	0,14 (0,09 – 0,26)	0,055
Bilirrubina indireta final (mg/dL)	0,24 (0,17 – 0,48)	0,15 (0,10 – 0,24)	0,006
p ^b	0,055	0,678	
TGO inicial (UI/L)	30,5 (20,8 – 129,8)	25,5 (16,0 – 51,5)	0,106
TGO final (UI/L)	55,0 (28,5 – 112,0)	30,0 (17,5 – 45,5)	0,002
p ^b	0,236	0,525	
TGP inicial (UI/L)	29,0 (18,0 – 73,2)	23,0 (11,0 – 39,2)	0,064
TGP final (UI/L)	46,0 (22,0 – 77,5)	22,0 (13,5 – 46,0)	0,017
p ^b	0,664	0,527	
Hemoglobina inicial (g/dL)	8,2 (7,0 – 11,9)	10,4 (8,7 – 10,4)	0,236
Hemoglobina final (g/dL)	8,7 (8,0 – 10,7)	9,6 (8,4 – 10,9)	0,198
p ^b	0,563	0,130	
Hematócrito inicial (%)	30,2 (22,0 – 36,1)	32,2 (26,4 – 35,5)	0,254
Hematócrito final (%)	25,7 (24,5 – 31,1)	28,7 (25,2 – 34,4)	0,108
p ^b	0,376	0,195	
Leucócitos inicial (células/mm ³)	7800 (5400 – 15100)	9700 (6200 – 13100)	0,584
Leucócitos Final (células/mm ³)	13050 (10775 – 21425)	9750 (6525 – 15650)	0,017
p ^b	0,001	0,562	
Linfócitos inicial (mm ³)	652,0 (110,0 – 900,0)	951,0 (420,0 – 1635,0)	0,168
Linfócitos final (mm ³)	696,0 (244,0 – 1022,0)	1404,0 (736,5 – 1880,2)	<0,001
p ^b	0,170	<0,001	
Plaquetas inicial (10 ³ /mm ³)	172000 (57000 – 334000)	273000 (183000 – 350500)	0,036
Plaquetas final (10 ³ /mm ³)	107500 (34750 – 245000)	282500 (186250 – 377500)	<0,001
p ^b	0,006	0,530	

^aTeste Mann-Whitney; ^bTeste de Wilcoxon.

Ao comparar os níveis de creatinofosfoquinase (CPK), foram observados, nos pacientes que receberam alta, menores valores de mediana deste marcador no momento do desfecho, quando comparados aos níveis finais de CPK dos pacientes que foram a óbito ($p=0,009$). Ao avaliar a

resposta inflamatória por meio da PCR, tanto no momento da admissão ($p=0,012$) quanto no desfecho final ($p<0,001$), os pacientes que foram a óbito apresentaram maiores valores. Os pacientes que morreram apresentaram maior razão PCR/albumina, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 – Comparação entre medianas os marcadores bioquímicos de proteínas plasmáticas de acordo com o desfecho clínico de pacientes com COVID-19 internados nas Unidades de Terapia Intensiva do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2020.

Marcadores bioquímicos	Desfecho		p ^a
	Óbito	Alta	
Proteínas totais inicial	6,0 (4,9 – 6,6)	6,2 (5,3 – 6,5)	0,644
Proteínas totais final	5,4 (4,7 – 6,5)	6,1 (5,4 – 6,4)	0,130
p ^b	0,138	0,665	
Albumina inicial	3,0 (2,4 – 3,4)	3,1 (2,7 – 3,4)	0,535
Albumina final	2,7 (2,3 – 3,0)	3,1 (2,8 – 3,6)	0,004
p ^b	0,006	0,631	
Creatinofosfoquinase inicial	79,0 (40,0 – 233,5)	69,0 (37,5 – 224,2)	0,980
Creatinofosfoquinase final	174,0 (54,5 – 307,0)	47 (29,8 – 152,8)	0,009
p ^b	0,523	0,085	
Proteína C reativa inicial	150,8 (46,1 – 160,0)	71,9 (38,8 – 122,6)	0,012
Proteína C reativa final	154,7 (85,3 – 160,0)	60,5 (19,9 – 122,1)	<0,001
p ^b	0,267	0,391	
Fibrinogênio inicial	524,0 (379,0 – 738,5)	540,0 (387,0 – 665,0)	0,642
Fibrinogênio final	684,0 (387,5 – 818,0)	582,0 (423,0 – 719,8)	0,463
p ^b	0,638	0,054	
Razão PCR/albumina inicial	47,5 (17,0 – 57,9)	24,5 (14,4 – 37,7)	0,033
Razão PCR/albumina final	50,5 (29,8 – 67,6)	26,1 (8,8 – 41,5)	0,001
p ^b	0,048	0,926	

^aTeste Mann-Whitney; ^bTeste de Wilcoxon.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi possível observar que as doenças de base mais prevalentes foram as doenças cardíacas e oncológicas e, como principais comorbidades, hipertensão arterial sistêmica, seguida do diabetes mellitus. As complicações da COVID-19 são fortemente ligadas a comorbidades subjacentes, dados estes que corroboram com os achados clínicos e que foram alertados pelos boletins epidemiológicos internacionais¹⁴. As comorbidades levam o paciente COVID-19 a um ciclo vicioso da vida infecciosa e estão substancialmente associadas a morbidade e mortalidade significativas. Fato que pode ser justificado pelo vírus utilizar receptores ACE-2, expressos em certas comorbidades, desencadeando maior liberação de pró-proteína convertase, que aumenta a entrada viral nas células hospedeiras¹⁵.

Observamos que os pacientes que foram a óbito apresentavam alteração da função renal (ureia e creatinina), quando comparados aos pacientes que receberam alta. Evidências científicas sugerem que a infecção pela Sars-CoV-2 não se limita ao parênquima pulmonar, com indícios de partículas do vírus em células renais, demonstrando a

necessidade de controle de parâmetros clínicos, como ureia e creatinina sérica, que estão ligados à função renal¹⁶. Pan et al.¹⁷ identificaram a presença do Sars-CoV-2 na superfície do capilar glomerular e em células dos túbulos proximais renais. Adicionalmente, Brienza et al.¹⁸ afirmaram que o vírus pode acessar a corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, acumular-se nos rins e causar danos às células renais.

Em estudo multicêntrico, retrospectivo e observacional, avaliando 193 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, uma análise de regressão de Cox univariada demonstrou níveis elevados de proteinúria ($p < 0,005$), hematória ($p < 0,001$), nitrogênio da ureia no sangue ($p < 0,001$) e creatinina sérica ($p < 0,001$), associados à morte de pacientes com COVID-19. Além disso, o risco de mortalidade para pacientes com COVID-19 com insuficiência renal foi 5 vezes maior do que o risco de mortalidade para pacientes sem a insuficiência renal ($p < 0,001$)¹⁹.

No presente estudo, os pacientes que foram a óbito apresentaram maiores valores de mediana de TGO, BT, BD e BI. A alteração da função hepática pode ser considerada

como uma das complicações da COVID-19. Essas alterações podem ser causadas diretamente pela infecção viral das células hepáticas e hepatotoxicidade dos medicamentos, pela inflamação mediada pelo sistema imunológico, com aumento súbito e intenso de substratos inflamatórios e por redução de oxigênio. Diante disto, vêm sendo associada à ativação das vias de coagulação e fibrinolítica, com baixa contagem de plaqueta, maior quantidade de granulócitos, proporção neutrófilos/linfócitos e aumento dos níveis de ferritina, correspondendo a uma falha na resposta imune inata¹².

Em estudo realizado com 1099 pacientes, comparando alterações bioquímicas das formas leves e graves da COVID-19, os autores observaram que as transaminases hepáticas, bilirrubina e outros indicadores de função hepática aumentam significativamente em pacientes com COVID-19 na forma grave em comparação aos pacientes que evoluíram com a forma leve, todavia estes não são marcadores independentes de prognóstico¹³. Estudo realizado com 573 pacientes observou uma bilirrubina total mais elevada e níveis de PCR em pacientes com pneumonia ($p < 0,05$).

A PCR é considerada importante marcador de resposta inflamatória sistêmica expressa pelo Sars-CoV-2, valores elevados de PCR tem sido demonstrados como marcador fidedigno do potencial de mau prognóstico e gravidade, com aumento da mortalidade, assim como a hipoalbuminemia e o aumento da permeabilidade dos capilares sanguíneos decorrentes do processo inflamatório e a razão PCR/ALB, corroborando com o presente estudo^{6,13}.

A infecção por SARS-COV-2 libera citocinas, aumenta a produção de neutrófilos, aumento de leucócitos e diminuição de linfócitos, sendo a linfopenia (infecção direta dos linfócitos ou indução de apoptose dos mesmos pelo excesso de citocinas) a alteração mais frequente, associada a mau prognóstico, com maior risco de morte, o que pode justificar uma maior concentração de linfócitos e redução de leucócitos naqueles pacientes que tiveram alta²⁰. Em estudo realizado com objetivo de analisar as características da COVID-19 na forma grave e identificar biomarcadores para diagnóstico diferencial e predição de prognóstico, observou-se que os níveis de PCR no grupo grave, nos estágios inicial e progressão, foram maiores do que no grupo leve. A análise de correlação demonstrou que a PCR ($R = 0,62$; $p < 0,01$) foi associada positivamente com os escores de gravidade por meio da tomografia computadorizada²¹.

Esse menor substrato do número de linfócitos indica que o coronavírus pode afetar o sistema imune e inibir, de certa forma, a função do sistema imune, o que pode ser explicado pela expressão do receptor ECA 2 pelos linfócitos. Desta forma, haverá infecção direta do SARS-CoV-2, levando-as à lise^{20,21}.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, nesse estudo, os pacientes com alteração da função renal e hepática, que apresentaram menores níveis de albumina e maiores níveis de PCR e leucócitos, evoluíram com pior desfecho clínico. Portanto, são necessários mais estudos clínicos e epidemiológicos para esclarecer os mecanismos fisiopatológicos e nortear as intervenções e, assim, reduzir a ocorrência de óbitos pela COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083-99.
2. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):343-8.
3. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):356.
4. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506.
5. 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.
6. 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;395(10223):497-506.
7. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4.
8. 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.* 2020;395(10229):1054-62.
9. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.05.04.20090944.
10. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18.
11. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
12. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278-81.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
14. Organização Mundial da Saúde. Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
15. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-9.

16. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *MedRxiv*. 2020;1-25. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212
17. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114-6.
18. Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute kidney injury in coronavirus disease 2019 infected patients: a meta-analytic study. *Blood Purif*. 2021;50(1):35-41.
19. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38.
20. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-e12.
21. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-62.

Local de realização do estudo: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife, PE, Brasil.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver.