

MARCADORES LABORATORIAIS E O PROGNÓSTICO DOS ACOMETIDOS PELA COVID-19

LABORATORY MARKERS AND THE PROGNOSIS OF THOSE AFFECTED BY COVID-19

¹AWAD, Suelen Barbosa; ² VENERANDO, Roberto

^{1e2} Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

Este estudo foi elaborado, com o intuito de apontar as alterações ocorridas nos diferentes marcadores laboratoriais durante a patogênese da COVID-19, infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2, que pode ativar uma resposta imune excessiva, desregulada e propiciar o desenvolvimento Síndrome Respiratória Grave (SRAG). Ainda que o pulmão seja um dos órgãos alvo, o mecanismo de hipóxia é sistêmico e outros órgão passam a sofrer tanto a falta de oxigênio quando a desregulação dos mecanismos de controle da inflamação. Para tanto foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre o tema, foram selecionados 16 artigos no período de fevereiro a novembro de 2020, nas seguintes bases de dados: *PubMed, Lilacs, Scielo, Medline* e Google acadêmico. Os acometidos que apresentam doenças crônicas, idade avançada e imunossupressão, podem desenvolver a forma mais grave da doença e necessitam de tratamento intensivo, a exacerbação da resposta inflamatória sistêmica pode ser severa e o prognóstico ser ruim culminando com a morte. A alteração sistêmica é refletida pela quebra da homeostasia de vários sistemas, isto leva a alterações significativas de diferentes marcadores laboratoriais (Hematológicos, Bioquímicos e Inflamatórios). O monitoramento destas alterações durante a patogenia vem auxiliando as equipes de saúde em cada fase da doença. Desta forma o acompanhamento destes marcadores, nos serviços de saúde são de extrema importância para prognosticar a evolução destes acometidos e realizar uma terapêutica de suporte até sua recuperação.

Palavras-chave: SARS-COVID-19; COVID 19; Marcadores Laboratoriais.

ABSTRACT

This study was designed with the aim of pointing out the changes that occurred in the different laboratory markers during the pathogenesis of COVID-19, infection caused by the SARS-CoV-2 virus, which can activate an excessive, unregulated immune response and promote the development of Respiratory Syndrome Record (SRAG). Although the lung is one of Organs target organs, the hypoxia mechanism is systemic and other organs suffer both the lack of oxygen and the deregulation of inflammation control mechanisms. To this end, an integrative literature review on the topic was carried out, 16 articles were selected from February to November 2020, in the following databases: *PubMed, Lilacs, Scielo, Medline* and Google academic. Those affected with chronic diseases, advanced age and immunosuppression may develop the most severe form of the disease and require intensive treatment, the exacerbation of the systemic inflammatory response can be severe and the prognosis can be poor, culminating in death. The systemic change is reflected by the breakdown of homeostasis of several systems, this leads to significant changes in different laboratory markers (Hematological, Biochemical and Inflammatory). The monitoring of these changes during the pathogenesis has been helping health teams in each phase of the disease. Thus, the follow-up of these markers in health services is extremely important to predict the evolution of these affected and perform supportive therapy until their recovery.

Keywords: SARS-COVID-19; COVID 19; Laboratory Markers.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a comunidade científica tem presenciado com maior frequência a emergência de novas infecções virais. A maioria deles têm origem

zoonótica. Isto é, doenças infecciosas cujos agentes causais podem ser transmitidos naturalmente entre animais e seres humanos. A sua ocorrência deriva da capacidade que os vírus possuem, em particular os vírus com genoma constituído por cadeias de RNA, de acumularem mutações que lhes permitir a aquisição de novas propriedades fenotípicas (capacidade de infetarem células humanas, por exemplo). (AZEVEDO-PEREIRA, 2020).

Os Coronavírus (CoVs) são vírus de origem zoonótica, descritos, pela primeira vez, em 1966 por Tyrell e Bynoe. Infectam principalmente aves e mamíferos, portanto, podem causar infecção em humanos. (PEREIRA *et al.*, 2020 XAVIER *et al.*, 2020).

O novo Coronavírus, ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, foi nomeado Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus [*International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*], e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 (Doença de Coronavírus) como o nome dessa nova doença, em fevereiro de 2020. (SILVA *et al.*, 2020).

A sequência genética de SARS-CoV-2 é $\geq 70\%$ semelhante à SARS-CoV. Logo o SARS-CoV-2 é capaz de usar o mesmo receptor de entrada de células, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) que o SARS-CoV para infectar os seres humanos. Cabe, ainda, destacar as quatro principais proteínas estruturais que codificam o vírus: a Proteína Spike “espigão” (S), a Glicoproteína de Membrana (M), a Proteína do Nucleocapsídeo (N) e a Proteína de Envelope (E). Essas proteínas desempenham um papel principal na entrada e replicação do vírus na célula hospedeira do CoVs. (LIMA *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2020).

Após investigações, foi possível a determinação de que as classes dos coronavírus podem ser encontradas em diversos tipos de hospedeiros, porém somente os morcegos são os principais reservatórios deste vírus que desencadeou o surto da infecção, iniciando com a pneumonia em Wuhan. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de que outros animais como as aves, alguns animais mamíferos incluindo camelos, gatos selvagens asiáticos, ratos e cães também podem ser considerados possíveis hospedeiros do vírus. (SILVA *et al.*, 2020).

Após o início do surto de COVID-19, no final de 2019, uma série de casos se espalhou de Wuhan para toda a província de Hubei, na China. O primeiro caso exportado foi para a Tailândia em 3 de janeiro de 2020. Em 6 de fevereiro de 2020, um total de 28.276 casos foi confirmado com 565 mortes, envolvendo, pelo menos, 25

países. A expansão do vírus por países do continente asiático, Europa, África, América e Oceania fez que a OMS declarasse pandemia global de COVID-19 em 11 de março de 2020. O primeiro caso na América Latina foi registrado no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020. Foi identificado que o paciente positivo esteve na Lombardia, Itália. Em 25 de março de 2020, 186 países já haviam confirmado casos do vírus. (PEREIRA *et al.*, 2020).

A transmissibilidade do Covid-19 ocorre por meio de aerossóis (tosse e/ou espirros), contato direto como fômites, aperto de mãos, beijo, abraço e ainda, há hipóteses de sua possível transmissão por via sexual. Até o momento, a transmissão transplacentária de gestantes para seu feto não foi descrita. Trata-se de uma doença que pode ocorrer de forma assintomática ou sintomática. (LIMA *et al.*, 2020).

Deve-se atentar que o agente pode permanecer viável e infeccioso em aerossóis, por até três horas e em superfícies contaminadas (e.g., vidros, metais, tecidos, alimentos, etc.) por até três dias. O período de incubação do vírus varia de 2 a 14 dias (em média 5 dias). Os primeiros pacientes relataram sintomas prodrômicos comuns de infecção, como febre, tosse, fadiga e mialgias. Estes podem ser acompanhados por secreções respiratórias, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, e as complicações da infecção podem levar a SRAG e lesão cardíaca ou renal, infecção secundária e choque. (XAVIER *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2020).

A mortalidade é significativa em idosos, principalmente acima dos 80 anos. As taxas de mortalidade estão relacionadas com casos críticos e presença de comorbidades, como cardiopatias, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e neoplasias. (XAVIER *et al.*, 2020).

A taxa de letalidade da COVID-19 varia, principalmente, segundo a faixa etária e as condições clínicas associadas. Em contrapartida, como medidas de combate à disseminação da doença, preconiza-se lavar as mãos frequentemente, evitar contato direto e adotar medidas de distanciamento social, como a quarentena. (PEREIRA *et al.*, 2020).

O diagnóstico de COVID-19 tem sido realizado por meio da observação dos sintomas. Contudo, o método de diagnóstico de escolha (padrão ouro) é a detecção genômica do vírus por um método de biologia molecular, a Reação em Cadeia da Polimerase Via Transcriptase Reversa (RT-PCR), em material colhido da nasofaringe ou da orofaringe. No entanto, se esse teste for negativo e a suspeita clínica for alta, a recomendação é de que ele seja realizado novamente, inclusive, em material obtido

de outros sítios respiratórios. A resposta imune ao vírus pode ser detectada pelos testes rápidos de IgM, imediatamente, após a janela imunológica (3-6 dias), e IgG, mais tardiamente (oito dias). (PEREIRA *et al.*,2020; LIMA *et al.*, 2020; AZEVEDO-PEREIRA, 2020).

As testagens são imprescindíveis no enfrentamento do SARS-CoV-2, uma vez que o diagnóstico é apontado como principal aliado para a tomada de medidas profiláticas contra a disseminação do vírus, como também, a inicialização do tratamento e/ou condutas, a depender do estado de saúde em que o paciente se encontra. Além dos métodos descritos, uma variedade de parâmetros laboratoriais tem mostrado alterações importantes, tais como: biomarcadores hepáticos, cardíacos, renais, pró-inflamatórios e outros. (LIMA *et al.*, 2020).

Devido à necessidade de se ligar ao receptor ACE2, o tropismo celular de SARS-CoV-2 (isto é o tipo de células que o vírus é capaz de infectar) é determinado pela gama de células que apresentam receptores celulares ACE2+. As células suscetíveis de serem infectadas por SARS-CoV-2 incluem: células endoteliais de artérias e veias, enterócitos, células epiteliais do trato respiratório e ainda células dendríticas, monócitos e macrófagos alveolares. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; PEREIRA *et al.*,2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode ter uma expressão clínica muito diversa: desde assintomática, até formas graves e mortais de COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*); nome dado à doença provocada por SARS-CoV-2) que exigem cuidados hospitalares. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; XAVIER *et al.*,2020).

A resposta imunológica, entretanto, desencadeada consegue, na grande maioria dos casos, anular a infecção seguindo-se uma fase de convalescença e cura. Esta vem associada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes que evitam reinfeções durante um período ainda desconhecido, mas que, se for análogo ao verificado para outros vírus humanos da mesma família, mantêm uma capacidade neutralizante durante 1-3 anos após a infecção inicial que lhes deu origem. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020).

No entanto, caso essa resposta não seja eficaz nesta fase inicial, segue-se uma disseminação da infecção para os pulmões, onde o vírus irá infectar as células epiteliais que formam as mucosas alveolares. Tem assim lugar a pneumonia que caracteriza as formas moderadas e graves de COVID-19. (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

O processo de replicação viral leva à destruição das células epiteliais infectadas, mas induz também uma ativação de monócitos, macrófagos e células dendríticas, que resulta na liberação de grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente IL-6. Estes por sua vez amplificam esta resposta pró-inflamatória levando à Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) sistêmica (também denominada de “Tempestade de Citocinas”) que caracteriza as formas graves de COVID-19.¹⁰ (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; LIMA *et al.*, 2020).

A SLC induz alterações graves em outros órgãos e sistemas para além dos pulmonares. Rins, cérebro, fígado e intestino são os que mais frequentemente têm sido reportados, reforçando a falência de múltiplos órgãos. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020).

Em consequência do processo patogênico descrito verifica-se alterações em vários órgãos e sistemas que têm reflexo direto nas provas laboratoriais. Nestas há um conjunto de parâmetros que consistentemente aparecem alterados nos doentes com as formas graves e moderadas de COVID-19.¹⁶ (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

Ao serem comparados grupos de pacientes com a SRAG associada ao novo coronavírus, os resultados laboratoriais mostram diferenças significativas entre sobreviventes e não sobreviventes. (LIMA *et al.*, 2020).

O laboratório clínico é uma ferramenta importante e essencial para o diagnóstico, o acompanhamento e a evolução, bem como para o prognóstico de qualquer patologia ativa ou não. Na pandemia de COVID-19, foi relatado o envolvimento de vários biomarcadores como indicadores do estado atual da doença, enquanto outros provaram ser marcadores prognósticos úteis. Dentre eles podemos destacar alterações hematológicas, bioquímicas, marcadores teciduais e de resposta inflamatória sistêmica. (CARVALHO *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020b).

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os marcadores laboratoriais na COVID-19 que permitam avaliar, acompanhar e estabelecer o prognóstico do paciente acometido.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, a ser realizada no período de fevereiro a novembro de 2020, através de pesquisa nas seguintes bases de

dados: *PubMed, Lilacs, Scielo, Medline* e Google acadêmico. Foram selecionados artigos originais com seu texto completo, com idiomas inglês e português, publicados entre 2019 e 2020, através de palavras-chaves como: SARS-COVID-19, COVID 19, Marcadores Laboratoriais. Excluíram-se as publicações que se repetiam nas bases de dados e artigos que não respondiam aos objetivos do estudo.

DESENVOLVIMENTO

Ao final de 2019, uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, associada à tempestade de citocinas descontroladas, causada pelo novo coronavírus-2 (SARS-CoV-2), foi identificada em Wuhan, na China, e rapidamente se espalhou pelo mundo. A comunidade científica internacional experimentou então um período de intensa produção de pesquisas nas áreas da epidemiologia, diagnóstico e prognósticos, onde teve como base os passos anteriormente trilhados nas pandemias de SARS-CoV(2002/03) e MERS-CoV (2012/13), que acometeram a Ásia e o Oriente médio, respectivamente. (ALVES, 2020).

A epidemia causada pelo Sars-Cov-2 atingiu dimensões maiores do que os demais coronavírus, devido à alta taxa de transmissão da doença, através do contato direto ou indireto com indivíduos infectados, por meio de secreções ou gotículas respiratórias. A clínica da COVID-19, provocada pelo Sars-COV-2, é ampla e varia de infecção assintomática, sintomas respiratórios superiores leves a pneumonia grave com insuficiência respiratória. (LIMA *et al.*, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 é diagnosticada laboratorialmente pela detecção do genoma viral em amostras biológicas colhidas com zaragatoa ao nível das mucosas nasal, nasofaríngea ou da garganta. Esta detecção é feita por um método de biologia molecular, a Reação em Cadeia da Polimerase Via Transcriptase Reversa (RT -PCR). Os raros falsos negativos derivam de colheita mal executada sem a quantidade necessária de material biológico. Em alternativa à detecção do genoma viral, o diagnóstico pode ser feito por pesquisa de anticorpos presentes no soro do indivíduo. Esta detecção de IgM e IgG específicas tem a vantagem de ser mais barata e em certos casos mais rápida do que a detecção do genoma viral. No entanto, a sua detecção só ocorre 5-10 dias após o início dos sintomas e, numa significativa proporção de casos, os anticorpos só são detectáveis após 14 dias. Não é, portanto, um método de diagnóstico adequado para a fase aguda inicial da infecção. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; LIMA *et al.*,2020; PEREIRA *et al.*,2020).

Embora a acurácia diagnóstica da RT-PCR em swabs orofaríngeo e nasofaríngeo e os testes sorológicos (no soro ou no plasma) utilizados isoladamente tenham desempenho abaixo do ideal, principalmente na primeira semana após o início dos sintomas (67% e 38%, respectivamente), a combinação dessas duas técnicas diagnósticas pode aumentar consistentemente a sensibilidade do diagnóstico laboratorial em até 80%-90%. (LIPPI; PLEBANI, 2020b).

Segundo Oliveira-Junior e Lourenço (2020), os testes em massa para a Covid-19 são necessários para o entendimento do comportamento da doença e para definir as melhores estratégias e ações. Se os dados preliminares estiverem corretos, 80% dos pacientes com a COVID-19 não apresentam sintomas ou são pouco sintomáticos. Desta forma, a concentração dos testes em pacientes internados e em estado mais graves não vai permitir entender a epidemiologia da doença.

Estudos genômicos revelaram que o ancestral comum desses dois vírus é semelhante ao coronavírus de morcego HKU9-124. Estes têm uma estrutura tridimensional de proteína, que está fortemente ligada a um receptor celular proteico, a Enzima Conversora de Angiotensina2 (ACE2). Portanto, células que expressam ACE2 podem atuar como células-alvo e ser suscetíveis à infecção por COVID-19, como as células alveolares do tipo II (AT2) no pulmão. Nesse sentido, também foi demonstrado que a proteína ACE2 é expressa em muitos outros tipos de células, como células epiteliais intestinais, células epiteliais tubulares renais, coração, células musculares lisas das artérias e células gastrointestinais. (HIDALGO-BLANCO *et al.*, 2020; UZUNIAN, 2020).

Os principais fatores que parecem favorecer a ocorrência de uma infecção grave são: idade avançada (>60 anos), hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença respiratória crônica e câncer. Como seria de esperar, esta maior ocorrência de casos graves nestes grupos de indivíduos tem reflexo na taxa de letalidade verificada. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020).

Devido ao risco de infecção sintomática aumentar com a idade, indivíduos jovens e crianças podem ser portadores assintomáticos. Isso reforça a importância do auto isolamento e medidas de higiene, mesmo na ausência de manifestações clínicas. A transmissão de partículas virais entre indivíduos está relacionada com a carga viral no trato respiratório superior e pode ocorrer por meio de gotículas de tosse, espirros e saliva, aperto de mão, fômites ou objetos pessoais, como telefones celulares, maçanetas, xícaras e chaves, com subsequente contato com as mucosas. As

partículas virais podem permanecer viáveis por algumas horas a nove dias, e a viabilidade viral depende não apenas do tipo de material, mas também de fatores físico-químicos, como temperatura e pH. Portanto, a desinfecção com hipoclorito de sódio a 0,1% ou álcool a 70% (62%-91%) reduz consideravelmente o número de partículas virais infectantes nessas superfícies. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; OVIEDO; CARVALHO, 2020; XAVIER *et al.*,2020).

Desta forma o espectro clínico da COVID-19 é extremamente variável, a interpretação de um painel laboratorial, irá ajudar na avaliação do curso da doença e facilitar a solicitação de exames para a investigação clínica e estabelecer os prognósticos dos afetados. (OLIVEIRA-JUNIOR; LOURENÇO, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode apresentar uma gama de sintomas, ou seja, uma expressão clínica muito diversa: desde assintomática, até formas graves e mortais de COVID-19 que exigem cuidados hospitalares. Possui como característica principal uma alta Transmissibilidade. Apresenta geralmente entre 2 a 14 dias após a exposição viral um conjunto de sintomas que englobam: febre, tosse seca, garganta inflamada, cefaleias e mialgias em 31-83% dos pacientes. Cerca de 2 a 10% dos pacientes com COVID-19 apresentam sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; PEREIRA *et al.*, 2020).

A doença é dividida em três fases: 1) fase de replicação viral, onde o vírus se liga a receptores ACE2 prioritariamente nas células do aparelho respiratório, iniciando o ciclo de infecção, que dura geralmente até o sétimo dia da doença; 2) fase pulmonar, caracterizada pelo processo imunotrombótico, com aparecimento de infiltrados pulmonares em vidro fosco, febre mais elevada, dispneia e uma variedade de reações inflamatórias, que ocorrem entre o oitavo e o décimo segundo dias; 3) fase de hiperinflamação, na qual alguns pacientes apresentam piora clínica, caracterizada por insuficiência respiratória, choque, hipotensão e tromboembolismo, como consequência da tempestade de citocinas. (ALVES, 2020; UZUNIAN, 2020)

O processo de replicação viral dos coronavírus, leva à destruição das células epiteliais infetadas e induz também uma ativação de monócitos, macrófagos e células dendríticas, o que resulta na liberação de grandes quantidades de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente IL-6. Estes por sua vez amplificam esta resposta pró-inflamatória levando à Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) sistêmica (também denominada de “tempestade de citocinas”) que caracteriza as formas graves de

COVID-19. Essas respostas podem contribuir para o desenvolvimento de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Autópsias de pacientes com COVID-19 complicada por SRAG sugerem que a hiperativação da via imune celular como mediadora da insuficiência respiratória, do choque e da falência de múltiplos órgãos. (AZEVEDO-PEREIRA, 2020; MOORE; JUNE, 2020; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

A SRAG ocorre em cerca de 50% dos pacientes com SLC. Ao serem comparados grupos de pacientes com a SRAG associada ao novo coronavírus, os resultados laboratoriais mostram diferenças significativas entre sobreviventes e não sobreviventes. Os parâmetros diferenciais mais marcantes incluem: as Contagens de Leucócitos, os Valores Absolutos de Linfócitos e de Plaquetas, a Concentração de Albumina, Transaminases (ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase), Bilirrubina total, Ureia, Creatinina, Mioglobina, Troponina Cardíaca, CK-MB, Desidrogenase Láctica (LDH), Dímero D, Procalcitonina (PRC), Proteína C Reativa (PCR), Ferritina e Interleucina-6 (IL-6) séricas e fator de necrose tumoral (TNF)- α . (CARVALHO *et al.*, 2020).

O laboratório clínico é uma ferramenta importante e essencial para o diagnóstico, o acompanhamento e a evolução, bem como para o prognóstico de qualquer patologia ativa ou não. Na pandemia de COVID-19, foi relatado o envolvimento de vários biomarcadores como indicadores do estado atual da doença, enquanto outros provaram ser marcadores prognósticos úteis. (LIPPI; PLEBANI, 2020a; XAVIER *et al.*, 2020).

Diversos autores, descrevem uma sequência de alterações laboratoriais durante a patogênia da COVID-19. Na fase 1 (primeira semana de surgimento dos sinais e sintomas), os exames laboratoriais que podem apresentar algum início de alteração são os componentes do hemograma com os linfócitos tendendo a uma diminuição, os exames bioquímicos: coagulograma, eletrólitos e equilíbrio ácido-base não mostram alterações relevantes na maioria dos pacientes. Na fase 2 (segunda semana de evolução dos sinais e sintomas), o hemograma apresenta linfocitopenia que pode começar a se intensificar, mostrando um prognóstico ruim e o aparecimento de leucocitose e/ou neutrofilia que pode estar relacionado com infecção bacteriana associada. Os marcadores de fase aguda (como processo inflamatório) começam a aumentar de acordo com a resposta orgânica à infecção. Desses marcadores, o mais utilizado no painel de emergência e urgência é a Proteína C Reativa (PCR). Alguns

pacientes apresentam, ainda, hipoalbuminemia, pois a albumina encontra-se diminuída na maioria das reações de fase aguda geradas por processo inflamatório. Ainda nessa fase, podemos observar um início de alteração no Dímero-D e da hemoglobina. Na fase 3, observa-se: o aumento de lactato e LDH, principalmente da isoenzima 3; a PCR e o Dímero-D atingem valores críticos; o coagulograma apresenta alterações nos valores de Tempo de Protrombina (PTT), que aumenta sua atividade; o hemograma apresenta trombocitopenia consequente à alteração do sistema de coagulação. (ALVES, 2020; AZEVEDO-PEREIRA, 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020a; OLIVEIRA-JUNIOR; LOURENÇO, 2020).

Oliveira-Junior e Lourenço (2020), ainda sugerem uma quarta fase laboratorial, onde devido ao agravamento da SRAG, ocorre uma hipóxia bastante abrupta, prejudicando órgãos e sistemas que necessitam de grande parte do débito cardíaco, como fígado e rins, fazendo com que as concentrações de LDH, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e ureia se elevem na corrente sanguínea. Os indivíduos que exibem esse quadro por mais de três a cinco dias começam a apresentar alterações nos marcadores cardíacos (Troponina I, CPK total, CPK-MB atividade, CPK-MB massa e Mioglobina) em decorrência de distúrbios da coagulação, hipotensão arterial, hipóxia e síndrome hematofagocítica.

Nesse cenário, a medicina laboratorial mostra, mais uma vez, sua resiliência inerente e bem conhecida, segundo a qual os profissionais de laboratório estão fornecendo, ininterruptamente, resultados vitais de testes para diagnosticar, prognosticar e gerenciar os pacientes com Covid-19. (LIPPI; PLEBANI, 2020b).

Além da contribuição essencial, praticamente inevitável, para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, a medicina laboratorial é fundamental para a estratificação de risco com o recurso de muitos testes, como contagem de células sanguíneas e biomarcadores inflamatórios, cardíacos, musculares, hepáticos, renais e hemostáticos, os quais são elementos essenciais para identificar um subconjunto de pacientes com risco aumentado de desenvolver as complicações mais graves de Covid-19, como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), síndrome da resposta inflamatória grave (SIRS), insuficiência múltipla de órgãos (IMO) e até morte. (CARVALHO *et al.*, 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020b).

As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 são aumento de 75%-93% da proteína C reativa (PCR) com diminuição da albumina sérica em 50%-98% e contagem total de leucócitos com considerável variação,

conforme relatos na literatura que por vezes apareceram alta ou diminuída, mas com evidente presença de linfopenia (35%-75%). Há também diminuição da hemoglobina de cerca de 41% a 50% e aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) em 15%-85%, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) de cerca de 8%-37% e lactato desidrogenase (LDH) em aproximadamente 12%. (ALVES, 2020; CARVALHO *et al.*, 2020; XAVIER *et al.*, 2020).

Os valores dos biomarcadores relacionados com infecção, incluindo PCR, procalcitonina (PCT) e VHS, aumentam gradualmente à medida que o estado clínico se deteriora, além de dímero-D, creatina quinase (CK), fração MB da creatina quinase (CK-MB), LDH, ALT, AST, ureia, creatinina, troponina cardíaca e proteína amiloide sérica A (SAA). (COSTA *et al.*, 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020a; XAVIER *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do cenário de uma pandemia, onde as pesquisas ainda são intensas para entender a etiopatogenia da COVID-19, a medicina laboratorial, tem sido identificado e catalogado os marcadores laboratoriais destas intensas alterações sistêmicas encontradas na COVID19. Embora ainda não se tenha um perfil laboratorial definitivo, os dados das pesquisas permitem aos Laboratórios Clínicos, além do diagnóstico do SARS-CoV-2, monitorar a evolução do acometido pela COVID-19, bem como auxiliar a equipe de saúde a estabelecer o prognóstico deste.

Desta forma, a intervenção clínica, passa a ter uma gama de indicadores para que estes pacientes, que desenvolveram a SRAG não declinem a ponto de serem encaminhados para o tratamento intensivo ou não consigam sair deste.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. M. R. Relação neutrófilo-linfócito e resposta imune como fatores de prognóstico para COVID-19. **RBAC.**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 201-202. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200014>. Acesso em 15 out. 2020.

AZEVEDO-PEREIRA, J. M. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os aspectos Viroológicos de uma Pandemia. **Rev. Port. Farmacoter.**, Estoril, v. 12, n. 1, p. 21-26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.25756/rpf.v12i1-2.237>. Acesso em: 23 ago. 2020.

CARVALHO, L. A. G.; SILVA, A. F.; CASTRO A. L. C. *et al.* Fatores preditivos para evolução grave do paciente com COVI-19. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 4, p. 10852-10860, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-342>. Acesso em: 20 set. 2020.

COSTA, I. B. S. S.; BITTAR, C. S.; RIZK, S. I. et al. O coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v. 114, n. 5, p. 805-816, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>. Acesso em: 26 jun. 2020.

HIDALGO-BLANCO, M. A.; ANDREU-PERIZ, D.; MORENO-ARROYO, M. C. COVID-19 en el enfermo renal. Revisión breve. **Enferm Nefrol.**, v. 23, n. 2, p. 122-131, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.37551/S2254-28842020013>. Disponível em: 15 jul. 2020.

LIMA, F. L. O.; GOMES, L. N. L.; SANTOS, C. S. C. et al. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development.**, Vargem Grande Paulista, v.9, n. 9, e25997162, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7162>. Acesso em: 11 set. 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. Resiliência dos laboratórios clínicos durante a pandemia de coronavírus 2019 (Covid-19). **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, e3202020, abr., 2020. Disponível em <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200035>. Acesso em: 20 de maio de 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Boston, v. 58, n. 7, p. 1063-1069, mar., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>. Acesso em: 12 out. 2020.

MOORE, J. B.; JUNE, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v. 368, n. 6490, p. 473-474, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>. Acesso em: 18 jun. 2020.

OLIVEIRA-JUNIOR, R. B.; LOURENÇO, P. M. Alterações laboratoriais e a COVID19. **RBAC.**, Rio de Janeiro, v.52, n. 2, p. 198-200, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.20200013>. Acesso em 04 set. 2020.

OVIEDO, N.; CARVALHO, G. COVID-19 em Pediatria: O Muito que Ainda Não se Sabe!. **Gazeta Médica**, Lisboa, v. 7, n. 2, p. 192-198, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.29315/gm.v7i2.354>. Acesso em: 20 ago. 2020.

PEREIRA, M. D.; PEREIRA, M. D.; COSTA, C. F. T. et al. Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19. **J. Health Biol Sci.**, Fortaleza, v. 8, n. 1, p. 01-08, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3297.p1-8.2020>. Acesso em: 18 de jun. 2020.

SILVA, A. C. R.; SANTOS, G. J.; JESUS, T. S. et al. Covid-19, o novo coronavírus: um alerta emergencial para as principais estratégias de prevenção da saúde pública. **Scire Salutis**, Aracaju, v. 10, n. 2, p. 26-34, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2020.002.0004>. Acesso em: 07 ago. 2020.

UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-Cov-2 e Covid-19. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 56, p. 1-4, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>. Acesso em: 30 out. 2020.

VIEIRA, L. M. F, EMERY, E, ANDRIOLO, A. PREPRINT: COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. **SicELO**, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.411>. Acesso em: 10 jun. 2020.

XAVIER, A. R.; SILVA, J. S.; ALMEIDA, J. P. C. L. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 56, e3232020, 2020. Disponível <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>. Acesso em: 14 out. 2020.