

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

DARAH KLYSSIA MENDONÇA ASSUNÇÃO
LEONARDO SOUSA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS TESTES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM PACIENTES
INTERNADOS COM COVID-19 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO
NORTE DO PAÍS**

BELÉM-PA

2022

DARAH KLYSSIA MENDONÇA ASSUNÇÃO

LEONARDO SOUSA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS TESTES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM PACIENTES
INTERNADOS COM COVID-19 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO
NORTE DO PAÍS**

Projeto de pesquisa da Monografia de
Conclusão de Curso de Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Regina
Souza da Silva Conde.

BELÉM-PA

2022

DARAH KLYSSIA MENDONÇA ASSUNÇÃO

LEONARDO SOUSA ROCHA

**AVALIAÇÃO DOS TESTES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM PACIENTES
INTERNADOS COM COVID-19 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO
NORTE DO PAÍS**

Monografia de conclusão de curso apresentado para obtenção do grau de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde
Faculdade de Medicina/ICS/Universidade Federal do Pará
Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH

Prof. Msc. Julius Caesar Mendes Soares Monteiro
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)
Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH

Prof.^a Dra. Lizomar de Jesus Maués Pereira
Faculdade de Medicina/ICS/Universidade Federal do Pará
Faculdade de Medicina/Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Simone Conde pelo apoio durante nossa vida acadêmica, culminando na elaboração deste trabalho e no enriquecimento de nossos valores pessoais e profissionais.

Ao Hospital Universitário João de Barros Barreto (o querido “Barretão”) e todo seu corpo de colaboradores pela oportunidade da execução desta pesquisa e por todos os dias em que ali entramos para subir um degrau a mais em nossa formação.

À Hyvina Duarte, amada amiga, pela colaboração com nosso estudo desde o princípio, pelos anos de amizade, lealdade e confiança.

Aos nossos pais, a quem devemos toda gratidão por estarmos concluindo uma etapa tão significativa de nossas vidas, cercados de amor e ensinamentos.

Aos meus pais, Juciara e Azriel Atílio, dedico não somente este trabalho, mas minha vida inteira. Nada seria possível se não sonhássemos juntos.

Darah Klyssia Mendonça Assunção

À minha amada mãe, Najla, que esteve ao meu lado, espiritualmente, em todos os dias desta trajetória.

Ao meu pai, Carlos, pelo apoio incansável durante toda minha vida.

Leonardo Sousa Rocha

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, foi reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia no início de 2020. Essa infecção se apresenta de forma variável, manifestando-se de formas assintomáticas até as graves e fatais, com acometimento sistêmico, inflamatório e trombótico. Estudos mostraram que a análise de parâmetros laboratoriais permite estabelecer prognóstico e, com isto, o manejo mais adequado desta nova infecção humana. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes internados por COVID-19 e correlacionar as alterações bioquímicas hepáticas com suas respectivas evoluções clínicas. **Materiais e métodos:** Tratou-se de um estudo transversal, descritivo e observacional, realizado em um hospital de referência na região norte do país para casos moderados e graves da COVID-19, diagnosticados por RT-PCR do swab nasal. Os dados foram obtidos por análise de prontuários, selecionando pacientes de ambos sexos, com idade superior a 18 anos e cujo prontuários permitissem o preenchimento completo do protocolo padrão. Esta pesquisa obteve o consentimento do Comitê local de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. **Resultados:** No período de estudo, de 176 internações, foram selecionados 96 prontuários, sendo 51 (53%) internados em Unidade de Terapia Intensiva e 45 (47%) internados em leitos de enfermaria. Houve predominância pelo sexo masculino e da média de idade (58,5 anos) em ambos grupos, tendo como procedência maior Belém e região metropolitana (54% vs. 46%). Sobre os dados laboratoriais, níveis mais elevados de AST, ALT, PCR, ureia e creatinina foram encontrados em pacientes na UTI, com taxa de ventilação mecânica e óbito de 62,4% e 58%, respectivamente. **Conclusões:** os resultados deste estudo demonstram que, entre os testes bioquímicos hepáticos, houve uma correlação dos níveis mais elevados de transaminases com maior gravidade da doença e com um prognóstico mais reservado, sendo necessário ampliar a casuística para conclusões mais definitivas.

Palavras-chave: COVID-19, marcadores bioquímicos hepáticos, evolução clínica, prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: the novel coronavirus (SARS-CoV-2), causative agent of COVID-19, was acknowledged by the World Health Organization as the cause of the pandemic that started at the beginning of 2020. This infection presents itself in different ways, varying between asymptomatic and serious, fatal natures, with systemic, inflammatory and thrombotic occurrences. Researches show that the analysis of laboratory parameters allows to establish a prognosis, therefore the most appropriate management of this new human infection. **Goals:** to describe admitted patients epidemiological profile and correlate the hepatic biochemical alterations with their respective clinical developments. **Material and methods:** A cross-sectional, descriptive and observational study, performed in a benchmark hospital at the north of Brazil with mild and serious cases of COVID-19, diagnosed with nasal swab's RT-PCR. The data was obtained by analyzing medical records, selecting patients of both sexes, over 18 years of age, and whose records allowed the standard protocol to be completely filled out. This research obtained the consent of the local Human Research Ethics Committee. **Results:** In the period under study, from 176 hospitalizations, 96 medical records were selected, being 51 (53%) admitted to the Intensive Care Unit and 45 (47%) admitted to ward beds. There was a predominance of the male gender and mean age (58.5 years) in both groups, with greater precedence being Belém and the metropolitan region (54% against 46%). Regarding laboratory data, higher levels of AST, ALT, CRP, urea and creatinine were found in ICU patients, with mechanical ventilation and death rates of 62.4% and 58%, respectively. **Conclusion:** the results of this study show that among the hepatic biochemical tests, there was a correlation of the higher levels of transaminases with greater severity of the disease and with a more reserved prognosis, being necessary to expand the casuistic for more definitive conclusions.

KEYWORDS: COVID-19. Hepatic biochemical markers. Clinical evolution. Prognosis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil epidemiológico e demográfico de 96 pacientes internados por COVID-19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	22
Tabela 2 – Perfil clínico e evolutivo dos 96 pacientes incluídos na pesquisa internados Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	23
Tabela 3 – Perfil laboratorial de 96 pacientes internados por COVID19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	24
Tabela 4 – Níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo o local de internação de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	26
Tabela 5 – Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com utilização ou não de ventilação mecânica de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	27
Tabela 6 – Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com a presença ou não de injúria renal aguda de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	28
Tabela 7 – Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com o desfecho clínico de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. OBJETIVOS	11
1.1.1. Objetivos Gerais	11
1.1.2. Objetivos Específicos	11
1.2. HIPÓTESES	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19.....	12
2.2. HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E FATORES DE RISCO	13
2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	16
2.4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DA INFECÇÃO PELA COVID-19.....	18
2.5.1. Marcadores bioquímicos hepáticos e a COVID-19	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1 TIPO DE PESQUISA	21
3.2. ASPECTOS ÉTICOS	21
3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO	21
3.4. PROCEDIMENTO DE PRODUÇÃO DE DADOS	21
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	40
6.1 PRODUTO CIENTÍFICO.....	40
7. REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE A - Protocolo de pesquisa para coleta de dados.....	51
APÊNDICE B - Pôster livre, elaborado com resultados parciais, para participação do evento Hepatologia do Milênio 2020.....	52
APÊNDICE C – Artigo científico produzido para submissão à Revista Pan-amazônica de Saúde	53
ANEXO I – Parecer de aprovação da pesquisa pelo CEP	65

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, causador da COVID-19, teve o seu primeiro caso detectado em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Meses depois, um aumento significativo do número de pessoas acometidas levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 como uma emergência de saúde pública. Diante do grande potencial de disseminação, passou a ser alvo de diversos pesquisadores pelo mundo que se voltaram para estudos que pudessem descrever e analisar as características dessa patologia, assim como entender quais as suas principais repercussões para os pacientes acometidos (GUAN et al., 2020).

A COVID-19 é uma doença sistêmica, acometendo preferencialmente o sistema respiratório, o neurológico, o cardiovascular, o gastrointestinal, dentre outros (VIOLETIS et al., 2020). Sabe-se que as manifestações desta doença, desde assintomáticas até sintomáticas. As manifestações da COVID-19 se apresentam de forma variável, com quadro de infecção viral versátil, apresentando febre, tosse seca, fadiga, expectorção, dispneia, dor de garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival (NASCIMENTO et al., 2022). Além disso, podem ocorrer manifestações mais severas, como acometimento cardíaco e renal. Acredita-se que a patogênese desses acometimentos e fenômenos trombóticos estejam relacionados com a tempestade de citocinas inflamatórias responsáveis por levar à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRAG) e à falência de demais órgãos (BEZERRA et al., 2020).

A propagação do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, foi descrita como um dos maiores desafios enfrentados pela saúde pública nos últimos tempos. Esse vírus, pertencente à família coronavírus, caracteriza-se por causar infecções no trato respiratório humano, podendo cursar com variadas manifestações clínicas (PETRAKIS et al, 2020). A rápida expansão da pandemia de COVID-19 fomentou a necessidade de desenvolver estudos para elucidar o processo de agressão viral e quais são os fatores que podem estar relacionados aos prognósticos dos pacientes.

Pessoas de todas as faixas etárias são passíveis de sofrer infecção pelo SARS-CoV-2, porém indivíduos com idades mais avançadas estão mais suscetíveis a desenvolver a forma sintomática da doença, assim como apresentar o pior prognóstico. Está comprovado que nos pacientes com comorbidades prévias como hipertensão, diabetes, obesidade e câncer, associada a elevação da idade, possuem maior chance de apresentar a doença em sua forma mais severa, além do maior risco de óbito por complicações dado os mecanismos moleculares e fisiológicos envolvidos (DAS MERCÊS et al., 2020).

A análise dos exames laboratoriais na avaliação de pacientes com COVID-19 mostra-se como um instrumento de grande relevância, corroborando com uma melhor assistência médica ao indicar a conduta terapêutica mais adequada a ser aplicada a cada indivíduo desde o início do quadro clínico. Ademais, a partir das possíveis alterações dos parâmetros laboratoriais que podem ocorrer durante o curso da doença, é possível prever de maneira mais precisa o prognóstico do paciente (XAVIER et al., 2020).

Estudos avaliaram que indivíduos com manifestações mais graves pela COVID-19 apresentaram parâmetros laboratoriais alterados, tais como número de leucócitos, atividade da AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e nível de proteína C reativa (MOTA et al., 2020). Além disso, alterações na contagem de d-dímero, ureia, creatinina e lactato desidrogenase (LDH) são achados presentes nos pacientes em estado grave (LIMA et al., 2020).

A lesão hepática é um importante marcador de agravamento da infecção nos indivíduos acometidos com a COVID-19, além de ser caracterizada como comorbidade em pacientes que já possuem doenças hepáticas preexistentes, como a cirrose hepática descompensada e as hepatopatias crônicas (GALVÃO & RONCALLI, 2021).

Diante disso, o presente estudo pretendeu contribuir cientificamente com uma casuística da região amazônica acerca das manifestações da COVID-19, enfatizando os aspectos prognósticos e alteração da bioquímica hepática e de outros exames laboratoriais.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivos Gerais

Descrever a as alterações dos testes bioquímicos hepáticos nos pacientes internados com COVID-19, em um hospital universitário de Belém-PA.

1.1.2. Objetivos Específicos.

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes internados por COVID-19;
- Correlacionar as alterações bioquímicas hepáticas dos pacientes com COVID-19 com suas respectivas evoluções clínicas, analisando os seguintes critérios de gravidade:
 - a) necessidade de ventilação mecânica (VM);
 - b) a evolução com injúria renal aguda (IRA);
 - c) desfecho clínico.

1.2. HIPÓTESES

Os pacientes internados com COVID-19 apresentam aumento significativo dos níveis séricos de enzimas hepáticas;

Existe diferença significativa entre os testes bioquímicos hepáticos dos pacientes internados na enfermaria *versus* os pacientes internados na UTI;

Existe relação entre as alterações dos testes bioquímicos hepáticos e o curso clínico, durante a internação, com preditores de gravidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA COVID-19

Em dezembro de 2019, unidades de saúde da província chinesa de Wuhan relataram casos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida, epidemiologicamente relacionadas ao mercado local de frutos do mar e animais úmidos. Após investigações do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, foi descrito um novo coronavírus, nomeado por SARS-CoV-2, ou coronavírus da síndrome respiratória aguda grave-2, surgindo como uma infecção rapidamente contagiosa (ZHU et al., 2020).

No início de 2020, a doença causada pelo novo coronavírus foi nomeada de COVID-19 (*coronavirus disease*, ano de 2019) e, em março de 2020, declarou a COVID-19 como uma pandemia, com os casos se propagando rapidamente pelo mundo (CASTRO et al., 2021).

O primeiro caso confirmado de COVID-19 no Brasil aconteceu em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo. Deste evento até 14 de abril de 2022, ocorreram aproximadamente 210 milhões de caso no Brasil, culminando em 661 mil óbitos. Na região norte, o primeiro caso da doença foi confirmado em 13 de março de 2020 e, até o dia 14 de abril de 2022, contava com 18,4 milhões de casos confirmados e quase 50 mil óbitos, estando o estado do Pará com 8,6 milhões de casos e mais de 18 mil óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Segundo Vaduganathan et al. (2020), o processo de contágio pelo Sars-CoV-2 ocorre através do vírus RNA de fita simples, que inicia o processo de patogenicidade no indivíduo. A invasão viral ocorre por meio da ligação da proteína S presente no vírus, com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), que está presente nas vias aéreas. A partir desta ligação, ocorre a penetração em células alveolares por meio do processo de endocitose dependente de clatrina, promovendo a fusão e a replicação viral dentro das células alveolares e sua propagação para outros segmentos do pulmão e demais sistemas que expressem ECA 2.

A ativação exacerbada da resposta inflamatória observada em pacientes com COVID-19 pode ser o fator chave que inicia complicações futuras. Para Lopez &

Mazzucco (2020), a resposta imune à infecção pode causar hiperativação de macrófagos com conseqüente produção de mediadores inflamatórios, que poderia iniciar a resposta inflamatória sistêmica causando danos aos órgãos nobres, como o pulmão. Para estes autores, em processos de infecção grave, concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas diretamente com a gravidade da doença. Níveis aumentados de IL-6, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS), observada em pacientes com SARS-CoV-2 reforçam esses achados.

2.2. HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E FATORES DE RISCO

A evolução da COVID-19 ocorre de forma desfavorável em indivíduos que apresentam fatores de risco já conhecidos, dentre os quais se destacam principalmente as doenças crônicas, como as cardiopatias, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus (DM) e doenças respiratórias (FEITOZA et al., 2020). Além disso, alguns hábitos de vida, como tabagismo e sedentarismo contribuem para que haja um risco maior para o pior desfecho clínico para a COVID-19.

Desde o início da pandemia, a idade foi reconhecida como o principal fator de risco para hospitalização e/ou óbito por COVID-19 (SEMENZATO et al., 2021). Segundo o estudo de coorte realizado por Rosenthal et al. (2020), as probabilidades de óbito foram até 16,2 vezes superiores em hospitalizados com pacientes de 80 anos ou mais do que entre pacientes de 18 a 34 anos.

Segundo Liu et al. (2020), a forma grave da doença está mais presente na faixa etária mais idosa em comparação com a faixa etária mais jovem. No Brasil, a mediana de idade nos pacientes que evoluíram ao óbito foi de 71 anos (CASTRO et al., 2021).

Smorenberg et al. (2021) reportaram várias explicações sobre os mecanismos potenciais que aumentam a gravidade da doença em pacientes idosos, referindo-se à transmissão viral, reserva física e sistema imunológico. Os resultados apontaram que essa população apresenta sintomas mais graves e uma maior carga viral respiratória, conseqüentemente, o aumento da disseminação do vírus nessa população também é maior (SMORENBERG et al., 2021). Esses pacientes também

apresentam uma reserva cardiorrespiratória diminuída e um sistema imunológico deficitário, tornando-os mais propensos a terem complicações (SMORENBERG et al., 2021).

As apresentações atípicas, como ausência de febre e sintomas típicos iniciais de COVID-19, com atraso de diagnóstico, menor acessibilidade de serviços de saúde, dificuldade de garantir o isolamento – seja devido não compreender as medidas, esquecimento e dependência de uma terceira pessoa – foram possíveis fatores que contribuem para a maior gravidade da doença, na faixa etária idosa (SMORENBERG et al., 2021; WANG; WANG, 2021).

Embora várias publicações relate a idade como sendo preditora independente de risco para forma grave e óbito, notou-se que as predições observadas aumentaram quando associadas à fragilidade, ao sexo masculino e às comorbidades associadas (NAVARATNAM et al., 2021).

Sendo assim, há trabalhos que sugerem que a idade não seja preditora independente, mas sim que as comorbidades possam ser os fatores-chave em idosos, por estes apresentarem maior prevalência de doenças de base e, estas sim, seriam as causas dos riscos de morte (SEMENZATO et al., 2021).

Segundo Semenzato et al. (2021), o gênero masculino é o mais acometido, com alta mortalidade. Segundo o trabalho desenvolvido por Cummings et al. (2020), homens possuem 2 a 18 vezes mais chance de óbito. Verificou-se em estudos de coorte que, mesmo em internações em que a maioria dos pacientes eram mulheres, os maiores índices de mortalidade foram do sexo masculino (TARTOF et al., 2020; SULEYMAN et al., 2020).

Há estudos que demonstram evidências de que a interação entre o vírus e os fatores do hospedeiro fornecem uma justificativa para a disparidade de gênero (CARETHERS, 2021). Dentre as possibilidades de explicação, a imunológica foi citada, uma vez que em pacientes com COVID-19, os níveis séricos de fatores pró-inflamatórios, quimiocinas de imunidade inata e citocinas, como a IL-8, a IL18 e os monócitos foram maiores em pacientes masculinos (TAKAHASHI et al., 2020), enquanto que os níveis de células T (responsável pela resposta imune nata - a

primeira na linha de luta contra a COVID-19) foram significativamente mais elevados nas mulheres (TAKAHASHI et al., 2020).

Uma revisão sistemática realizada por Li et al. (2021) reportou outros motivos, como fatores associados aos cromossomos sexuais que podem levar a diferenças na suscetibilidade e inflamação entre mulheres e homens. Como por exemplo, o cromossomo X na mulher que codifica alguns genes reguladores imunológicos que seriam responsáveis por níveis mais baixos de carga viral nas mulheres. Além disso, a concentração circulante de ECA 2 é maior em homens do que em mulheres, o que poderia aumentar a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 (LI et al., 2021).

Outros fatores apontados nos estudos para as diferenças com relação ao gênero na contaminação pelo vírus referem-se a fatores sociais e culturais (SEMENZATO et al., 2021). Variáveis que remetem ao estilo de vida, à prevalência de riscos comportamentais entre os homens (tornando-os mais propensos a desenvolver comorbidades), diferenças na ocupação e maior prevalência de tabagismo (BHOPAL, 2020; LI et al., 2021).

No estudo de Semenzato et al. (2021) que relacionou as doenças crônicas, condições em saúde e risco de COVID-19 com hospitalização e mortalidade intra-hospitalar na França, concluiu-se que a maioria das comorbidades foram positivamente associadas a um risco aumentado de mortalidade intra-hospitalar pela COVID-19.

Segundo dados da OMS, 22% da população mundial tem pelo menos uma condição clínica pré-existente que os colocaria em risco para o desenvolvimento da forma grave se infectado pelo SARS-CoV-2, ou seja, 20% da população pode apresentar risco aumentado de COVID-19 grave, caso se infecte devido a patologias clínicas pré-existentes, mas esse risco poderia variar consideravelmente com a idade (CLARK et al., 2020).

No Brasil, as doenças associadas mais frequentes na internação por COVID-19 foram doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, sendo ambas associadas aos casos de desfecho fatal (CASTRO et al., 2021). Outros fatores de

risco de mortalidade estão associados às doenças neurológicas, doença renal crônica e pneumopatias (SANTOS et al., 2020). Ainda referindo-se ao cenário nacional, Castro et al. (2021) refere em seu trabalho que comorbidades associadas foram verificadas em 64,5% dos pacientes hospitalizados, em 76,8% dos não sobreviventes e 74,6% daqueles que necessitaram de serviço em UTI.

Essas correlações mostram que o número de comorbidades reflete um aumento no risco de desenvolver uma forma grave de COVID-19; com cada comorbidade adicional sendo associada a um aumento de hospitalização e óbito hospitalar (SEMENZATO et al., 2021).

O estudo de Carethers (2021) sugere fortemente que as comorbidades são um fator de gravidade, pois aumentam o risco de infecção por SARS-CoV-2, devido aumento da expressão do receptor ECA 2 e/ou TMPRSS2 nas células pulmonares do hospedeiro, aumentando a permissividade da infecção viral e a chance de progredir para doença grave (CARETHERS, 2021).

2.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A COVID-19 é caracterizada por apresentar alta transmissibilidade - através das vias interpessoal, contato com superfícies contaminadas e nosocomial - e uma combinação de variáveis demográficas e clínicas foram fortemente associadas ao seu início precoce, à gravidade ou morte (LUSIGNAN et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

O período de incubação pode variar de 1 a 14 dias e apresenta como quadro clínico da infecção viral versátil, caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas e com graus diferentes de gravidade, podendo ocorrer desde casos assintomáticos e sintomáticos clássicos, como febre, tosse seca, fadiga, expectoração, dispneia, dor de garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival (NASCIMENTO et al., 2022). Além desses sintomas, a anosmia e ageusia também foram sintomas prevalentes (MIKA et al., 2021).

Sintomas como febre, tosse e dispneia foram associados às características de pessoas mais idosas, com sexo masculino, maior prevalência de comorbidades e

tempo entre o início dos sintomas e a admissão, além de valores laboratoriais acima de PCR (78 mg/L); DHL (332 U/L); ferritina (669 mcg /L) e D dímero (680 ng/mL). O conjunto dessas características resultou em maior necessidade de UTI e mortalidade (RUBIO-RIVAS et al., 2020).

A dispneia é considerada um forte indicador de gravidade e é o marcador mais usado entre os sintomas, além de ser associada com um maior risco de forma crítica e mortalidade por SARS-COV-2 (LIANG et al., 2020; CHEN et al., 2020). As taxas mais altas de dispneia ocorreram em pacientes mais velhos em comparação com os mais jovens, bem como em casos mais graves do que em casos leves (LIU et al., 2020).

Os sintomas respiratórios podem progredir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos e morte, provavelmente como consequência de uma ativação excessiva do sistema imunológico, que leva a uma tempestade de citocinas (YE et al., 2020).

O processo infeccioso ocasionado pelo vírus gera no organismo uma resposta inflamatória, onde os fatores inflamatórios induzem a liberação de citocinas e a expressão de fatores teciduais, resultando em hipercoagulabilidade do sangue (ZHENG et al., 2020). Por consequência, aumenta o risco de trombose e maior probabilidade de causar isquemia e hipóxia devido à embolização de órgãos - o que leva à progressão para doença crítica ou morte (ZHENG et al., 2020).

A partir da presença de síndrome gripal (SG) para casos suspeitos de COVID-19, é possível estratificar a gravidade dos casos, a fim de identificar com agilidade casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A gravidade dos sintomas pode ser classificada em casos leves, cujo poderá ser acompanhado completamente no âmbito da APS/ESF devido à menor gravidade do caso; e casos graves, que são aqueles que se encontram em situação de maior gravidade e, portanto, necessitam de encaminhamento aos centros de referência/urgência/hospitais para avaliação ou intervenções que exijam maior densidade tecnológica.

Podemos definir casos leves como síndrome gripal com sintomas leves, sem sinais e sintomas de gravidade, com ausência de comorbidades. Para os casos graves, definimos como síndrome gripal que apresente sinais e sintomas de gravidade (falta de ar ou dificuldade para respirar; ronco, retração sub/intercostal severa; cianose central; saturação de oximetria de pulso <95% em ar ambiente; ou taquipneia; além de déficit no cardiovascular).

2.4. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DA INFECÇÃO PELA COVID-19

Quando associado ao quadro clínico do paciente infectado, os exames de laboratório fornecem suporte crítico para o manejo clínico adequado da COVID-19, desde a triagem ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento. Há evidências crescentes de diferenças nos padrões clínicos, patológicos e radiológicos entre as pneumonias intersticiais virais causadas ou não por COVID-19 (PALIOGIANNIS et al., 2020).

As alterações laboratoriais mais frequentes em pacientes com COVID-19 tem variáveis alteradas de PCR, INR, leucócitos, plaquetas, ALT, AST e LDH (LIPPI & PLEBANI, 2020).

Nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), observa-se também a alteração do D-dímero (YI et al., 2020). Outros estudos apontam que hipoalbuminemia, linfopenia, altos níveis de PCR, D-dímero e LDH estão associados à forma grave de COVID-19 (LIU et al., 2020).

A diminuição dos linfócitos pode refletir um baixo recrutamento e/ou exaustão excessiva do sistema imunológico que, conseqüentemente, não consegue controlar a infecção por COVID-19 (WANG; WANG, 2021). A linfopenia também é considerada um marcador principal e precoce na admissão e sinaliza a gravidade (KATZENSCHLAGER et al., 2021).

A plaquetopenia também está relacionada ao risco de mortalidade porque sinaliza coagulopatia, e também pode indicar aumento de consumo de plaquetas devido à formação de trombos. Por isso, pode ser associada a mais de cinco vezes a chance de forma grave da doença (LIPPI et al., 2020). Conseqüentemente, a contagem de plaquetas no grupo fatal é menor em comparação ao de sobrevivência

(ZHOU et al., 2020). Por outro lado, um aumento na contagem de plaquetas sugere aumento da síntese plaquetária devido à inflamação (AMGALAN & OTHMAN, 2020).

Outro marcador de gravidade bastante utilizado é o lactato, onde seu aumento é consequência de hipoperfusão tecidual e de uma taxa de depuração de lactato diminuída devido à disfunção do fígado e rins (WANG; WANG, 2021).

A disfunção orgânica e resultados adversos podem ser mediados por altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Assim, a IL-6 é outro exame empregado como marcador de gravidade e suas concentrações elevadas foram observadas entre pacientes com doença clínica mais grave e associados à mortalidade intra-hospitalar. (CUMMINGS et al., 2020).

2.5.1. Marcadores bioquímicos hepáticos e a COVID-19

O estudo de Chai et al. (2020) demonstrou que o vírus SARSCoV-2 pode se ligar à ECA 2 em colangiócitos, levando à disfunção dos colangiócitos e induzindo uma resposta inflamatória sistêmica, o que pode levar a lesão hepática.

O acometimento sistêmico causado pela infecção por Sars-CoV-2 foi observado em trabalhos desde o início da pandemia, como aqueles citados por Mao et al. (2020) e Cheng et al. (2020). Alterações em células cardíacas, renais, neurológicas e hepáticas foram amplamente observadas, sendo esta última verificada mediante a alteração de exames de proteínas marcadoras de lesão hepática (NASCIMENTO et al., 2022; CHENG et al., 2020).

A lesão hepática é um importante marcador de agravamento da infecção nos indivíduos acometidos com a infecção pelo SARS-CoV-2, além de ser caracterizada como comorbidade em pacientes que já possuem doenças hepáticas preexistentes, como a cirrose hepática descompensada e as hepatopatias crônicas (GALVÃO & RONCALLI, 2021).

Segundo o estudo APCOLIS (SARIN et. al, 2020), os danos causados no fígado pela COVID-19 ocorrem não somente na infecção aguda por SARS-CoV-2, como também no seguimento a longo prazo dos pacientes. Este estudo observou aceleração da lesão hepática em portadores de cirrose quando comparados aos

indivíduos sem comorbidades associadas. Ainda que o mecanismo de lesão hepática pela COVID-19 não tenha sido completamente esclarecido, foi demonstrado através do trabalho de Lei et al. (2020), a presença de esteatose moderada, infiltração de leucócitos nas áreas lobulares e portal, necrose focal e congestionamento sinusoidal.

A citotoxicidade direta por causa da replicação do vírus nas células hepáticas se deve pela ligação do Sars-CoV-2 às células-alvo, demonstrada pela expressão de ECA 2, sendo a principal mediadora da replicação viral nos pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 (LI et al. 2003). Foi observado em pacientes infectados pelo vírus em Wuhan o aumento de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH), sugerindo lesão ligada à progressão do Sars-CoV-2 (WANG et al., 2020).

Segundo Oliveira et al. (2021), é possível afirmar que o monitoramento intensivo de provas hepáticas pode ajudar na previsão do prognóstico do paciente com COVID-19, já que os valores laboratoriais progressivamente alterados podem anunciar piora clínica dos pacientes internados.

Apesar de haver trabalhos globais que observam a relação entre marcadores bioquímicos, alterações hepáticas e a infecção pelo SARS-CoV-2, ainda há poucas evidências sobre as possíveis diferenças nos testes laboratoriais básicos para pacientes com COVID-19, principalmente em populações COVID-19 não asiáticas (PALIOGIANNIS et al., 2020). Levar em consideração particularidades como regionalidade e, por conseguinte, cultura da população amazônica brasileira se faz necessário para observar se os resultados obtidos corroboram com outras publicações mundiais acerca do tema, ou se a particularidade da regionalidade amazônica poderá apresentar informações diferentes daquelas já discutidas em estudos anteriores.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Realizou-se estudo transversal, descritivo e observacional nas unidades de internação hospitalar do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), pertencente ao Complexo Hospitalar UFPA/ EBSERH.

3.2. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo iniciou somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar UFPA/ EBSERH (apêndice A), sendo aprovada com dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, sob o CAAE 33603920.0.0000.0017.

A pesquisa se desenvolveu de acordo com os preceitos éticos contidos nos documentos legais e de acordo com a Resolução CNS 466, de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A identidade e a privacidade dos participantes foram garantidas pela equipe de pesquisadores.

3.3. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Fizeram parte do estudo, inicialmente, todos os pacientes internados no HUJBB com diagnóstico de COVID-19 entre o período de março de 2020 a fevereiro de 2021. Foi adotado como critério de inclusão na amostra os pacientes com diagnóstico prévio (de internação) de COVID-19 feito pelos exames de RT-PCR para SARS-CoV-2 detectável ou pelos testes sorológico reagentes para anticorpos IgM e IgG do vírus. Foram excluídos da pesquisa os pacientes menores de 18 anos e os pacientes com prontuários com dados clínicos e laboratoriais inconsistentes.

3.4. PROCEDIMENTO DE PRODUÇÃO DE DADOS

Foram analisados 176 prontuários físicos e digitais de pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e nas enfermarias do HUJBB, destinados ao tratamento da COVID-19. Foram coletadas informações preenchidas pelas equipes de atendimento dos respectivos setores, durante todo o período de internação.

Em decorrência principalmente de inconsistência de dados clínicos e, em alguns casos, ausência de dados laboratoriais, foram excluídos do estudo 80

participantes. Desse modo, o universo amostral analisado para compor a pesquisa contou com os prontuários de 96 pacientes (N=96), sendo 51 pacientes internados na UTI e 45 pacientes internados na enfermaria.

Os dados clínicos, evolutivos e de exames complementares foram coletados a partir de protocolo de pesquisa (apêndice A), constando os seguintes dados:

a) Dados demográficos: idade, sexo, etnia, profissão ou ocupação, município de residência, procedência;

b) Dados clínicos: antecedentes pessoais, data de admissão hospitalar, local de internação;

c) Dados de exames complementares: níveis laboratoriais de hemoglobina, plaquetas, leucócitos, AST, ALT, gama-GT (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), PCR, INR, glicemia, ureia e creatinina; tomográficos, radiológicos e outros; cabe ressaltar que estas informações foram obtidas do período de evolução dos pacientes, evitando os registros de admissão hospitalar;

d) Dados de evolução clínica: tempo de internação, necessidade e tempo de ventilação mecânica, evolução com injúria renal aguda e tipo de alta.

A coleta e o armazenamento das informações foram feitos a partir de planilhas eletrônicas no Microsoft Excel, em sua versão mais atualizada disponível.

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O manejo estatístico das informações coletadas foi feito com auxílio do *software* Bioestat 5.0. Para conferir a distribuição normal e não-normal dos dados, foi aplicado o teste Shapiro-Wilk para o grupo com amostra inferior (pacientes da enfermaria) a 50 participantes e teste Kolmogorov-Smirnov para o grupo com amostra a partir de 50 participantes (pacientes da UTI).

As análises mostraram que apenas a variante idade apresentou distribuição normal em detrimento das demais com distribuição não-normal. Desse modo, para a análise das variáveis quantitativas dos grupos referentes ao internamento na UTI e ao internamento na enfermaria foram usados os testes U de Mann-Whitney e teste t

de Student. Já para avaliar as variáveis quantitativas do comportamento laboratorial dos pacientes da UTI e da enfermaria, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney e o teste de Levene. Para a análise de variáveis de contingência foi usado o teste de qui-quadrado.

Todas as análises consideraram valor- $p < 0.05$ para representar significância estatística.

4. RESULTADOS

No período do estudo, 96 prontuários foram analisados, cuja características epidemiológicas estão contidas na tabela 1.

Foi possível observar que a maioria dos internados pertenciam ao sexo masculino, sendo 56 pacientes (58,3%), enquanto 40 pacientes eram do sexo feminino (41,6%). A média de idade dos pacientes internados foi de 58,52 anos, sendo 39 pacientes maiores de 65 anos, representando 40,6% do total analisado.

Em relação à procedência, 52 pacientes (54,1%) eram procedentes da Região Metropolitana de Belém (representada pelas cidades de Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides e Santa Izabel), enquanto 44 pacientes (45,9%) eram procedentes dos demais municípios do estado do Pará. Em relação à etnia, 84 pacientes eram pardos (87,5%), 8 eram brancos (8,3%), 3 eram negros (3,1%) e 1 era indígena (1,04%).

Os dados obtidos possibilitaram descrever o perfil clínico e evolutivo dos participantes da pesquisa (Tabela 2). Do total de 96 pacientes, 51 foram internados em UTI (53,1%), enquanto 45 pacientes (46,9%) foram atendidos em enfermaria.

TABELA 1 – Perfil epidemiológico e demográfico de 96 pacientes internados por COVID-19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Variáveis	Total de pacientes avaliados = 96 N (%)
Sexo	
Masculino	56 (58,4)
Feminino	40 (41,6)
Idade	
18 a 40 anos	13 (13,5)
41 a 60 anos	32 (33,3)
61 a 80 anos	46 (47,9)
> de 80 anos	5 (5,3)
Procedência	

Região Metropolitana de Belém	52 (54,1)
Interior do estado	44 (45,9)
Etnia	
Pardos	84 (87,5)
Branços	8 (8,3)
Negros	3 (3,1)
Indígenas	1 (1,04)

Fonte: elaborado pelos pesquisadores.

Também foi possível observar a prevalência de algumas comorbidades entre os pacientes participantes do estudo. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) estava presente em 43 pacientes (44,8%); a diabetes mellitus foi observada em 32 pacientes (33,9%); a obesidade era uma condição apresentada por 16 pacientes (16,6%). Além disso, em relação à evolução clínica dos pacientes, 34 pacientes necessitaram do uso de VM (35,4%), 14 cursaram com IRA durante a internação (14,5%), 40 pacientes evoluíram a óbito (41,7%) e 56 pacientes receberam alta hospitalar (58,3%).

TABELA 2 – Perfil clínico e evolutivo dos 96 pacientes incluídos na pesquisa internados Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Variáveis	Total de pacientes avaliados = 96 N (%)
Local de internação	
Enfermaria	45 (46,9)
UTI	51 (53,1)
Comorbidades	
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	43 (44,8)
Não	53 (55,2)
Diabetes mellitus	
Sim	32 (33,3)
Não	64 (66,7)

Obesidade		
	Sim	16 (16,6)
	Não	80 (83,4)
Evolução clínica		
Uso de ventilação mecânica		
	Sim	34 (35,4)
	Não	62 (64,6)
Injúria renal aguda		
	Sim	14 (14,5)
	Não	82 (85,4)
Desfecho clínico		
	Alta hospitalar	56 (58,3)
	Óbito	40 (41,7)

Fonte: elaborado pelos pesquisadores

Foi possível descrever, de acordo com valores médios, o comportamento laboratorial dos pacientes analisados. A análise levou em consideração os exames laboratoriais solicitados com maior frequência pela equipe de atendimento, os quais estão exibidos na Tabela 3.

TABELA 3 – Perfil laboratorial de 96 pacientes internados por COVID19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Variáveis	M ± DP
Hemoglobina (VR*: 12,0 a 17,0 g/dl)	11,36 ± 2,13
Plaquetas (VR: 150.000 a 450.000 unid./mm ³)	281.349 ± 154.829
Leucócitos (VR: 3.600 a 11.000 unid./mm ³)	12.043 ± 7.314

AST (VR: até 38 U/l)	104,4 ± 462,5
ALT (VR: até 41 U/l)	82,24 ± 187,4
GGT (VR: 11 a 50 U/l)	174,1 ± 118,6
FA (VR: 65 a 300 U/l)	384,7 ± 277,3
BT (VR: até 1,0mg/dl)	0,6 ± 0,45
BI (VR: até 0,8 mg/dl)	0,34 ± 0,2
BD (VR: até 0,2 mg/dl)	0,26 ± 0,3
PCR (VR: até 0,5 mg/l)	17,2 ± 33,2
TAP (VR: 70% a 100%)	86,6 ± 17,3
INR (VR: 0,8 a 1,0)	1,12 ± 0,18
Glicemia (VR: 70 a 99 mg/dl)	146,3 ± 81,7
Ureia (VR: 10 a 50 mg/dl)	67,4 ± 62,1
Creatinina (VR: 0,7 a 1,3 mg/dl)	1,46 ± 2,3

Fonte: pesquisa científica.

Além disso, foi realizada análise isolada dos níveis bioquímicos hepáticos de acordo com o local de internação, evolução clínica dos pacientes em estudo, isto é, se foi necessária ventilação mecânica, se houve injúria renal aguda, assim como o desfecho do tratamento clínico, ou seja, alta hospitalar ou óbito. Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram analisados sem distinção do seu local de internação, sendo possível detalhar as principais diferenças estatísticas significativas nesses grupos.

Em relação aos níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo com o local de internação, pode-se observar valores mais elevados de AST (163 ± 626 vs 35 ± 29; valor-p: 0,001), ALT (106 ± 245 vs 54 ± 70; valor-p: 0,005) e bilirrubina

direta ($0,34 \pm 0,38$ vs $0,16 \pm 0,09$; valor-p: 0,01) em indivíduos internados em UTI do que naqueles internados na enfermaria (Tabela 4).

TABELA 4 - Níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo o local de internação de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Tipo de Internação	UTI	Enfermaria	Valor-p
AST	163 ± 626	35 ± 29	0,001
ALT	106 ± 245	54 ± 70	0,005
Bilirrubina Total	0,70 ± 0,55	0,50 ± 0,25	0,1
Bilirrubina Direta	0,34 ± 0,38	0,16 ± 0,09	0,01
Bilirrubina Indireta	0,35 ± 0,20	0,32 ± 0,25	0,35
Fosfatase Alcalina	418 ± 307	347 ± 270	0,35
GAMA-GT	170 ± 108	177 ± 129	1,0
TAP	85 ± 17	89 ± 17	0,4
INR	1,13 ± 0,20	1,1 ± 0,15	0,5

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

De forma detalhada, avaliando a necessidade de ventilação mecânica durante o período de internação (Tabela 5), foi observado que indivíduos que necessitaram do uso de VM possuíam valores de AST (188 ± 754 vs 57 ± 120 ; valor-p: 0,001), bilirrubina total ($0,79 \pm 0,63$ vs $0,49 \pm 0,25$; valor-p: 0,049), bilirrubina direta ($0,40 \pm 0,42$ vs $0,17 \pm 0,15$; valor-p: 0,001), assim como INR ($1,18 \pm 0,22$ vs $1,08 \pm 0,13$; valor-p: 0,01) mais elevados do que aqueles que não necessitaram de VM. Em contrapartida, os pacientes que não necessitaram de VM possuíam TAP mais elevada em relação aos que necessitaram ($1,18 \pm 0,22$ vs 90 ± 16 ; valor-p: 0,01).

TABELA 5 - Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com utilização ou não de ventilação mecânica de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Ventilação Mecânica	Sim	Não	Valor-p
AST	188 ± 754	57 ± 120	0,001
ALT	110 ± 289	67 ± 91	0,11
Bilirrubina Total	0,79 ± 0,63	0,49 ± 0,25	0,049
Bilirrubina Direta	0,40 ± 0,42	0,17 ± 0,15	0,001
Bilirrubina Indireta	0,38 ± 0,23	0,32 ± 0,21	0,30
Fosfatase Alcalina	510 ± 475	371 ± 251	0,51
GAMA-GT	160 ± 140	177 ± 116	0,72
TAP	80 ± 17	90 ± 16	0,01
INR	1,18 ± 0,22	1,08 ± 0,13	0,01

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

Além disso, em relação ao curso clínico com presença de IRA (Tabela 6), pacientes que apresentaram essa complicação evidenciaram valores INR maiores que os do grupo que não apresentaram ($1,30 \pm 0,29$ vs $1,09 \pm 0,12$; valor-p: 0,002). Em relação aos níveis de TAP, os pacientes que desenvolveram IRA apresentaram valores médios menores em relação aos que desenvolveram (71 ± 18 vs 89 ± 16 ; valor-p: 0,001)

TABELA 6 - Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com a presença ou não de injúria renal aguda de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Injúria renal aguda	Sim	Não	Valor-p
AST	378 ± 1185	57 ± 104	0,14
ALT	173 ± 454	66 ± 80	0,69
Bilirrubina Total	0,97 ± 0,92	0,55 ± 0,29	0,39
Bilirrubina Direta	0,54 ± 0,63	0,21 ± 0,18	0,07
Bilirrubina Indireta	0,42 ± 0,31	0,33 ± 0,20	0,75
Fosfatase Alcalina	722 ± 695	366 ± 244	0,50
GAMA-GT	125 ± 6,3	177 ± 122	0,73
TAP	71 ± 18	89 ± 16	0,001

INR	1,30 ± 0,29	1,09 ± 0,12	0,002
-----	-------------	-------------	--------------

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

Por conseguinte, na Tabela 7 é possível visualizar a relação referente ao desfecho clínico. Os pacientes que obtiveram alta hospitalar possuíram valores menores de bilirrubina total ($0,51 \pm 0,31$ vs $0,72 \pm 0,57$; valor-p: 0,031), bilirrubina direta ($0,18 \pm 0,14$ vs $0,37 \pm 0,41$; valor-p: 0,008) e INR ($1,06 \pm 0,10$ vs $1,19 \pm 0,22$; valor-p: 0,004). De encontro a isso, os valores de TAP observados foram mais elevados no grupo que recebeu alta hospitalar em detrimento dos que foram a óbito (92 ± 14 vs 80 ± 18 ; valor-p: 0,003).

TABELA 7 - Níveis laboratoriais da bioquímica hepática de acordo com o desfecho clínico de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Tipo de Alta	Alta Hospitalar	Óbito	Valor-p
AST	49 ± 72	181 ± 710	0,10
ALT	67 ± 69	103 ± 280	0,41
Bilirrubina Total	0,51 ± 0,31	0,72 ± 0,57	0,031
Bilirrubina Direta	0,18 ± 0,14	0,37 ± 0,41	0,008
Bilirrubina Indireta	0,33 ± 0,24	0,35 ± 0,19	0,33
Fosfatase Alcalina	365 ± 240	441 ± 364	0,91
GAMA-GT	181 ± 112	158 ± 134	0,45
TAP	92 ± 14	80 ± 18	0,003
INR	1,06 ± 0,10	1,19 ± 0,22	0,004

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

5. DISCUSSÃO

A pesquisa realizada avaliou valores dos testes bioquímicos e dados clínicos para observar o potencial prognóstico de pacientes hospitalizados pela COVID-19 em enfermaria e UTI. Estudos como os de Wu et al. (2020) mostraram que pacientes com idade elevada (mais de 65 anos) estão susceptíveis a apresentar pior prognóstico e desenvolver o quadro grave da doença, por conta das alterações no sistema imunológico durante o processo de envelhecimento, onde a resposta do organismo às infecções se torna mais lenta através da queda na produção de interferon - principal proteína produzida pelos leucócitos para estimular a atividade de defesa celular.

De acordo com estudos anteriores, cerca de 80% das mortes associadas à COVID-19 ocorreram entre pacientes com mais de 65 anos, sendo estes majoritariamente do sexo masculino, evidenciando que a idade se tornou fator de risco importante para o pior desfecho possível numa infecção por Sars-CoV-2 (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Diante disso, conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes se traduz em vigilância a uma possível evolução desfavorável da doença. Em nosso estudo foi encontrada predominância dos pacientes com faixa etária compreendida entre 61 a 80 anos (47,9%), seguidos pelos pacientes com idades entre 41 a 60 anos (33,3%). Além disso, houve predominância do sexo masculino, com 58,4% dos internados, enquanto 41,6% eram do sexo feminino. Desse modo, é possível observar confluência com a epidemiologia demonstrada pela literatura, reforçando que as formas evolutivas da doença que necessitam de internação hospitalar predominam em homens e em pacientes com faixa etária avançada.

A revisão de literatura, Aquino et al. (2020) concluiu que, a COVID-19 é fator determinante para a instalação de um controle glicêmico inadequado em pacientes diabéticos. Além disso, de acordo com Richardson et al. (2020) em um estudo norte-americano, pacientes com COVID-19 com hipertensão e/ou diabetes pré-existente apresentaram maior prevalência de infecção. Porém, ainda que configurem fator de risco para uma evolução desfavorável da doença, não observamos predominância das comorbidades HAS e DM entre os registros dos pacientes analisados.

Todavia, a média dos níveis glicêmicos dos pacientes internados foi de 146,3 mg/dl, ratificando o cenário hiperglicêmico ao qual os pacientes infectados estão susceptíveis. É necessário ressaltar que os valores obtidos foram coletados em fontes preenchidas por terceiros e não houve seguimento integral dos níveis glicêmicos dos pacientes, assim como os diagnósticos prévios de HAS e DM podem não representar a realidade em relação às comorbidades dos pacientes pelas possibilidades de subdiagnóstico e de registro inadequado em prontuário.

De acordo com Silva et al. (2021), a obesidade é um fator de risco para agravos e óbitos durante a evolução da COVID-19, configurando um elemento de alerta para a avaliação prognóstica dos infectados com esta comorbidade. Conforme observado nos registros dos pacientes analisados em nossa pesquisa, a obesidade estava presente em apenas em apenas 16,6% deles, evidenciando que a maioria dos hospitalizados não era obeso. Entretanto, um dos desafios enfrentados durante o desenvolvimento do estudo foi a inconsistência de dados para diagnóstico desta comorbidade nos pacientes atendidos (por exemplo, os poucos registros de índice de massa corporal e raros registros de obesidade na história médica pregressa). Isto reforça que a prevalência obtida de obesidade, assim como a HAS e a DM, podem não ser fidedignas ao perfil clínico dos pacientes hospitalizados no HUIBB.

A necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade estão predominantemente relacionadas ao desenvolvimento da forma grave de COVID-19 (GUAN et al., 2020). Em nosso estudo foi possível notar que 35,4% dos pacientes necessitaram de VM durante a internação, refletindo que a maioria dos hospitalizados não necessitou de suporte ventilatório invasivo. Em relação à mortalidade, foi observado que a maioria dos pacientes evoluiu com alta hospitalar (58,3%), em detrimento de 41,7% de pacientes que evoluíram a óbito. Cabe ressaltar que esta avaliação foi realizada desconsiderando o local de internação, ou seja, de forma geral, as hospitalizações por COVID-19 no HUIBB apresentaram evolução clínica favorável em relação ao uso de VM e culminou em uma taxa de mortalidade ligeiramente menor em relação à taxa de altas hospitalares.

Segundo Moitinho et al. (2020), o vírus SARS-CoV-2 pode causar agravos renais por infecção direta das células tubulares renais, assim como mediadores

inflamatórios circulantes podem interagir com células residentes renais, resultando em disfunção endotelial, desarranjo microcirculatório e lesão tubular. Cerca de 25-30% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem lesão renal aguda (LRA), que é associada com aumento do risco de mortalidade (CHENG et al., 2020). Quando avaliados a evolução com injúria renal aguda, a condição estava presente em 14,5% dos pacientes participantes da pesquisa. Neste sentido, pode-se perceber concordância com a literatura em relação ao desenvolvimento do acometimento renal, uma vez que existe a possibilidade de lesão aguda em parte dos pacientes infectados.

Dessa maneira, a avaliação do paciente com COVID-19 deve ser baseada a partir de critérios clínicos (como a história progressiva de comorbidades), mas também deve considerar exames laboratoriais, uma vez que são uma forma de inferir a gravidade do curso da doença e inspirar cuidados que possam prevenir ou minimizar a manifestação de um quadro severo da infecção.

Segundo Liu et al. (2020), fatores como idade avançada, altos níveis de D-dímero e alta razão neutrófilos/linfócitos (RNL) relacionaram-se a maior risco de óbito (sendo este último considerado fator de risco independente, principalmente no sexo masculino). Sendo assim, conforme proposto por Paliogiannis et al. (2020) a vigilância laboratorial durante a admissão e seguimento hospitalar do paciente servem como subsídio para a estratégia terapêutica, além de prever a provável evolução da doença. Tal medida pode considerar, por exemplo, a leucometria, dosagem de hemoglobina, LDH e D-dímero. De modo a contribuir com a determinação do perfil laboratorial dos pacientes internados no HUIBB com COVID-19, nosso estudo observou média discretamente elevada de leucócitos (12.043 unidades/mm³) entre os participantes da pesquisa. Dessa maneira, podemos reforçar a prerrogativa de Paliogiannis et al. (2020), indicando que a leucometria é um fator de vigilância para o curso clínico dos pacientes internados por COVID-19, uma vez que as alterações percebidas neste parâmetro laboratorial podem servir para nortear o prognóstico dos pacientes internados pela doença.

Os parâmetros hematológicos observados na avaliação laboratorial podem representar uma forma de inferir o prognóstico dos pacientes com COVID-19

hospitalizados, como exemplo, podemos citar a queda nos níveis de hemoglobina apresentados por pacientes internados em UTI (CARELLI et al., 2020). A média dos valores de hemoglobina apresentada pelos pacientes analisados por nosso estudo teve alteração inexpressiva em relação aos valores de referência do laboratório do HUJBB, com resultado igual a 11,36 unidades/mm³.(VR: 12,0 a 17,0 unidades/mm³). Além disso, também com valor médio adequado aos valores de referência, a contagem de plaquetas foi de 281.349 unidades/mm³ (VR: 150.000 a 450.000 unidades/mm³). Desse modo, não foram encontradas alterações expressivas em relação à hemoglobina, bem como de plaquetas, para inferir mau prognóstico aos pacientes.

Segundo Tiago & Vieira (2021), o valor de PCR é um dos biomarcadores que auxiliam na avaliação do prognóstico do paciente com COVID-19, associado ao estado clínico dos observado nos pacientes pela equipe de atendimento hospitalar. De acordo com os dados colhidos, o valor médio de PCR apresentado nos prontuários analisados pela pesquisa foi de 17,2 mg/l. Dessa maneira, reforçamos que a utilização da medida de PCR durante a evolução clínica, aliada à semiologia, configura-se como uma ferramenta de seguimento dos pacientes internados com COVID-19, uma vez que houve elevação de PCR entre os pacientes que necessitaram de cuidados intra-hospitalares.

Diante do exposto, é possível obter uma perspectiva amplificada acerca da análise laboratorial do acompanhamento hospitalar dos pacientes com COVID-19 e mensurar o comportamento dos parâmetros laboratoriais dos pacientes previamente a uma abordagem das alterações dos testes bioquímicos hepáticos. Esta análise prévia se faz necessária pois o seguimento clínico não deve ser feito de forma limitada, considerando somente aspectos laboratoriais específicos, mas sim de forma adaptada às especificidades de cada paciente, guiando a estratégia clínica mais adequada (FLEURY, 2020).

Com objetivo de incrementar o arsenal laboratorial para a determinação prognóstica da doença, a pesquisa dos parâmetros hepáticos pode ser incluída na rotina do atendimento ao paciente hospitalizado pela COVID-19 (MONTEIRO et al., 2021). Com esse objetivo, comparamos os valores médios dos níveis de

determinadas enzimas produzidas pelo fígado como marcadores de lesão hepática (AST e ALT), de lesões canaliculares (fosfatase alcalina e gama GT), de preditores de desordens de captação e conjugação hepática (bilirrubinas total, direta e indireta) e marcadores da capacidade de síntese hepática (TAP e INR).

De acordo com Lopez & Mazzucco (2020), a incidência de agressão hepática nos pacientes com COVID-19 variou entre 15% e 53% nos estudos analisados, representada pela elevação de AST e ALT e discreto aumento da bilirrubina. Além disso, os autores mostraram que a forma grave da doença foi manifestada naqueles pacientes que apresentaram injúria hepática. Em nossa análise, os valores médios de AST e ALT obtidos foram elevados, sendo 140,4 e 82,24, respectivamente. Essa alteração se revela em concordância com o proposto por Lopez & Mazzucco e implica vigilância destes níveis durante o seguimento hospitalar da COVID-19.

Em outra perspectiva (comparando os níveis das aminotransferases com o local de internação e com determinados parâmetros clínicos de evolução), foi possível observar diferença significativa entre as elevações de AST e ALT entre os pacientes que internaram na UTI em relação àqueles internados em enfermaria (163 ± 626 do primeiro grupo vs 35 ± 29 do segundo; valor-p: 0,001). Todavia, não houve diferença significativa entre os níveis de AST e ALT entre os pacientes que cursaram com IRA em relação aos que não cursaram com a complicação; também não houve diferença entre os níveis de aminotransferases entre os grupos que evoluíram a óbito em relação ao grupo que recebeu alta hospitalar.

Sendo assim, durante a avaliação do prognóstico dos pacientes internados de acordo com os níveis de aminotransferases, é importante distinguir como poderá ser o curso clínico da forma grave da doença, tendo em vista que a elevação de AST e ALT esteve relacionada à necessidade de cuidados em UTI, mas não se relacionou com o desenvolvimento de IRA, nem foi preditora de mortalidade.

Uma observação semelhante achado semelhante ao proposto por Lopez & Mazzucco (2020) diz respeito à presença de AST elevada no grupo de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica durante a internação, com valor médio de 188 ± 754 versus 57 ± 120 do grupo que não necessitou (valor-p: 0,001). Desse modo,

pode-se inferir que determinadas evoluções clínicas podem ser levadas em consideração quando há presença de elevação de AST, como, neste caso, a necessidade de ventilação mecânica durante a internação hospitalar. Portanto, é possível inferir que as elevações de aminotransferases podem representar um fator de alerta para a possível necessidade de VM durante o curso clínico.

Associado às alterações de aminotransferases, o acompanhamento dos valores de bilirrubina também pode contribuir para a mensuração da evolução clínica do paciente com COVID-19 (LOPEZ & MAZZUCCO, 2020). Nossa casuística revelou valores médios gerais sem alterações em relação aos valores de referência, porém é importante ressaltar que os valores médios não foram obtidos a partir do seguimento dos mesmos, e sim colhidos a partir dos registros em prontuários, com dosagens feitas de maneira oportuna pela equipe de atendimento, o que se traduz em um prejuízo de comparação com a literatura.

Em outra análise, considerando os critérios de prognóstico, os níveis de bilirrubina direta expressaram relação entre o local de internação, sendo maiores nos pacientes que necessitaram internação em UTI (tabela 4). Além disso, os valores de bilirrubina total e bilirrubina direta foram maiores nos pacientes que necessitaram de VM, com diferença estatisticamente significativa quando comparados com aqueles que não necessitaram (tabela 5). Em relação ao desfecho clínico, os valores de bilirrubina total e bilirrubina direta foram maiores nos pacientes que evoluíram a óbito e menores nos pacientes que receberam alta. Não houve diferença significativa na dosagem de bilirrubinas nos pacientes que desenvolveram IRA em relação aos que não desenvolveram. Dessa forma, é possível concordar com Lopez & Mazzucco (2020) no sentido de que a dosagem de bilirrubina pode ser um marcador do prognóstico grave da COVID-19, mas é preciso relativizar para a forma com que a gravidade da doença se expressa, de acordo com o que foi observado em nossa casuística.

O dano às vias biliares e eventos colestatícos causados pela COVID-19 durante a manifestação da doença ou como sequela é minoritário quando comparado aos danos hepáticos diretos, somando cerca de 1% das complicações, com um relato de caso publicado por Oliveira et al. (2022). De acordo com Monteiro

et al. (2021), a elevação dos níveis de fosfatase alcalina e gama GT foram encontradas com menor frequência nos pacientes e o real valor prognóstico revelado pela dosagem desses marcadores ainda precisa ser elucidado adequadamente.

Os valores médios de fosfatase alcalina e gama GT dos pacientes hospitalizados no HUIBB foi de, respectivamente, 384,47 U/l e 174,1 U/l, com elevação mais expressiva dos níveis de GGT em relação ao valor de referência. Quando analisados em relação ao prognóstico, não percebemos diferença significativa das dosagens de FA e GGT com a evolução com necessidade cuidados em UTI, com necessidade de VM, desenvolvimento de IRA, e mortalidade dos pacientes (tabelas 4, 5, 6 e 7). Dessa forma, podemos inferir que não houve relação dos níveis de enzimas canaliculares com o prognóstico dos pacientes, em concordância com as descrições de Monteiro et al. (2021) sobre o baixo valor preditivo desses marcadores.

Alterações nos níveis de INR e TAP foram significativamente relacionadas ao desfecho clínico com óbito durante a internação com COVID-19, o que leva a crer que servem como parâmetros preditores de gravidade durante o acometimento pela doença (CLAUDIO, 2021). Em nossa pesquisa, não observamos elevação do valor médio de TAP, porém houve aumento discreto do nível médio de INR (tabela 3). Entretanto, quando avaliados em relação ao prognóstico, os valores médios de INR e TAP representaram diferença estatisticamente significativa para um pior prognóstico dos pacientes. Observamos esta diferença em pacientes que cursaram com necessidade de ventilação mecânica (tabela 5), injúria renal aguda (tabela 6) e evoluíram a óbito (tabela 7). Não houve diferença significativa dos valores em relação à internação em UTI ou internação em enfermaria.

Isso colabora com o observado pela pesquisa de Claudio (2021), porém esta análise não deve ser feita de forma simples, tampouco considerando apenas os valores de TAP e INR. Durante a internação por COVID-19, a evolução clínica ocorre de maneira variada, particularizando cada paciente a uma evolução baseada em suas peculiaridades. Sendo assim, é válido considerar que as alterações de INR e TAP estejam ligadas a um pior prognóstico, mas uma avaliação clínica ampla do

paciente deve ser feita para que seja afirmado que essas alterações sejam a causa exclusiva da piora.

Nossa pesquisa abordou duas formas de avaliação das alterações enzimáticas hepáticas, considerando dois cenários de pior prognóstico: a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e preditores específicos de evolução clínica grave (uso de ventilação mecânica, desenvolvimento de injúria renal aguda e óbito). Essa diferenciação ocorreu com intuito de amplificar a análise acerca de um prognóstico ruim, uma vez que seria possível comparar as alterações laboratoriais presentes em locais diferentes da internação hospitalar (sendo a internação em UTI mais delicada que a internação em enfermaria), bem como as alterações significativas em pacientes que tiveram as complicações clínicas citadas anteriormente.

Além disso, também foram observadas características inerentes aos pacientes previamente à internação, como as comorbidades diabetes, hipertensão e obesidade, pois são fatores que podem tornar severa a infecção pelo SARS-CoV-2. A incorporação dessas variáveis foi uma maneira de ratificar que a mensuração prognóstica nunca deve considerar somente fatores laboratoriais, sendo imprescindível relacionar os achados com a história clínica pregressa dos pacientes. Também é necessário salientar que os dados laboratoriais foram obtidos de maneira pontual, sem seguimento dos mesmos e, no caso daqueles encontrados alterados, sem conhecer o exato motivo pelo qual estavam alterados. Isto reforça a importância de novos estudos, com incremento da metodologia científica para elucidar ainda mais a relação entre a COVID-19 e as alterações bioquímicas hepáticas.

Devemos ressaltar que, inicialmente, esta pesquisa tinha como objetivos descrever a prevalência de síndrome metabólica no prognóstico dos pacientes internados com COVID-19 no HUIBB durante o período de atuação no combate à pandemia, seguindo a mesma estrutura metodológica descrita. No entanto, em decorrência da dificuldade em obter informações para o reconhecimento de síndrome metabólica nos registros de prontuário, houve a necessidade de adaptar a temática da pesquisa para a avaliação dos níveis de enzimas hepáticas, ampliando a possibilidade de desenvolvimento do estudo de acordo com a disponibilidade de

dados. Outro desafio da pesquisa foi a sua execução durante períodos de restrição de tempo de acesso ao local de realização do estudo para evitar aglomerações, com prejuízos na coleta de dados, dificultando uma avaliação aprofundada de cada paciente em relação aos seus exames laboratoriais. Sendo assim, esta pesquisa se desenvolveu como um projeto alternativo ao projeto inicial, de maneira adaptada às adversidades encontradas durante a sua execução.

6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados alcançados, concluiu-se que:

- As características demográficas dos pacientes internados por COVID19, no hospital universitário, evidenciaram a predominância do sexo masculino, pardos, faixa etária entre 41 a 80 anos e procedente tanto de Belém e região metropolitana quanto do interior do Estado;
- Dos casos analisados, uma boa parte demonstrava um perfil alto de gravidade, necessitando em 53,1% de internação em UTI;
- No geral, a necessidade de ventilação mecânica foi de 65% e a evolução para a injúria renal de 85% , com mortalidade de 41%.
- A análise dos exames laboratoriais demonstrou maiores alterações nos níveis de leucócitos, plaquetas, PCR, INR, AST, ALT, uréia e creatinina.
- Os testes bioquímicos hepáticos mais alterados na comparação de pacientes que se internaram na UTI, em detrimento à enfermaria foram AST, ALT e bilirrubina direta;
- Os testes bioquímicos hepáticos relacionados com maior necessidade de ventilação mecânica foram AST, INR, bilirrubinas totais e direta; enquanto que a evolução para injúria renal se deu entre aqueles com níveis mais alterados de AST, INR e bilirrubinas totais.
- Na comparação nos pacientes que obtiveram alta hospitalar e que evoluíram ao óbito, os níveis maiores de bilirrubinas totais, bilirrubina direta e INR.

Sendo assim, é necessário aprofundar as pesquisas em relação ao comportamento sérico das enzimas hepáticas durante a infecção por COVID-19, de modo a amplificar os resultados já descritos na literatura, bem como elucidar os mecanismos de uma evolução clínica desfavorável da doença.

6.1 PRODUTO CIENTÍFICO

O desenvolvimento do estudo atual originou a produção de de um poster livre, elaborado a partir dos resultados parciais, para participação do evento

Hepatologia do Milênio 2020 (apêndice B), além de um artigo científico, produzido para submissão à Revista Pan-amazônica de Saúde (apêndice C), como parte integrante dos objetivos da realização de uma pesquisa científica, a fim de colaborar com os estudos de mesma linha já realizados pela comunidade científica, de modo a compartilhar os produtos das experiências vivenciadas no universo da graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará.

7. REFERÊNCIAS

AMGALAN, A.; OTHMAN, M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. **Platelets**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 740–745, 2020. DOI: 10.1080/09537104.2020.1768523. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1768523>.

AQUINO, P. A. G. Q.; SILVA, A. F.; OLIVEIRA, A. V. A.; ANDRADE, M. B.; NUNES, M. H.; SOARES, V. O. V. Influência do DM2 e do controle glicêmico no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 11120-11130, 2020. Brazilian Journal of Health Review. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n4-363>.

BEZERRA, T. C. et al. COVID-19 e suas manifestações sistêmicas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14633-14643, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-258>.

BHOPAL, S. S.; BHOPAL, R.. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. **The Lancet**, London, England, v. 6736, n. 20, p. 31748, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31748-7.

BRASIL. Ministério da Saúde / SAPS – **PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE**. Brasília - DF, 2020.

CARELLI, G. Z.; CARVALHO, B. R. B.; MOLIN, B.; DUARTE, C. R.; MARTINS, G. K. F.; WENDT, G. W; SILVA, M. C. B.; GUEDES, S. J. K. O.; FERRETO, L. E. D. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 30191211115, 25 dez. 2020. Research, Society and Development. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11115>.

CARETHERS, J. M. Insights into disparities observed with COVID-19. **Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 289, n. 4, p. 463–473, 2021. DOI: 10.1111/joim.13199. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13199>

CASTRO, M. C.; GURZENDA, S.; MACÁRIO, E. M.; FRANÇA, G. V. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-

19 in Brazil: a retrospective cohort study. **Bmj Open**, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 049089, maio 2021. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049089>.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) —United States, February 12– March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*,69(12), 343–346. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>

CHAN, J. F. W.; YUAN, S.; KOK, K. H.; TO, K. K. W.; CHU, H.; YANG, J.; XING, F.; LIU, J.; YIP, C.; POON, R. W. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10223, p. 514-523, fev. 2020. Elsevier BV. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30154-9).

CHEN, Z. et al. Laboratory markers associated with COVID-19 progression in patients with or without comorbidity: A retrospective study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 1–12, 2021. DOI: 10.1002/jcla.23644. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.23644>

CHENG, Y., LUO, R., WANG, K., ZHANG, M., WANG, Z., DONG, L. & XU, G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, [S.L.], v. 97, n. 5, p. 829-838, maio 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

CIACCIO, M.; AGNELLO, L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Diagnosis**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 365-372, 24 jun. 2020. Walter de Gruyter GmbH. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/dx-2020-0057>.

CLARK, A. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. **The Lancet Global Health**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e1003–e1017, 2020. DOI: 10.1016/s2214-109x(20)30264-3. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30264-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30264-3).

CLAUDIO, A. M. O. A. **Avaliação de fatores de risco de óbito por COVID-19 de pacientes brasileiros internados no Sistema Único de Saúde**. 2021. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de

Uberlândia, Uberlândia, 2021. Disponível em:
<http://doi.org/10.14393/ufu.di.2021.711>.

CUMMINGS, M. J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10239, p. 1763–1770, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).

DAS MERCÊS, S. O.; LIMA, F. L. O.; DE VASCONCELLOS NETO, J. R. T. Associação da COVID-19 com: idade e comorbidades médicas. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e1299108285-e1299108285, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8285>.

FEITOZA, T. M. O.; CHAVES, A. M.; MUNIZ, G. T. S.; CRUZ, M. C. C.; CUNHA JUNIOR, I. F.. COMORBIDADES E COVID-19. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**. [S.L.], v. 8, n. 3, p. 711-723, 5 nov. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434x.v8.e3.a2020.pp711-723>.

FLEURY, M. K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 1, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200003>.

GALVÃO M. H. R., RONCALLI A. G. Factors associated with increased risk of death from COVID-19: A survival analysis based on confirmed cases. **Rev Bras Epidemiol**. 2021;23:e200106. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>.

GUAN, W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.

KATZENSCHLAGER, S. et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? **PLOS ONE**, [s. l.], v. 16, n. 7, July, p. 1–19, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0255154. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255154>.

LI, W.; et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**. 2003;426(6965):450-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature02145>.

LIMA, F. L. O. et al. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e259997162-e259997162, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7162>.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (CCLM)*, [S.L.], v. 58, n. 7, p. 1131-1134, 3 mar. 2020. Walterde Gruyter GmbH. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.

LOPEZ, L. E.; MAZZUCCO, M. D. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v. 54, n. 3, p. 293-307, sept. 2020. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325.

LUSIGNAN, S. et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 3099, n. 20, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30371-6. Disponível em: [http://x.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](http://x.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S.; HE, Q.; CHANG, J.; HONG, C.; ZHOU, Y.; WANG, D. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **Jama Neurology**, [S.L.], v. 77, n. 6, p. 683, 1 jun. 2020. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

MIKA, J. et al. Symptom-based early-stage differentiation between SARS-CoV-2 versus other respiratory tract infections—Upper Silesia pilot study. **Scientific Reports**, [s. l.], v.11, n. 1, p. 1–13, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-93046-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93046-6>.

MOITINHO, M. S.; BELASCO, A. G. S.; BARBOSA, D. A.; FONSECA, C. D. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. **Rev Bras Enferm.** 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>.

MOTA, L.P. et al. Características clínicas e laboratoriais da infecção pelo COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e109973656-e109973656, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3656>.

NAVARATNAM, A. V.; GRAY, W. K.; DAY, J.; WENDON, J.; BRIGGS, T. W. R. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data. **The Lancet Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 397–406, 2021. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30579-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30579-8).

OLIVEIRA, V. F.; et al. COLANGIOPATIA PÓS-COVID-19 - UMA NOVA INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO: relato de caso. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 26, p. 102020, jan. 2022. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102020>.

PALIOGIANNIS, P.; ZINELLU, A.; SCANO, V.; MULAS, G.; DE RIU, G.; FOIS, A. G. (2020a). Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non-COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. **Journal of Infection in Developing Countries**, 14(7), 685–690. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.12879>.

PETRAKIS, D.; MARGINA, D.; TSAROUHAS, K.; TEKOS, F.; STAN, M.; NIKITOVIC, D.; KOURETAS, D.; SPANDIDOS, D.; TSATSAKIS, A. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). **Molecular Medicine Reports**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 9-19, 5 maio 2020. Spandidos Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>.

POYNARD, T., BEDOSSA, P., OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **The Lancet**. 1997;349(9055):825-32. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)07642-8).

RICHARDSON, S.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**

- **Journal of the American Medical Association**. [s. l.], v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

ROSENTHAL, N.; CAO, Z.; GUNDRUM, J.; SIANIS, J.; SAFO, S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 3, n. 12, p. 2029058, 10 dez. 2020. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.29058>.

RUBIO-RIVAS, M. et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 3488, 2020. DOI: 10.3390/jcm9113488. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9113488>.

SANTOS, M. M.; LUCENA, E. E. S.; LIMA, K. C.; BRITO, A. A. C.; BAY, M. B.; BONFADA, D. Survival and predictors of deaths of patients hospitalized due to COVID- 19 from a retrospective and multicenter cohort study in Brazil. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], 2020. DOI: 10.1017/S0950268820002034. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268820002034>.

SARIN, S. K.; CHOUDHURY, A.; LAU, G. K.; ZHENG, M.; JI, D.; ABD-ELSALAM, S.; HWANG, J.; QI, X.; CUA, I. H. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID- 19 Liver Injury Spectrum Study). **Hepatology International**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 690- 700, 4 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10072-8>.

SEMENZATO, L.; BOTTON, J.; DROUIN, J.; CUENOT, F.; DRAY-SPIRA, R.; WEILL, A.; ZUREIK, M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. **The Lancet Regional Health - Europe**, [S.L.] 8, p. 100158, set. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100158>.

SILVA, G. M.; PESCE, G. B.; MARTINS, D. C.; CARREIRA, L.; FERNANDES, C. A. M.; JACQUES, A. E. Obesidade como agravante da COVID-19 em adultos

hospitalizados: uma revisão integrativa. **Acta Paul Enferm.**, v. 34, março de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AR02321>.

SMORENBERG, A.; PETERS, E. J.; VAN DAELE, P.; NOSSENT, E. J.; MULLER, M. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 83, p. 1-5, jan. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.024>.

SULEYMAN, G. et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. **JAMA network open**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. e2012270, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.

TAKAHASHI, T. et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature**, [s. l.], v. 588, December, p.315-320, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>.

TARTOF, S. Y. et al. **Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID- 19: Results From an Integrated Health Care Organization**. In: ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, [s. l.], v. 173, n. 10, p. 773–781, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-3742>.

TIAGO, D. C.; VIEIRA, T. S. Biomarcadores prognósticos da covid-19 na residência de clínica médica: um relato de experiência. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 105934-105946, 19 nov. 2021. South Florida Publishing LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n11-297>.

VADUGANATHAN, M.; VARDENY, O.; MICHEL, T.; MCMURRAY, J. J. V.; PFEFFER, M. A.; SOLOMON, S. D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 17, p. 1653- 1659, 23 abr. 2020. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmsr2005760>.

VIOLETIS, O. A. et al. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings.

Comprehensive Clinical Medicine, p. 1-5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00380-3>.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v.323, n. 11, p. 1061–1069, 2020. a. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; WANG, B.; XIANG, H.; CHENG, Z.; XIONG, Y. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

WANG, S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes : a multi-centre retrospective study. **Diabetologia**, v. 63, n. 10, p. 2102- 2111, 2020b. DOI: 10.1007/s00125-020-05209-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05209-1>.

WANG, Z. Identification of risk factors for in-hospital death of COVID - 19 pneumonia lessons from the early outbreak. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05814-4>.

WU, J. T.; LEUNG, K.; BUSHMAN, M.; KISHORE, N.; NIEHUS, R.; SALAZAR, P. M.; COWLING, B. J.; LIPSITCH, M.; LEUNG, G. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 506-510, 19 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.

XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>.

YE, W. et al. Identification of COVID-19 Clinical Phenotypes by Principal Component Analysis-Based Cluster Analysis. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 570614, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.570614>.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

ZHU, N.; ZHANG, Di.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 8, p. 727-733, 20 fev. 2020. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.

FICHA DE PROTOCOLO PADRÃO DA PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
 COMPLEXO HOSPITALAR UFPA EBSERH
 PROJETO: PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E SUA INFLUÊNCIA NO PROGNÓSTICO
 DE PACIENTES INTERNADOS EM UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, BELÉM - PARÁ



IDENTIFICAÇÃO				
Matrícula:		Idade:		
Idade:		Profissão / Ocupação:		
Município de Residência:		Procedência:		
ANTECEDENTES PESSOAIS / HABITOS				
<input type="checkbox"/> DIABETES MELLITUS <input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO ARTERIAL <input type="checkbox"/> DISLIPIDEMIA <input type="checkbox"/> DPOC <input type="checkbox"/> TABAGISMO <input type="checkbox"/> ETILISMO <input type="checkbox"/> NEOPLASIAS <input type="checkbox"/> OUTROS:				
DADOS DA INTERNAÇÃO				
DATA DA ADMISSÃO:				
LOCAL DE INTERNAÇÃO				
<input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> Enfermaria				
DATA DE ALTA:		DIAS DE INTERNAÇÃO:		
TIPO DE ALTA				
<input type="checkbox"/> MELHORADA PARA CASA <input type="checkbox"/> ÓBITO				
NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA				
<input type="checkbox"/> SIM / TEMPO TOTAL DE VENTILAÇÃO: DIAS () NÃO				
INSUFICIÊNCIA RENAL				
<input type="checkbox"/> PRESENTE NA ADMISSÃO <input type="checkbox"/> PRESENTE NA EVOLUÇÃO DO QUADRO <input type="checkbox"/> NÃO PRESENTE				
DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE				
<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO				
DADOS LABORATORIAIS				
HE	HT	LEUC	PLAQ	
UREIA	CREATININA	NA	K	Mg
AST	ALT	CT	HDL	LDL
TRG	VHS	PCR	INR	TROPONINA
DADOS DE TOMOGRAFIA				
<input type="checkbox"/> Não realizada	<input type="checkbox"/> < 25%	<input type="checkbox"/> 25 - 50%	<input type="checkbox"/> 50 - 75%	<input type="checkbox"/> > 75%

APÊNDICE A - Protocolo de pesquisa para coleta de dados.

APÊNDICE B - Pôster livre, elaborado com resultados parciais, para participação do evento Hepatologia do Milênio 2020.

Avaliação Dos Testes Bioquímicos Hepáticos Em Pacientes Internados Com Covid-19, Em Um Hospital De Referência Da Região Norte Do País.

Autores: Simone Regina Souza da Silva Conde ^{1,2}; Julius Caesar Mendes Soares Monteiro ^{1,2}; Darah Klyssia Mendonça Assunção ¹; Hyvina Paula Peres Duarte ¹; Leonardo Sousa Rocha ¹. (¹ Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Pará; ² Complexo Hospitalar Hospital Universitário João de Barros Barreto e Bettina Ferro de Souza)



INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2), atualmente reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como uma pandemia, apresenta manifestações clínicas variáveis, com formas assintomática e leves, ou moderadas e graves, com severas repercussões sistêmicas, evidenciadas pela evolução clínica, achados laboratoriais e de imagem. Há uma variedade de estudos que observaram alterações bioquímicas e suas associações com desfecho clínico no curso da doença.

OBJETIVOS

O objetivo da pesquisa foi correlacionar as alterações dos testes bioquímicos hepáticos com a evolução clínica dos pacientes internados por COVID-19, em um hospital de referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo transversal, selecionando-se 96 pacientes consecutivos, no período de abril a junho de 2020, internados por COVID-19 em enfermaria e em unidade de terapia intensiva (UTI), acompanhando suas características clínicas e laboratoriais (como níveis de ALT, AST, bilirrubina total e frações, INR, hemoglobina, leucócitos, plaquetas, ureia, creatinina, PCR, uso de ventilação mecânica, evolução com insuficiência renal, presença de comorbidades) até seu desfecho para alta, seja hospitalar ou por óbito. Este estudo recebeu aprovação do comitê de ética em pesquisa em seres humanos.

RESULTADOS

Dos pacientes selecionados, 53,12% (51/96) internaram-se em UTI e 46,88% em enfermaria. Houve maior predomínio do sexo masculino (66,67% x 48,89%); da mortalidade (58,82% x 22,22%), da necessidade de ventilação mecânica (62,74% x 4,44%) e de evolução para insuficiência renal (27,45% x 0%) entre os pacientes de UTI. Contudo, não houve diferença quanto à faixa etária e à presença de comorbidades entre os dois lugares de internação. Em relação aos exames de laboratório, observou-se uma diferença estatisticamente significativa com os níveis de AST (163,09 U/L x 36,17 U/L), ALT (169,71 U/L x 54,7 U/L), PCR (24,55 mg/L x 9,14 mg/L), ureia (85,04 mg/dL x 44,59 mg/dL) e creatinina (1,88 mg/dL x 0,94 mg/dL), sendo maior nos pacientes de UTI; enquanto os níveis hematológicos, glicêmicos, de bilirrubinas, de GGT, de fosfatase alcalina e de INR foram semelhantes em ambos os grupos.

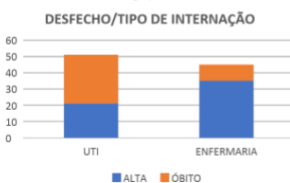


Gráfico 1. Pacientes internados em UTI e enfermaria e seus respectivos desfechos clínicos.

VALORES LABORATORIAIS/TIPO DE INTERNAÇÃO

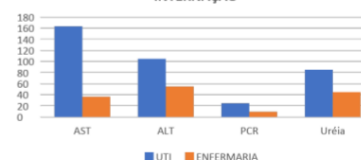


Gráfico 2. Valores médios dos dados laboratoriais dos pacientes de acordo com o local de internação.

CONCLUSÃO

Os dados apontam uma forte associação entre a gravidade dos pacientes hospitalizados com o sexo masculino, com a evolução para insuficiência renal e com os níveis de AST, ALT, além do PCR e escórias nitrogenadas.

Referências:

- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., & Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

APÊNDICE C - Artigo científico produzido para submissão à Revista Pan-amazônica de Saúde

AVALIAÇÃO DOS TESTES BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS EM PACIENTES INTERNADOS COM COVID19, EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA REGIÃO NORTE DO PAÍS

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, foi reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia no início de 2020. Essa infecção se apresenta de forma variável, manifestando-se de formas assintomáticas até as graves e fatais, com acometimento sistêmico, inflamatório e trombótico. Estudos mostraram que a análise de parâmetros laboratoriais permite estabelecer prognóstico e, com isto, o manejo mais adequado desta nova infecção humana. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes internados por COVID-19 e correlacionar as alterações bioquímicas hepáticas com suas respectivas evoluções clínicas. **Materiais e métodos:** Tratou-se de um estudo transversal, descritivo e observacional, realizado em um hospital de referência na região norte do país para casos moderados e graves da COVID-19, diagnosticados por RT-PCR do swab nasal. Os dados foram obtidos por análise de prontuários, selecionando pacientes de ambos sexos, com idade superior à 18 anos e cujo prontuários permitissem o preenchimento completo do protocolo padrão. Esta pesquisa obteve o consentimento do Comitê local de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. **Resultados:** No período de estudo, de 176 internações, foram selecionados 96 prontuários, sendo 51 (53%) internados em Unidade de Terapia Intensiva e 45 (47%) internados em leitos de enfermaria. Houve predominância pelo sexo masculino e da média de idade (58,5 anos) em ambos grupos, tendo como procedência maior Belém e região metropolitana (54% vs. 46%). Sobre os dados laboratoriais, níveis mais elevados de AST, ALT, PCR, ureia e creatinina foram encontrados em pacientes na UTI, com taxa de ventilação mecânica e óbito de 62,4% e 58%, respectivamente. **Conclusões:** os resultados deste estudo demonstram que, entre os testes bioquímicos hepáticos, houve uma correlação dos níveis mais elevados de transaminases com maior gravidade da doença e com um prognóstico mais reservado, sendo necessário ampliar a casuística para conclusões mais definitivas.

Palavras-chave: COVID-19, marcadores bioquímicos hepáticos, evolução clínica, prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: the novel coronavirus (SARS-CoV-2), causative agent of COVID-19, was acknowledged by the World Health Organization as the cause of the pandemic that started at the beginning of 2020. This infection presents itself in different ways, varying between asymptomatic and serious, fatal natures, with systemic, inflammatory and thrombotic occurrences. Researches show that the analysis of laboratory parameters allows to establish a prognosis, therefore the most appropriate management of this new human infection. **Goals:** to describe admitted patients epidemiological profile and correlate the hepatic biochemical alterations with their respective clinical developments. **Material and methods:** A cross-sectional, descriptive and observational study, performed in a benchmark hospital at the north of Brazil with mild and serious cases of COVID-19, diagnosed with nasal swab's RT-PCR.

The data was obtained by analyzing medical records, selecting patients of both sexes, over 18 years of age, and whose records allowed the standard protocol to be completely filled out. This research obtained the consent of the local Human Research Ethics Committee. **Results:** In the period under study, from 176 hospitalizations, 96 medical records were selected, being 51 (53%) admitted to the Intensive Care Unit and 45 (47%) admitted to ward beds. There was a predominance of the male gender and mean age (58.5 years) in both groups, with greater precedence being Belém and the metropolitan region (54% against 46%). Regarding laboratory data, higher levels of AST, ALT, CRP, urea and creatinine were found in ICU patients, with mechanical ventilation and death rates of 62.4% and 58%, respectively. **Conclusion:** the results of this study show that among the hepatic biochemical tests, there was a correlation of the higher levels of transaminases with greater severity of the disease and with a more reserved prognosis, being necessary to expand the casuistic for more definitive conclusions.

KEYWORDS: COVID-19. Hepatic biochemical markers. Clinical evolution. Prognosis

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, causador da COVID-19, teve o seu primeiro caso detectado em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Meses depois, um aumento significativo do número de pessoas acometidas levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a COVID-19 como uma emergência de saúde pública. Diante do grande potencial de disseminação, passou a ser alvo de diversos pesquisadores pelo mundo que se voltaram para estudos que pudessem descrever e analisar as características dessa patologia, assim como entender quais as suas principais repercussões para os pacientes acometidos (Guan et al., 2020).

A COVID-19 é uma doença sistêmica, acometendo preferencialmente o sistema respiratório, o neurológico, o cardiovascular, o gastrointestinal, dentre outros (Violetis et al., 2020). Sabe-se que as manifestações desta doença, desde assintomáticas até sintomáticas. As manifestações da COVID-19 se apresentam de forma variável, com quadro de infecção viral versátil, apresentando febre, tosse seca, fadiga, expectoração, dispneia, dor de garganta, cefaleia, mialgia ou artralgia, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival (NASCIMENTO et al., 2022). Além disso, podem ocorrer manifestações mais severas, como acometimento cardíaco e renal. Acredita-se que a patogênese desses acometimentos e fenômenos trombóticos estejam relacionados com a tempestade de citocinas inflamatórias responsáveis por levar à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRAG) e à falência de demais órgãos (Bezerra et al., 2020).

A propagação do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, foi descrita como um dos maiores desafios enfrentados pela saúde pública nos últimos tempos. Esse vírus, pertencente à família coronavírus, caracteriza-se por causar infecções no trato respiratório humano, podendo cursar com variadas manifestações clínicas (PETRAKIS et al, 2020). A rápida expansão da pandemia de COVID-19 fomentou a necessidade de desenvolver estudos para elucidar o processo de agressão viral e quais são os fatores que podem estar relacionados aos prognósticos dos pacientes.

Pessoas de todas as faixas etárias são passíveis de sofrer infecção pelo SARS-CoV-2, porém indivíduos com idades mais avançadas estão mais suscetíveis a desenvolver a forma sintomática da doença, assim como apresentar o pior prognóstico. Está comprovado que nos pacientes com comorbidades prévias como hipertensão, diabetes, obesidade e câncer, associada a elevação da idade, possuem maior chance de apresentar a doença em sua forma mais severa, além do maior risco de óbito por complicações dado os mecanismos moleculares e fisiológicos envolvidos (Das Mercês et al., 2020).

A análise dos exames laboratoriais na avaliação de pacientes com COVID-19 mostra-se como um instrumento de grande relevância, corroborando com uma melhor assistência médica ao indicar a conduta terapêutica mais adequada a ser aplicada a cada indivíduo desde o início do quadro clínico. Ademais, a partir das possíveis alterações dos parâmetros laboratoriais que podem ocorrer durante o curso da doença, é possível prever de maneira mais precisa o prognóstico do paciente (Xavier et al., 2020).

Estudos avaliaram que indivíduos com manifestações mais graves pela COVID-19 apresentaram parâmetros laboratoriais alterados, tais como número de leucócitos, atividade da AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e nível de proteína C reativa (Mota et al., 2020). Além disso, alterações na contagem de d-dímero, ureia, creatinina e lactato desidrogenase (LDH) são achados presentes nos pacientes em estado grave (Lima et al., 2020).

A lesão hepática é um importante marcador de agravamento da infecção nos indivíduos acometidos com a COVID-19, além de ser caracterizada como comorbidade em pacientes que já possuem doenças hepáticas preexistentes, como a cirrose hepática descompensada e as hepatopatias crônicas (GALVÃO & RONCALLI, 2021).

Diante disso, o presente estudo pretendeu contribuir cientificamente com uma casuística da região amazônica acerca das manifestações da COVID-19, enfatizando os aspectos prognósticos e alteração da bioquímica hepática e de outros exames laboratoriais. Portanto, essa pesquisa tem como objetivo descrever a avaliação dos testes bioquímicos hepáticos, descrevendo o perfil epidemiológico dos pacientes internados, correlacionando as alterações bioquímicas hepáticas dos pacientes com COVID-19 com suas respectivas evoluções clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

PARTICIPANTES DA PESQUISA

Realizou-se estudo transversal, descritivo e observacional nas unidades de internação hospitalar do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), pertencente ao Complexo Hospitalar UFPA/ EBSERH, que serviu como um dos hospitais de retaguarda no estado do Pará para casos de média e alta complexidade de COVID-19.

Fizeram parte do estudo, inicialmente, todos os pacientes internados no HUJBB com diagnóstico de COVID-19 entre o período de março de 2020 a fevereiro de 2021. Foi adotado como critério de inclusão na amostra os pacientes com diagnóstico prévio (de internação) de COVID-19 feito pelos exames de RT-PCR para SARS-CoV-2 detectável ou pelos testes sorológico reagentes para anticorpos IgM e IgG do vírus. Foram excluídos da pesquisa os

pacientes menores de 18 anos e os pacientes com prontuários com dados clínicos e laboratoriais inconsistentes.

A pesquisa se desenvolveu de acordo com os preceitos éticos contidos nos documentos legais e de acordo com a Resolução CNS 466, de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo iniciou somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB, contando com dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de uma busca ativa de informações contidas em prontuários. A identidade e a privacidade dos participantes foram garantidas pela equipe de pesquisadores.

COLETA DE DADOS

Analisados 176 prontuários físicos e digitais de pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e na enfermaria do HUIBB, dos quais foram coletadas informações preenchidas pelas equipes de atendimento dos respectivos setores. Em decorrência principalmente de inconsistência e, em alguns casos, ausência de dados laboratoriais, foram excluídos do estudo 80 participantes. Desse modo, o universo amostral analisado para compor a pesquisa contou com os prontuários de 96 pacientes (N=96).

Foi realizada coleta de dados demográficos, características clínicas (presença de comorbidades, evolução com insuficiência renal e necessidade de ventilação mecânica), dados laboratoriais, além do desfecho clínico, se alta hospitalar ou evolução ao óbito. Os parâmetros bioquímicos coletados foram os níveis sanguíneos de: hemoglobina, plaquetas, leucócitos, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-GT (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), proteína C-reativa (PCR), INR, glicemia, uréia e creatinina.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados alimentados nas planilhas eletrônicas no Microsoft Excel recebeu tratamento estatístico pelo *software* Bioestat 5.0, de modo a conferir a distribuição normal e não-normal dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk para sub amostras inferiores a 50 participantes e teste Kolmogorov-Smirnov nas subamostras superiores a 50 participantes. As análises mostraram que somente a variante idade apresentou distribuição normal em detrimento das demais com distribuição não-normal. Desse modo, para a análise das informações entre a internação na UTI e a internação na enfermaria foram usados os testes U de Mann-Whitney e teste t de Student. Para a análise de variáveis qualitativas foi usado o teste de qui-quadrado. Todas as análises consideraram valor-p < 0,05 para representar significância.

RESULTADOS

Foi possível observar que a maioria dos internados pertenciam ao sexo masculino, sendo 56 pacientes (58,3%), enquanto 40 pacientes eram do sexo feminino (41,6%). A média de idade dos pacientes internados foi de 58,52 anos, sendo 39 pacientes maiores de 65 anos, representando 40,6% do total analisado.

Em relação à procedência, 52 pacientes (54,1%) eram procedentes da Região Metropolitana de Belém (representada pelas cidades de Belém, Ananindeua, Marituba, Benevides e Santa

Izabel), enquanto 44 pacientes (45,9%) eram procedentes dos demais municípios do estado do Pará. Em relação à etnia, 84 pacientes eram pardos (87,5%), 8 eram brancos (8,3%), 3 eram negros (3,1%) e 1 era indígena (1,04%).

Os dados obtidos possibilitaram descrever o perfil clínico e evolutivo dos participantes da pesquisa (Tabela 2). Do total de 96 pacientes, 51 foram internados em UTI (53,1%), enquanto 45 pacientes (46,9%) foram atendidos em enfermaria. TABELA 1 – Perfil epidemiológico e demográfico de 96 pacientes internados por COVID-19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

TABELA 1: Características clínicas e de evolução de 96 pacientes internados por COVID19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto do Complexo Hospitalar UFPA EBSEH, Belém, Pará.

Variáveis	Total de pacientes avaliados = 96 N (%)
Sexo	
Masculino	56 (58,4)
Feminino	40 (41,6)
Idade	
18 a 40 anos	13 (13,5)
41 a 60 anos	32 (33,3)
61 a 80 anos	46 (47,9)
> de 80 anos	5 (5,3)
Procedência	
Região Metropolitana de Belém	52 (54,1)
Interior do estado	44 (45,9)
Etnia	
Pardos	84 (87,5)
Branco	8 (8,3)
Negros	3 (3,1)
Indígenas	1 (1,04)

Fonte: elaborado pelos autores.

Foi possível descrever, de acordo com valores médios, o comportamento laboratorial dos pacientes analisados. A análise levou em consideração os exames laboratoriais solicitados com maior frequência pela equipe de atendimento, os quais estão exibidos na Tabela 3.

TABELA 2 – Perfil laboratorial de 96 pacientes internados por COVID19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Variáveis	M ± DP
-----------	--------

Hemoglobina (VR*: 12,0 a 17,0 g/dl)	11,36 ± 2,13
Plaquetas (VR: 150.000 a 450.000 unid./mm ³)	281.349 ± 154.829
Leucócitos (VR: 3.600 a 11.000 unid./mm ³)	12.043 ± 7.314
AST (VR: até 38 U/l)	104,4 ± 462,5
ALT (VR: até 41 U/l)	82,24 ± 187,4
GGT (VR: 11 a 50 U/l)	174,1 ± 118,6
FA (VR: 65 a 300 U/l)	384,7 ± 277,3
BT (VR: até 1,0mg/dl)	0,6 ± 0,45
BI (VR: até 0,8 mg/dl)	0,34 ± 0,2
BD (VR: até 0,2 mg/dl)	0,26 ± 0,3
PCR (VR: até 0,5 mg/l)	17,2 ± 33,2
TAP (VR: 70% a 100%)	86,6 ± 17,3
INR (VR: 0,8 a 1,0)	1,12 ± 0,18
Glicemia (VR: 70 a 99 mg/dl)	146,3 ± 81,7
Ureia (VR: 10 a 50 mg/dl)	67,4 ± 62,1
Creatinina (VR: 0,7 a 1,3 mg/dl)	1,46 ± 2,3

Fonte: pesquisa científica.

Além disso, foi realizada análise isolada dos níveis bioquímicos hepáticos de acordo com o local de internação, evolução clínica dos pacientes em estudo, isto é, se foi necessária ventilação mecânica, se houve injúria renal aguda, assim como o desfecho do tratamento clínico, ou seja, alta hospitalar ou óbito. Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram analisados sem distinção do seu local de internação, sendo possível detalhar as principais diferenças estatísticas significativas nesses grupos.

Em relação aos níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo com o local de internação, pode-se observar valores mais elevados de AST (163 ± 626 vs 35 ± 29 ; valor-p: 0,001), ALT (106 ± 245 vs 54 ± 70 ; valor-p: 0,005) e bilirrubina direta ($0,34 \pm 0,38$ vs $0,16 \pm 0,09$; valor-p: 0,01) em indivíduos internados em UTI do que naqueles internados na enfermaria (Tabela 4).

TABELA 3 - Níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo o local de internação de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Tipo de Internação	UTI	Enfermaria	Valor-p
AST	163 ± 626	35 ± 29	0,001
ALT	106 ± 245	54 ± 70	0,005
Bilirrubina Total	$0,70 \pm 0,55$	$0,50 \pm 0,25$	0,1
Bilirrubina Direta	$0,34 \pm 0,38$	$0,16 \pm 0,09$	0,01
Bilirrubina Indireta	$0,35 \pm 0,20$	$0,32 \pm 0,25$	0,35
Fosfatase Alcalina	418 ± 307	347 ± 270	0,35
GAMA-GT	170 ± 108	177 ± 129	1,0
TAP	85 ± 17	89 ± 17	0,4
INR	$1,13 \pm 0,20$	$1,1 \pm 0,15$	0,5

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

Foi possível descrever, de acordo com valores médios, o comportamento laboratorial dos pacientes analisados. A análise levou em consideração os exames laboratoriais solicitados com maior frequência pela equipe de atendimento, os quais estão exibidos na Tabela 3.

TABELA 3 – Perfil laboratorial de 96 pacientes internados por COVID19, no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Variáveis	M ± DP
Hemoglobina (VR*: 12,0 a 17,0 g/dl)	$11,36 \pm 2,13$
Plaquetas (VR: 150.000 a 450.000 unid./mm ³)	281.349 ± 154.829
Leucócitos (VR: 3.600 a 11.000 unid./mm ³)	12.043 ± 7.314

AST (VR: até 38 U/l)	104,4 ± 462,5
ALT (VR: até 41 U/l)	82,24 ± 187,4
GGT (VR: 11 a 50 U/l)	174,1 ± 118,6
FA (VR: 65 a 300 U/l)	384,7 ± 277,3
BT (VR: até 1,0mg/dl)	0,6 ± 0,45
BI (VR: até 0,8 mg/dl)	0,34 ± 0,2
BD (VR: até 0,2 mg/dl)	0,26 ± 0,3
PCR (VR: até 0,5 mg/l)	17,2 ± 33,2
TAP (VR: 70% a 100%)	86,6 ± 17,3
INR (VR: 0,8 a 1,0)	1,12 ± 0,18
Glicemia (VR: 70 a 99 mg/dl)	146,3 ± 81,7
Ureia (VR: 10 a 50 mg/dl)	67,4 ± 62,1
Creatinina (VR: 0,7 a 1,3 mg/dl)	1,46 ± 2,3

Fonte: pesquisa científica.

Além disso, foi realizada análise isolada dos níveis bioquímicos hepáticos de acordo com o local de internação, evolução clínica dos pacientes em estudo, isto é, se foi necessária ventilação mecânica, se houve injúria renal aguda, assim como o desfecho do tratamento clínico, ou seja, alta hospitalar ou óbito. Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram analisados sem distinção do seu local de internação, sendo possível detalhar as principais diferenças estatísticas significativas nesses grupos.

Em relação aos níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo com o local de internação, pode-se observar valores mais elevados de AST (163 ± 626 vs 35 ± 29 ; valor-p: 0,001), ALT (106 ± 245 vs 54 ± 70 ; valor-p: 0,005) e bilirrubina direta ($0,34 \pm 0,38$ vs $0,16 \pm 0,09$; valor-p: 0,01) em indivíduos internados em UTI do que naqueles internados na enfermaria (Tabela 4).

TABELA 4 - Níveis laboratoriais de enzimas hepáticas de acordo o local de internação de 96 pacientes internados por COVID-19 no Hospital Universitário João de Barros Barreto, do Complexo Hospitalar UFPA/EBSERH, Belém, Pará.

Tipo de Internação	UTI	Enfermaria	Valor-p
AST	163 ± 626	35 ± 29	0,001
ALT	106 ± 245	54 ± 70	0,005
Bilirrubina Total	0,70 ± 0,55	0,50 ± 0,25	0,1
Bilirrubina Direta	0,34 ± 0,38	0,16 ± 0,09	0,01
Bilirrubina Indireta	0,35 ± 0,20	0,32 ± 0,25	0,35
Fosfatase Alcalina	418 ± 307	347 ± 270	0,35
GAMA-GT	170 ± 108	177 ± 129	1,0
TAP	85 ± 17	89 ± 17	0,4
INR	1,13 ± 0,20	1,1 ± 0,15	0,5

Fonte: Pesquisa científica.

Análise obtida a partir da aplicação do teste U de Mann-Whitney e teste de Levene. O valor-p < 0,05 foi considerado significativo.

DISCUSSÃO

A pesquisa realizada avaliou valores dos testes bioquímicos e dados clínicos para observar o potencial prognóstico de pacientes hospitalizados pela COVID-19 em enfermaria e UTI. Estudos como os de Wu et al. (2020) mostraram que pacientes com idade elevada (mais de 65 anos) estão susceptíveis a apresentar pior prognóstico e desenvolver o quadro grave da doença, por conta das alterações no sistema imunológico durante o processo de envelhecimento, onde a resposta do organismo às infecções se torna mais lenta através da queda na produção de interferon - principal proteína produzida pelos leucócitos para estimular a atividade de defesa celular.

De acordo com estudos anteriores, cerca de 80% das mortes associadas à COVID-19 ocorreram entre pacientes com mais de 65 anos, sendo estes majoritariamente do sexo masculino, evidenciando que a idade se tornou fator de risco importante para o pior desfecho possível numa infecção por Sars-CoV-2 (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Diante disso, conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes se traduz em vigilância a uma possível evolução desfavorável da doença. Em nosso estudo foi encontrada predominância dos pacientes com faixa etária compreendida entre 61 a 80 anos (47,9%), seguidos pelos pacientes com idades entre 41 a 60 anos (33,3%). Além disso, houve predominância do sexo masculino, com 58,4% dos internados, enquanto 41,6% eram do sexo feminino. Desse modo, é possível observar confluência com a epidemiologia demonstrada pela literatura, reforçando que as formas evolutivas da doença que necessitam de internação hospitalar predominam em homens e em pacientes com faixa etária avançada.

A necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade estão predominantemente relacionadas ao desenvolvimento da forma grave de COVID-19 (GUAN et al., 2020). Em nosso estudo foi possível notar que 35,4% dos pacientes necessitaram de VM durante a internação, refletindo que a maioria dos hospitalizados não necessitou de suporte ventilatório invasivo. Em relação à mortalidade, foi observado que a maioria dos pacientes evoluiu com alta hospitalar (58,3%),

em detrimento de 41,7% de pacientes que evoluíram a óbito. Cabe ressaltar que esta avaliação foi realizada desconsiderando o local de internação, ou seja, de forma geral, as hospitalizações por COVID-19 no HUIBB apresentaram evolução clínica favorável em relação ao uso de VM e culminou em uma taxa de mortalidade ligeiramente menor em relação à taxa de altas hospitalares.

Com objetivo de incrementar o arsenal laboratorial para a determinação prognóstica da doença, a pesquisa dos parâmetros hepáticos pode ser incluída na rotina do atendimento ao paciente hospitalizado pela COVID-19 (MONTEIRO et al., 2021). Com esse objetivo, comparamos os valores médios dos níveis de determinadas enzimas produzidas pelo fígado como marcadores de lesão hepática (AST e ALT), de lesões canaliculares (fosfatase alcalina e gama GT), de preditores de desordens de captação e conjugação hepática (bilirrubinas total, direta e indireta) e marcadores da capacidade de síntese hepática (TAP e INR).

De acordo com Lopez & Mazzucco (2020), a incidência de agressão hepática nos pacientes com COVID-19 variou entre 15% e 53% nos estudos analisados, representada pela elevação de AST e ALT e discreto aumento da bilirrubina. Além disso, os autores mostraram que a forma grave da doença foi manifestada naqueles pacientes que apresentaram injúria hepática. Em nossa análise, os valores médios de AST e ALT obtidos foram elevados, sendo 140,4 e 82,24, respectivamente. Essa alteração se revela em concordância com o proposto por Lopez & Mazzucco e implica vigilância destes níveis durante o seguimento hospitalar da COVID-19.

Associado às alterações de aminotransferases, o acompanhamento dos valores de bilirrubina também pode contribuir para a mensuração da evolução clínica do paciente com COVID-19 (LOPEZ & MAZZUCCO, 2020). Nossa casuística revelou valores médios gerais sem alterações em relação aos valores de referência, porém é importante ressaltar que os valores médios não foram obtidos a partir do seguimento dos mesmos, e sim colhidos a partir dos registros em prontuários, com dosagens feitas de maneira oportuna pela equipe de atendimento, o que se traduz em um prejuízo de comparação com a literatura.

Os valores médios de fosfatase alcalina e gama GT dos pacientes hospitalizados no HUIBB foi de, respectivamente, 384,47 U/l e 174,1 U/l, com elevação mais expressiva dos níveis de GGT em relação ao valor de referência. Quando analisados em relação ao prognóstico, não percebemos diferença significativa das dosagens de FA e GGT com a evolução com necessidade cuidados em UTI, com necessidade de VM, desenvolvimento de IRA, e mortalidade dos pacientes (tabelas 4, 5, 6 e 7). Dessa forma, podemos inferir que não houve relação dos níveis de enzimas canaliculares com o prognóstico dos pacientes, em concordância com as descrições de Monteiro et al. (2021) sobre o baixo valor preditivo desses marcadores.

Nossa pesquisa abordou duas formas de avaliação das alterações enzimáticas hepáticas, considerando dois cenários de pior prognóstico: a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e preditores específicos de evolução clínica grave (uso de ventilação mecânica, desenvolvimento de injúria renal aguda e óbito). Essa diferenciação ocorreu com intuito de amplificar a análise acerca de um prognóstico ruim, uma vez que seria possível comparar as alterações laboratoriais presentes em locais diferentes da internação hospitalar (sendo a internação em UTI mais delicada que a internação em enfermaria), bem como as alterações significativas em pacientes que tiveram as complicações clínicas citadas anteriormente.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados alcançados, concluiu-se que:

- As características demográficas dos pacientes internados por COVID19, no hospital universitário, evidenciaram a predominância do sexo masculino, pardos, faixa etária entre 41 a 80 anos e procedente tanto de Belém e região metropolitana quanto do interior do Estado;
- Dos casos analisados, uma boa parte demonstrava um perfil alto de gravidade, necessitando em 53,1% de internação em UTI;
- No geral, a necessidade de ventilação mecânica foi de 65% e a evolução para a injúria renal de 85% , com mortalidade de 41%.
- A análise dos exames laboratoriais demonstrou maiores alterações nos níveis de leucócitos, plaquetas, PCR, INR, AST, ALT, uréia e creatinina.
- Os testes bioquímicos hepáticos mais alterados na comparação de pacientes que se internaram na UTI, em detrimento à enfermagem foram AST, ALT e bilirrubina direta;
- Os testes bioquímicos hepáticos relacionados com maior necessidade de ventilação mecânica foram AST, INR, bilirrubinas totais e direta; enquanto que a evolução para injúria renal se deu entre aqueles com níveis mais alterados de AST, INR e bilirrubinas totais.
- Na comparação nos pacientes que obtiveram alta hospitalar e que evoluíram ao óbito, os níveis maiores de bilirrubinas totais, bilirrubina direta e INR.

Sendo assim, é necessário aprofundar as pesquisas em relação ao comportamento sérico das enzimas hepáticas durante a infecção por COVID-19, de modo a amplificar os resultados já descritos na literatura, bem como elucidar os mecanismos de uma evolução clínica desfavorável da doença.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, TC et al. Covid-19 e suas manifestações sistêmicas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 14633-14643, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-258>

CARELLI, GZ; CARVALHO, BRB; MOLIN, B; DUARTE, CR; MARTINS, GKF; WENDT, GW; SILVA, MCB; GUEDES, SJKO; FERRETO, LED. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. *Research, Society And Development*, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 30191211115, 25 dez. 2020. *Research, Society and Development*. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11115>.

CDC -Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) —United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*,69(12), 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>

CHENG, Y., LUO, R., WANG, K., ZHANG, M., WANG, Z., DONG, L., & XU, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>

CIACCIO, M., & AGNELLO, L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*, 7(4), 365-72. <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0057>.

DAS MERCÊS, SO; LIMA, FLO; DE VASCONCELLOS NETO, JRT. Associação da COVID-19 com: idade e comorbidades médicas. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 10, p. e1299108285-e1299108285, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8285>

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>

LIMA, Felicson Leonardo Oliveira et al. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. e259997162-e259997162, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7162>

Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine(CCLM)*, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.

MOTA, LP et al. Características clínicas e laboratoriais da infecção pelo Covid-19. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 7, p. e109973656-e109973656, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.3656>

VIOLETIS, Odyssefs A. et al. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, p. 1-5, 2020. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00380-3>

WU, J T.; LEUNG, K; BUSHMAN, M; KISHORE, N; NIEHUS, R; SALAZAR, PM; COWLING, B J.; LIPSITCH, M; LEUNG, G.. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 506-510, 19 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.

XAVIER, Analucia R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>

ANEXO I – Parecer de aprovação da pesquisa pelo CEP

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E SUA INFLUÊNCIA NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES INTERNADOS COM COVID-19, EM UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, BELÉM - PARÁ

Pesquisador: SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33603920.0.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.148.791

Apresentação do Projeto:

A síndrome metabólica pode ser entendida como um conjunto de fatores que predis põem o desenvolvimento de doença aterosclerótica no indivíduo, tendo como base a diminuição da tolerância à glicose. Além disso, conforme Halcox et al. (2005), a síndrome metabólica também se apresenta como uma condição capaz de promover um estado de inflamação constante ao paciente. Diante da pandemia de COVID-19, causada por uma nova cepa de coronavírus (SARS-COV2), as observações clínicas mostram relação entre quadros severos da doença em pacientes que possuem o conjunto de fatores que formam a síndrome metabólica. De acordo com Zheng et al. (2020), a obesidade configura um fator agravador de doenças respiratórias, nas quais está incluída a COVID-19. Sendo assim, a obesidade (condição resultante da soma de fatores que configuram a síndrome metabólica) forma um dos grupos de risco de morbidade da pneumonia causada por coronavírus. Paralelamente, de acordo com o proposto por Guo et al. (2020), pacientes previamente diagnosticados com DM 2 e internados por conta de COVID-19 apresentaram prognósticos desfavoráveis e evolução clínica mais severa. Assim, avaliar as comorbidades do paciente é fundamental para a instituição de terapêutica e manejo do mesmo. Somado a esses fatores, também podemos incluir comorbidades cardiovasculares e hábitos de vida, tais quais o

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.148.791

tabagismo, no espectro de condições que estão relacionadas a um prognóstico crítico na evolução da COVID-19. Dessa maneira, de forma isolada ou associada ao controle metabólico deficitário de glicose, as injúrias cardiovasculares também devem figurar como um alerta ao médico responsável por conduzir o tratamento do paciente com pneumonia por SARS-COV2, em especial na condição associada à DM 2 (CERIELLO et al., 2020). Diante disto, esta pesquisa objetiva identificar a prevalência da síndrome metabólica e seu impacto nos pacientes internados com COVID-19, na unidade de terapia intensiva (UTI), de um hospital universitário. A metodologia será quantitativa, retrospectiva, descritiva, observacional, de com dados coletados a partir da aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB. Serão selecionados pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, com dados clínicos, de exames complementares, de evolução e desfecho de alta, conforme ficha de pesquisa padrão, contidos no prontuário do paciente,. Os dados resultantes serão analisados por estatística descritiva, com testes paramétricos e não paramétricos de acordo com as variáveis selecionadas, com valor de $p < 0,05$ para identificar a significância estatística.

Critério de Inclusão:

Crítérios de Inclusão: pacientes com diagnóstico de COVID19, dado pelo exame de RT-PCR para os SARS-COV-2 detectável ou pelo teste sorológico ou pelo teste rápido reagentes.

Critério de Exclusão:

Crítérios de Exclusão: pacientes, cujos os prontuários, não constarem os exames e os dados clínicos necessários para o diagnóstico de COVID19 e da síndrome metabólica, assim como sua evolução hospitalar até a alta do mesmo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo geral: descrever a prevalência da síndrome metabólica e seu impacto na evolução clínica de pacientes com diagnóstico de COVID-19, internados na unidade de terapia intensiva (UTI), de um hospital universitário, na região Amazônica.

Objetivo Secundário:

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephuibb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.148.791

Objetivos específicos: correlacionar a presença e não da síndrome metabólica nos pacientes com a COVID19 com:• Os critérios de gravidade da doença;• Necessidade de ventilação mecânica;• Uso de drogas vasoativas;• Tempo de internação na UTI; e,• Desfecho clínico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Riscos da Pesquisa: por se tratar de pesquisa com dados secundários, o maior risco desta pesquisa se assesta na possibilidade de quebra de sigilo dos dados, assim como a interpretação equivocada dos mesmos. Para isto, os pesquisadores se comprometem a seguir com rigor à ética de obtenção dos dados, assim como nas análises dos resultados, evitando distorções ou equívocos.

Benefícios:

Benefícios da Pesquisa: com os dados obtidos, a pesquisa poderá ser mais uma fonte científica dos principais fatores de risco de mal prognóstico dos pacientes com a COVID19, incluindo no contexto Amazônico. Para os pacientes, em especial, a identificação da síndrome metabólica e seu adequado manejo poderá contribuir para um melhor prognóstico de sua enfermidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante cientificamente e adequada aos preceitos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados. Recomendação de que antes do início da pesquisa anexar na plataforma a dispensa de TCLE assinada pela pesquisadora.

Recomendações:

Recomendação de que antes do início da pesquisa anexar na plataforma a dispensa de TCLE assinada pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com recomendação de que antes do início da pesquisa anexar na plataforma a dispensa de TCLE assinada pela pesquisadora.

Considerações Finais a critério do CEP:

Toda documentação deste estudo foi aprovada pelo CEP do Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA. Apresentar os relatórios parciais a cada seis meses e no final do projeto. Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA CEP: 66.073-000
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-6754 Fax: (91)3201-6663 E-mail: cepujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.148.791

projeto. Deverá também ser informado ao CEP: Envio de Relatório de Cancelamento; Envio de Relatório de Suspensão de projeto; Comunicação de Término do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1573604.pdf	16/06/2020 11:11:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	16/06/2020 11:10:25	SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISA.pdf	12/06/2020 14:43:37	SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	12/06/2020 14:42:52	SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	portariainstitucional.docx	12/06/2020 14:14:41	SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAODERESPONSABILIDADE.pdf	08/06/2020 21:49:59	SIMONE REGINA SOUZA DA SILVA CONDE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 10 de Julho de 2020

Assinado por:
João Soares Felício
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-6754 **Fax:** (91)3201-6663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br