



USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES
COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*USE OF BIOLOGICAL MARKERS FOR PROGNOSTIC EVALUATION IN COVID-19 PATIENTS: A
LITERATURE REVIEW*

Danielle Braz Amarilio da Cunha¹, Camila Nakamura Perissê Pereira², Yngrid Carneiro de Aguiar³, Sarah Godoi de Carvalho⁴, Juliana Barrozo Fernandes Borges⁵, Julia Pinheiro São Pedro⁶, Pedro Henrique Bersan Menezes⁷, Beatriz Moraes Gonçalves⁸, Fabíola Fernandes dos Santos Castro⁹

Submetido em: 18/06/2021

e26436

Aprovado em: 09/07/2021

RESUMO

Objetivos: A COVID-19 provoca, principalmente, infecção do trato respiratório inferior, entretanto, alguns pacientes podem cursar com complicações em outros sistemas, exigindo cuidados intensivos. Portanto, dada a variação da severidade dos casos, que vão de quadros assintomáticos a graves, começou-se a estudar os marcadores biológicos como medidas preditivas no prognóstico da doença. Por isso, este estudo teve como objetivo avaliar os principais biomarcadores mencionados na literatura para prever o prognóstico dos pacientes. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, de caráter amplo por meio das bases de dados PUBMED/Medline e SciELO, a fim de descrever os principais biomarcadores que podem ser utilizados na avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19. Foram analisados artigos completos e gratuitos, publicados há 1 ano, nas línguas inglesa e portuguesa, de forma que, 40 estudos compuseram a amostra final. **Resultados:** Analisou-se a albumina, dímero D (DD), desidrogenase láctica (DHL), ferritina, fibrinogênio, interleucina 6 (IL-6), linfopenia e neutrofilia, procalcitonina, proteína C reativa (PCR) e troponina cardíaca T e I, caracterizando as peculiaridades de cada um diante da doença. **Conclusão:** Foi notório o destaque do DD, DHL, IL-6, linfopenia, neutrofilia e PCR como os melhores preditores de gravidade e de pior desfecho da COVID-19. Entretanto, todos estudos mencionados apresentam limitações, sendo necessários mais estudos para avaliação de outros biomarcadores.

PALAVRAS-CHAVE: Infecção por coronavírus. Mortalidade. Biomarcadores. Prognóstico. Conduta do tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 disease causes, mainly, infection of the lower respiratory tract, although some patients may develop complications in other systems, requiring intensive care. Thus, given the variation in the severity of cases, which ranges from asymptomatics to serious conditions, new studies started to approach some biomarkers to predict the disease's prognosis. Therefore, this article aims to evaluate the principal biomarkers mentioned in the literature to forecast COVID-19 patient's prognosis. **Methods:** A narrative literature review was carried out using the PUBMED / Medline and SciELO databases, in order to identify the main biomarkers that can be used in the prognostic assessment of patients with COVID-19. Free and complete articles were analysed, in portuguese and english languages, since they have been published within 1 year. In this way, 40 studies made up the

¹ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

² Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

³ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁴ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁵ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁶ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁷ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁸ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB

⁹ Centro Universitário de Brasília - UNICEUB



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarílio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabíola Fernandes dos Santos Castro

*final sample. **Results:** It was analyzed the albumin, d-dimer (DD), lactic dehydrogenase (LDH), ferritin, fibrinogen, interleukin 6 (IL-6), lymphopenia and neutrophilia, procalcitonine, C reactive protein (PCR) and cardiac troponin T and I, characterizing the peculiarities of each one facing the disease. **Conclusion:** It was evident that DD, LDH, IL-6, lymphopenia, neutrophilia and CRP were highlighted as the best biomarkers to predict severity and worst prognosis in COVID-19 patients. However, all mentioned studies present pontual limitations, which requires more studies to measure and evaluate other biomarkers.*

KEYWORDS: *Coronavirus infections. Mortality. Biomarkers. Prognosis. Medication therapy management.*

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, surgia um grupo de indivíduos com casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Posteriormente, o causador foi revelado: um novo beta-coronavírus de RNA envelopado, denominado Coronavírus-2 de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), sendo ele o causador da doença coronavírus 19 (COVID-19), denominação dada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹. Assim, no dia 11 de março de 2020, a OMS declarou a pandemia da COVID-19, uma vez que a doença não se limitou ao país de origem^{2,3}.

Nesse sentido, a COVID-19 causa, principalmente, infecção do trato respiratório inferior, geralmente com curso clínico mais brando, podendo apresentar tosse, febre, letargia e até mesmo dispneia. Contudo, alguns pacientes evoluem com pneumonia grave, com alta taxa de mortalidade, exigindo atendimento integral em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Além das complicações pulmonares, outros sistemas também podem ser afetados – como o cardiovascular, imunológico, hematopoiético, gastrointestinal, neurológico, etc –, podendo resultar em falência de um único órgão ou de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada (CID)^{1,2,4}.

Dado o contexto de uma pandemia, que resultou em uma crise de saúde pública em escala mundial, ceifando vidas e gerando sequelas na população ao redor do globo, e, dada a variação da severidade dos casos, que podem ir de assintomáticos até graves, começou-se a estudar os marcadores biológicos, devido à urgência de se desvendar a fisiopatologia da COVID-19⁵.

Os biomarcadores são medidas quantitativas que refletem o fenômeno fisiopatológico da doença e auxiliam no desenvolvimento de algoritmos de gerenciamento de cuidados clínicos. Assim, eles contribuem no reconhecimento da gravidade, auxiliam na tomada de decisões clínicas e na alocação adequada de recursos de saúde, visando um melhor prognóstico⁵. Pesquisadores de diversos países, como China e Estados Unidos e, até mesmo, do Brasil estão desenvolvendo estudos retrospectivos, visando avaliar os desfechos de pacientes com a COVID-19 em relação aos níveis dos biomarcadores citados a seguir tanto no momento da admissão no hospital, quanto no decorrer do desenvolvimento da doença.

Dentre os biomarcadores que podem influenciar nas decisões terapêuticas da COVID-19, encontram-se a albumina, o dímero-D (DD), a desidrogenase láctica (DHL), a ferritina, o fibrinogênio, a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Danielle Braz Amarílio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabíola Fernandes dos Santos Castro

interleucina 6 (IL-6), a procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR) e a troponina cardíaca T e I ^{1,3,6}. Dessa maneira, a albumina é uma proteína sintetizada pelo fígado, reagente de fase aguda negativo, que diminui na infecção aguda, sendo assim, níveis baixos de albumina estão associados ao risco de mortalidade em pacientes hospitalizados ^{7,8}. O DD, em níveis elevados, sugere geração extensa de trombina e fibrinólise, indicando eventos adversos no curso da doença, como as tromboembólicas venosas ⁹. A DHL aumentada sinaliza a diminuição de oxigenação tecidual, levando a uma regulação positiva da via glicolítica e de lesões em múltiplos órgãos decorrente do lactato ⁵. A ferritina correlaciona-se à anemia e ao metabolismo do ferro e, se aumentada em pacientes com COVID-19, sugere reação inflamatória intensa, de modo que resposta imune inata poderia restringir a disponibilidade de ferro durante infecções para privar o patógeno desse nutriente, mecanismo que levaria à anemia ¹⁰.

Além disso, o fibrinogênio é um complexo de glicoproteína que é convertido pela trombina em fibrina durante a lesão do tecido, resultando em processos de coagulação ¹¹. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e, assim, seus níveis elevados sugerem uma resposta inflamatória amplificada, sendo importante para o reconhecimento de complicações da COVID-19 ⁹. A PCT, quando aumentada, pode prenunciar coinfeção bacteriana e progressão para complicações mais graves, como a pneumonia ⁵. A PCR é um biomarcador de fase aguda, inespecífico de inflamação ou infecção e correlaciona-se com a gravidade da doença e a resposta ao tratamento em uma variedade de condições, dentre elas, a COVID-19 ¹². Por fim, a troponina cardíaca T é sensível à lesão miocárdica aguda, designando acometimento cardíaco ^{13,14}.

Ademais, os linfócitos desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase imunológica e da resposta inflamatória para proteger o corpo contra infecções virais. Logo, a linfopenia inibe o sistema imune inato, resultando em exacerbações de COVID-19 ⁵. Já os neutrófilos exercem uma função central na resposta imune inata e tendem a se elevar quando há a presença de infecção bacteriana. Por conseguinte, o aumento da relação neutrófilo-linfócito (RNL) é indicativo de uma inflamação e infecção sistêmica, podendo ser um biomarcador útil para prever infecção bacteriana – como a pneumonia – concomitante ao COVID-19 ¹⁵.

Diante disso, o presente artigo objetivou analisar marcadores biológicos – albumina, DD, DHL, ferritina, fibrinogênio, IL-6, linfopenia, neutrofilia, PCT, PCR e troponina cardíaca T e I – no processo de adoecimento pela COVID-19. Portanto, observou-se como esses biomarcadores influenciam na avaliação prognóstica da doença.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa, de caráter amplo, com o objetivo de descrever os principais biomarcadores que podem ser utilizados na avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19. A pesquisa foi desenvolvida durante o mês de fevereiro e março de 2021, através da análise de estudos pré-existentes, buscando sintetizar informações de tal temática.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Danielle Braz Amarílio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

Inicialmente, uma questão norteadora foi definida para orientação da produção deste artigo, seguida da definição das bases de dados e descritores a serem utilizados. Realizou-se, então, a coleta de dados, a avaliação dos títulos dos artigos e de seus respectivos resumos, bem como a análise integral dos estudos selecionados.

A pesquisa foi realizada por meio de duas bases de dados, sendo elas PUBMED/Medline e SciELO. Na primeira, utilizou-se a ferramenta de busca avançada, combinando os descritores “*coronavirus*”, “*COVID-19*”, “*biomarkers*”, “*prognosis*” e “*mortality*”, por meio dos operadores booleanos OR e AND. Além disso, foram aplicados os filtros para artigos completos e gratuitos, publicados há 1 ano, nas línguas inglesa e portuguesa. Já na segunda base de dados, realizou-se duas pesquisas em busca avançada, a primeira com os descritores “*coronavirus*”, “*d-dimer*” e “*prognosis*”, e a segunda “*coronavirus*”, “*c-reactive protein*” e “*mortality*”, também combinados com o operador booleano AND. Não foram aplicados filtros ou restrições de idiomas.

Dessa forma, foram encontrados 228 artigos, sendo 219 na base de dados PUBMED e 9 na SciELO. Após a leitura dos títulos e dos resumos, excluíram-se os estudos que apresentaram fuga ao tema, que continham textos duplicados ou que tinham acessos restritos. Dessa forma, 90 trabalhos foram selecionados para leitura integral. Ao final, 40 estudos foram considerados fundamentais na composição da amostra final, no que tange, especialmente, aos resultados e discussão do presente estudo.

RESULTADOS

Após leitura exploratória dos artigos encontrados, foram selecionadas 40 produções relevantes para o tema, as quais possuíam diferentes modalidades de estudo. Todos os trabalhos selecionados foram publicados entre 2020 e 2021, em língua inglesa ou portuguesa. Na Tabela 1 pode-se observar os artigos selecionados, especificados em título, autores e ano de publicação, tipo de estudo e principais achados.

Tabela 1

TÍTULO	AUTORES E ANO DA PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis.	Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Pacientes em estados mais graves e que precisaram de tratamento em UTI tinham linfócitos mais baixos e aumento da proporção neutrófilo/linfócito (NRL), de lactato



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarílio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			desidrogenase, dímero D, aspartato aminotransferase, ureia e creatinina.
Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients.	Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, Amin MN et al. 2020.	Revisão Sistemática	Aqueles que apresentaram maiores níveis de leucócitos, dímero-D, tempo de protrombina, fibrinogênio, procalcitonina, IL-10, IL-6 tinham maiores chances de progredirem para a forma grave da doença.
Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country.	Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Khan NA, Akram M, Hassan M, Rasheed U et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Houve significativas diferenças entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes relacionadas a contagem total de linfócitos, ureia, níveis de PCR e dímero-D na admissão. Pacientes não sobreviventes mostraram leucocitose significativa, elevação de DD, ferritina, DHL, hipernatremia, e elevação de ureia e creatinina.
D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis.	Simadibrata DM, Lubis AM. 2020.	Revisão Sistemática	Os níveis de dímero-d no momento da admissão mostraram-se como um fator prognóstico na predição de mortalidade por todas as causas em pacientes com COVID-19. Níveis elevados foram associados a um pior prognóstico.
Biomarkers and	Malik P, Patel U,	Revisão Sistemática	Os biomarcadores



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis.	Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M et al. 2020.		laboratoriais, incluindo linfopenia, trombocitopenia e PCR, PCT, dímero-D, CK, LDH, AST, ALT e creatinina elevados estão significativamente associados a resultados ruins em pacientes com COVID-19.
Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers.	Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C et al. 2020.	Estudo de Revisão	Embora os marcadores sejam considerados inespecíficos, os reagentes de fase aguda, incluindo proteína C reativa (CRP), ferritina, amiloide A sérico (SAA) e procalcitonina, foram relatados como marcadores sensíveis da doença COVID-19 aguda.
Predictors of COVID-19 severity: A literature review.	Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. 2021.	Estudo de Revisão	Fatores como idade, comorbidades, resposta imunológica, achados radiográficos, marcadores laboratoriais podem prever resultados de pacientes com COVID-19. No entanto, a dificuldade de prever a gravidade da doença é enfatizada pelo fato de que o SARS-CoV-2 parece ter tropismo para diversos tecidos.
C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19.	Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Nesse estudo, os níveis de PCR em pacientes que morreram foram significativamente maiores do que aqueles que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarilio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			sobreviveram. A mediana do valor durante a hospitalização do estudo foi de 130mg/L e de 169mg/L na admissão na UTI.
Cardiac Biomarker Abnormalities Are Closely Related to Prognosis in Patients with COVID-19.	Tuo H, Li W, Tang L, He B, Yao B, Mao P et al. 2021.	Estudo Retrospectivo	Comparando-se pacientes sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19, os não sobreviventes tiveram elevados níveis de troponina cardíaca I hipersível, CK-MB, mioglobina e do peptídeo natriurético N-terminal pró-cerebro.
Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review.	Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. 2020.	Estudo de Revisão	Os biomarcadores cardíacos possuem evidente potencial para prever piora do quadro de pacientes com COVID-19 com e sem lesão miocárdica. A elevação de cTnI, CK-MB e BNP podem indicar mau prognóstico.
Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis.	Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM et al. 2020.	Revisão Sistemática	Os casos mais graves da doença tinham hemoglobina mais baixa. Houve uma significativa diferença nos níveis médios de ferritina entre os sobreviventes e não sobreviventes.
Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection.	Varim C, Yaylaci S, Demirci T, Kaya T, Nalbant A, Dheir H et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	No estudo, os valores de albumina, PCR, contagem de neutrófilos, contagem de leucócitos e a razão neutrófilos/albumina foram estatisticamente



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarilio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			maiores nos pacientes graves quando comparados com não graves.
Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients.	Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V et al. 2021.	Estudo Retrospectivo	Em comparação com pacientes não graves, os pacientes com COVID-19 grave tinham níveis de relação PCR/albumina mais elevados. Portanto, essa relação é um marcador útil na diferenciação precoce da gravidade em pacientes hospitalizados.
Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study.	Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Neste estudo realizado com 1004 pacientes, o valor do RNL do grupo de não sobrevivência foi maior do que o do grupo de sobrevivência. Na análise após o ajuste para fatores de confusão, o NLR superior a 11,75 foi significativamente correlacionado com a mortalidade hospitalar.
Hematological findings and complications of COVID-19.	Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M et al. 2020.	Estudo de Revisão	A COVID-19 provoca impactos significativos no sistema hematopoiético, os quais também podem ser úteis para prever o prognóstico desses pacientes. Dentre esses fatores, incluem-se a elevação do dímero-D, prolongamento do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
 Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabíola Fernandes dos Santos Castro

			ativada.
Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events.	Shi W, Lv J, Lin L. 2020.	Estudo de revisão	Muitos pacientes que evoluem com mau prognóstico apresentam grave disfunção da coagulação, associando-a com piores desfechos.
Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19.	Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. 2020.	Estudo de Revisão	A fisiopatologia da COVID-19 envolve diversos sistemas. A tempestade de citocinas e as respostas imunes celulares podem ter importantes papéis na patogênese. As citocinas inflamatórias e os biomarcadores aumentam de acordo com estágios avançados, correlacionando-se com piores chances de sobrevida.
D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review.	Eljilany I, Elzouki AN. 2020.	Estudo de Revisão	A apresentação clínica de pacientes com COVID-19 varia de casos leves a críticos. Muitos apresentam anormalidades laboratoriais, como a prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada. Essas alterações seguem com o aumento de fibrinogênio, DD, PCR, alteração da contagem de plaquetas.
Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies.	Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. 2020.	Estudo de Revisão	Evidências atuais apontam que pacientes que adquirem a forma



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarilio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			severa da doença possuem elevadas concentrações de citocinas inflamatórias, como a IL-6, em comparação com aqueles que desenvolveram uma forma moderada. Além disso, a excessiva infiltração de células pró-inflamatórias, como macrófagos e linfócitos Th17, foi encontrada em exames post mortem de pacientes com COVID-19.
Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment.	Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. 2021.	Estudo de Revisão	A tempestade de citocinas pode ser explorada para monitorar o curso de COVID-19 e em nível de laboratório é detectável por biomarcadores inflamatórios tradicionais, incluindo altos níveis de IL6, PCR, PCT, ferritina sérica, os quais foram associados com maior risco de desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo.
Cytokine Storm in COVID-19- Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper.	Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. 2020.	Estudo de Revisão	A tempestade de citocinas consiste em uma resposta hiperinflamatória associada a diversas condições, presente também, na COVID-19. Acredita-se que ela acomete pacientes criticamente enfermos, associando-a com um pior prognóstico e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabíola Fernandes dos Santos Castro

			aumento da mortalidade.
Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin.	Li T, Guo Y, Zhuang X, Huang L, Zhang X, Wei F et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Níveis anormais de ALT, AST, bilirrubina total, albumina e pré-albumina foram observados em 11 (13,8%), 15 (18,8%), 5 (6,3%), 22 (27,5%) e 31 (38,8%) pacientes, respectivamente. Níveis mais altos de AST e níveis mais baixos de albumina e pré-albumina foram associados à mortalidade.
Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience.	Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C et al. 2020.	Estudo Prospectivo	Pacientes com a doença grave apresentaram eosinopenia, elevação de ALT, AST, GGT, DHL, PCR, VHS e ferritina. Os níveis de IL-6 também foram mais elevados, indicando que a presença de um estado inflamatório hiperimune pressagia maior morbimortalidade.
Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19.	Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Foi observado que, dentre os pacientes que foram analisados, os que faleceram tiveram uma grande variação no DD e NLR inicial e no momento de pico. DD inicial e de pico de pacientes intubados foram muito maiores do que dos pacientes que não estavam intubados. Nesse estudo, se o DD inicial dos pacientes fosse maior do que 0,73 mg/L ou o pico fosse



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			maior que 3,78 mg/L ele poderia ser considerado de alto risco de mortalidade.
Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.	Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	A leucocitose estava presente em 50% dos pacientes que morreram. Além disso, a linfopenia esteve presente em 91% desses pacientes. As concentrações de ALT, AST, creatinina, creatina quinase, DHL, troponina I cardíaca, peptídeo natriurético N-terminal pró-cérebro e DD foram marcadamente maiores em pacientes falecidos do que em pacientes recuperados.
COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system.	Martín-Rojas RM, Pérez-Rus G, Delgado-Pinos VE, Domingo-González A, Regalado-Artamendi I, Alba-Urdiales N et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	A análise do TP TTPa dos pacientes esteve na média esperada. No entanto, os valores de DD estavam elevados em 69,4% dos pacientes, sendo significativamente maior naqueles que vieram a óbito. Os níveis de fibrinogênio também estavam acima do limite.
Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China.	Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Observou-se queda acentuada de linfócitos, eosinófilos e plaquetas em pacientes mais graves. Além disso, houve um predomínio do aumento da contagem da razão neutrófilos/linfócitos em casos graves. Aqueles que não



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			sobreviveram tiveram aumento, ou tendem a aumentar os níveis de IL-6, procalcitonina, dímero D e PCR.
D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases.	Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. 2020.	Estudo Retrospectivo	A elevação do dímero-D foi observada em 80% dos pacientes hospitalizados. Os níveis acima de 2,01µg / mL foi um preditor significativo de morte. Aqueles que não sobreviveram tinham média de DD em 6,34 µg / mL, enquanto que aqueles que se recuperaram era de 0,94 µg / mL.
The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review.	Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. 2020.	Revisão Sistemática	Os marcadores proteína C reativa, amiloide A sérico, interleucina-6, lactato desidrogenase, proporção de neutrófilos para linfócitos, D-dímero, troponina cardíaca, biomarcadores renais estavam elevados em todos os pacientes mais graves. Já os linfócitos e contagem de plaquetas estavam significativamente mais baixos em pacientes graves quando comparados com não graves.
Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study.	Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. 2020.	Estudo Prospectivo	Foram fatores de risco associados à morte: saturação menor que 89%, linfócitos ≤ 0,64 × 10 ⁹ / L, PCR > 77,35 mg / L, PCT > 0,20µg/L e LDH > 481 U/L. Além desses, foram



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

			observados níveis significativamente mais elevados de neutrófilos, IL-6, DD, troponina cardíaca I no grupo de eventos de morte.
Hematological features of persons with COVID-19.	Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H et al. 2020.	Estudo Prospectivo	Observou-se um pior prognóstico, principalmente naqueles com idade mais avançada, elevação do dímero-D, variações de fibrinogênio, elevação da PCR e DHL. Esses valores poderiam ajudar as equipes de saúde a identificar e tratar pacientes com mau prognóstico.
Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: The FAD-85 score	Wang J, Zhang H, Qiao R, Ge Q, Zhang S, Zhao Z et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Marcadores como ferritina, fator de necrose tumoral- α , DD elevados estavam associados a maior gravidade da doença. Ferritina e IL-6 elevadas, especialmente, foram associadas com mortalidade em 28 dias.
Risk factors for the critical illness in SARS-CoV-2 infection: a multicenter retrospective cohort study.	Cheng S, Wu D, Li J, Zou Y, Wan Y, Shen L et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Fatores como idade superior a 60 anos, leucocitose, neutrofilia, linfopenia, elevação do fibrinogênio, dímero-D, ALT, AST, bilirrubina total, dispneia, taquipneia e critério de SOFA maior ou igual a 2 foram identificados como fator de risco para doença crítica.
Hematologic disorders associated with COVID-19: a review.	Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K,	Estudo de Revisão	As manifestações hematológicas da COVID-19 estão



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

	Gupta R, Jaiyesimi I. 2021.		constituindo uma significativa preocupação. Ela pode ocasionar microtrombos, trombozes venosas e arteriais e embolia pulmonar, piorando o prognóstico da doença. As elevações de DHL, DD, ferritina e PCR foram associadas a piores desfechos.
High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19.	Guirao JJ, Cabrera CM, Jiménez N, Rincón L, Urra JM. 2020.	Estudo Retrospectivo	Pacientes com níveis mais elevados de IL-6 apresentavam quadros de pneumonias mais graves e maior necessidade de ventilação mecânica. Os níveis séricos desse marcador foram bastante eficazes em predizer a gravidade da doença.
IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19.	Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasalazar M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L et al. 2020.	Estudo Prospectivo	Acredita-se que os pacientes que progridem para formas graves de COVID-19 apresentam hiperativação do sistema imunológico com liberação descontrolada de citocinas inflamatórias. Nessa coorte, o nível de IL-6 estava aumentado em não sobreviventes.
Procalcitonin Has Good Accuracy for Prognosis of Critical Condition and Mortality in COVID-19: A Diagnostic Test Accuracy Systematic	Zare ME, Wang Y, Nasir Kansestani A, Almasi A, Zhang J. 2020.	Revisão Sistemática	Dos biomarcadores analisados (leucocitose, neutrofilia, linfopenia, elevação da PCR, procalcitonina e ferritina), a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

Review and Meta-analysis.			procalcitonina foi a mais precisa em prever o prognóstico de condição crítica e mortalidade.
Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients.	Li C, Jiang J, Wang F, Zhou N, Veronese G, Moslehi JJ et al. 2020.	Estudo Retrospectivo	Pacientes criticamente enfermos com elevação de hs-cTnI (troponina-I cardíaca de alta sensibilidade) tiveram uma taxa significativamente maior de eventos cardiovasculares graves em comparação com pacientes criticamente enfermos sem elevação de hs-cTnI: incluindo maior risco de parada cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco, infarto do miocárdio e morte.
Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review.	Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F et al. 2020.	Revisão Sistemática	Pacientes com níveis elevados de TnI tiveram riscos significativamente maiores de doença grave, admissão na UTI e morte. A elevação de CK também estava relacionada a maiores chances de doença grave e admissão na UTI.
Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19.	Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, Morengi E, Leone FP, Maura F et al.	Estudo Retrospectivo	Houve uma significativa diferença na concentração de troponina cardíaca I de pacientes falecidos e os que tiveram alta. A taxa de sobrevivência, após uma semana, em pacientes com valores de hs-TnI



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabíola Fernandes dos Santos Castro

			abaixo de 6 ng / L foi 97,94%. Para aqueles com valores acima de 40 ng/L a taxa caía para 59,27%.
--	--	--	---

DISCUSSÃO

A COVID-19 consiste em uma doença que provoca manifestações primariamente respiratórias. No entanto, ela também pode produzir manifestações generalizadas, acometendo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, imunológico, neurológico e hematopoiético ^{11, 16}. Desse modo, a apresentação clínica dessa doença pode ser muito variável, com quadros assintomáticos, leves e graves, que muitas vezes exigem cuidados intensivos ⁵. Sendo assim, diversas medidas estão sendo utilizadas para prever o prognóstico e o curso da doença, incluindo os biomarcadores. Portanto, para melhor compreender a atuação deles na COVID-19, deve-se, primeiramente, entender a fisiopatologia da doença.

1. Fisiopatologia da COVID-19

A progressão da patologia provocada pelo SARS-CoV-2 vem sendo classificada em diferentes estágios, a fim de permitir melhor abordagem do fenótipo clínico, melhor escolha terapêutica e melhor compreensão do resultado clínico de indivíduos diagnosticados com a doença. O primeiro estágio consiste na fase inicial da infecção, se iniciando com a inoculação do vírus e que pode, ou não, cursar com manifestações inespecíficas, como mal-estar, febre, odinofagia e tosse seca ¹⁷. O segundo estágio é marcado pela hiperresponsividade do sistema imunológico, com elevação de marcadores inflamatórios ¹⁷. O próximo estágio caracteriza-se por uma resposta de hipercoagulação, podendo prosseguir para o quarto e último estágio, em que se observa falência de múltiplos órgãos ^{17, 18}.

O SARS-CoV-2 é formado por quatro proteínas estruturais, a proteína S spike, proteína de membrana M, de envelope E e nucleocapsídeo N. A superfície das proteínas S possui alta afinidade com uma enzima presente no organismo, a enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2), a qual permite a internalização do vírus no organismo ¹¹. Tal enzima está presente em diversos tipos de células, incluindo nos pneumócitos tipo II, células endoteliais cardíacas, vasos sanguíneos, linfócitos T, células neurais. O novo coronavírus então se liga à ECA2 e penetra nas células hospedeiras através de fusão de membrana ou por endocitose. Com isso, seu conteúdo viral é liberado nas células hospedeiras e seu RNA é replicado, permitindo a formação de novas partículas virais posteriormente. Esse ciclo gera um processo inflamatório na célula afetada, com infiltrado de células imunológicas, culminando em apoptose celular e formação de microtrombos ^{11, 17}.

Nas formas graves da doença o sistema imunológico é intensamente ativado em busca da eliminação do vírus, o que é evidenciado pela presença de células da imunidade inata, como neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos. Isso provoca significativa elevação de citocinas pró-



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

inflamatórias (IL-6, IL-1, TNF, IFN-g), levando a um estado denominado de “Tempestade de citocinas”, um fenômeno característico da COVID-19 que desempenha um papel importante na progressão da doença ^{11, 17, 18}. Essa “hipercitocinemia” consiste, portanto, em uma resposta hiper inflamatória desregulada, em virtude da disseminação sistêmica de uma inflamação, que antes localizava-se na área da infecção viral ¹⁹.

Quando essa cascata de inflamação deixa de ser corretamente controlada, com ação anti-inflamatória insuficiente, a produção de citocinas fica desequilibrada, iniciando danos em células saudáveis, primeiramente, nos pulmões e, posteriormente, podendo atingir outros órgãos, como coração, sistema nervoso central, rins e vasos sanguíneos ¹⁹. Esse processo pode levar à apoptose, lesões teciduais e endoteliais, bem como extravasamento vascular. Desse modo, o dano causado por neutrófilos, monócitos e células T resulta em alterações do parênquima pulmonar – como dano alveolar difuso – que leva à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Ademais, as lesões endoteliais ativam o sistema de coagulação, o que resulta em anormalidades desse sistema, com possíveis complicações, como trombose e tromboembolismo pulmonar ^{20,21}. Assim, em casos graves da COVID-19 a hipercitocinemia no pulmão provoca dano alveolar difuso, formação de membrana hialina, formação de trombos – detectados em autópsias – exsudato de fibrina e cicatrização fibrótica ¹⁹.

Além disso, o SARS-CoV-2 pode levar à hiperativação e consequente exaustão de linfócitos citotóxicos (principalmente células NK e TCD8). Estudos indicam que o vírus pode ativar a apoptose celular e a via P53 nos linfócitos, explicando quadros de linfopenia observados em pacientes com COVID-19 ^{6, 17, 20}.

Receptores da enzima conversora de angiotensina 2 também são encontrados em outras estruturas, como rins, tecido cardíaco e trato gastrointestinal, explicando algumas manifestações clínicas relacionadas a esses sistemas. Nos rins, receptores da ECA2 são encontrados nas células tubulares proximais, possibilitando infecção e lesão renal. Já no tecido cardíaco, acredita-se que o SARS-CoV-2 provoque miocardite e infarto do miocárdio. Desse modo, aqueles que apresentam comorbidades cardíacas prévias, apresentam maiores riscos de cursar com a tempestade de citocinas, mau prognóstico e complicações, como eventos tromboembólicos e relacionados à aterosclerose (acidente vascular cerebral, vasculite e instabilidade de placa) ¹⁹.

2. Biomarcadores usados na predição do prognóstico

2.1. Albumina

A albumina é uma proteína de origem hepática importante para o controle e manutenção da pressão osmótica, transporte de substâncias e algumas drogas no organismo, eliminação de radicais livres de oxigênio, além de ter efeitos antioxidantes e antiplaquetários. O fígado é comumente afetado em pacientes com COVID-19, cursando com disfunção hepática por diferentes causas. Isso inclui a



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho,
Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves,
Fabiola Fernandes dos Santos Castro

ligação do vírus à ECA2 dos hepatócitos, a hipercitocinemia, além de isquemia hepática e hipóxia provocados por distúrbios circulatórios e insuficiência respiratória ²².

Estudos estão relacionando quedas no nível de albumina e pré-albumina com desfechos desfavoráveis e mortalidade nos quadros provocados pelo SARS-CoV-2 ^{1, 12, 13, 22, 23}. A relação entre tais variáveis pode ser explicada três fatores: (I) a albumina está relacionada ao estado nutricional do paciente, logo, aqueles que se encontram em um mau estado possuem maiores chances de pior prognóstico; (II) a deficiência dessa proteína afeta a homeostase do organismo, impedindo o transporte de diversas substâncias e (III) ela pode ser correlacionada com os níveis de inflamação, uma vez que pode ser negativamente afetada por fatores inflamatórios ^{13, 22}.

A albumina, no entanto, pode sofrer variações em detrimento da terapia de escolha ²², por isso, tem-se indicado a avaliação da pré-albumina, o precursor dessa proteína, que, por sua vez, não é afetada, por exemplo, pela infusão de albumina no tratamento. Do mesmo modo, a hipoprealbunemia também foi vista como um mau preditor da doença.

2.2. Dímero-D (DD)

O DD é um produto da clivagem da fibrina pela plasmina que, quando elevado, indica fibrinólise em excesso. Pacientes com a COVID-19 em estados graves tiveram significativa elevação nos níveis do DD, com frequentes distúrbios da coagulação e formação de microtrombos ^{5, 7, 24, 25}. O nível normal desse marcador é de 500 ng/mL. De acordo com Eljilany e Elzouki, em alguns estudos, pacientes com complicações da doença ou com a forma severa da COVID-19 os níveis desse biomarcador ultrapassaram os valores de 4000 ng/mL, cursando inclusive com trombose venosa profunda (TVP), ressaltando a relação do aumento desse marcador com desfechos desfavoráveis ¹⁸.

O aumento da resposta inflamatória na COVID-19 e hipóxia – pela pneumonia grave da doença – provoca ativação da cascata de coagulação, seguido por um estado de hipercoagulabilidade e possível disfunção de múltiplos órgãos ^{5, 13, 18}. Concomitantemente, ocorreria maior ativação do sistema fibrinolítico e conseqüente aumento na degradação da fibrina, resultando no acúmulo do Dímero-D e, portanto, categorizando sua elevação como um mau prognóstico da doença ²⁶.

Um estudo retrospectivo realizado com 408 pacientes em janeiro de 2020 em Hubei - China mostrou que pacientes com a forma grave da doença apresentavam uma grande variação entre valores na admissão inicial e valores no teste de pico, ao passo que, em sobreviventes, essa variação foi significativamente menor ²⁴. Assim, os níveis de DD foram significativamente maiores em pacientes falecidos do que naqueles recuperados ^{7, 25, 26, 27}. Nesse sentido, esse biomarcador pode ser usado como preditor da mortalidade entre esses pacientes, com alta especificidade e sensibilidade ²⁸.

2.3. Desidrogenase Láctica (DHL)

A DHL é uma enzima intracelular, de modo que, quando elevada, indica dano tissular com conseqüente extravasamento da enzima para circulação. Nesse sentido, a lesão tecidual e pneumonia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho,
Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves,
Fabiola Fernandes dos Santos Castro

provocada pelo SARS-CoV-2 estariam associados ao aumento de DHL²⁹. Assim, estudos associam o desenvolvimento da doença com os níveis dessa enzima^{1, 5, 30, 31}.

Em um estudo de caso-controle realizado por Pan et al. foram coletadas informações, dentre elas, os exames laboratoriais, presentes em bancos de dados de 124 pacientes que foram internados em estado grave na admissão devido à COVID-19 e apresentam desfecho definitivo – alta ou óbito. Excluiu-se do estudo pacientes com sistema imunológico debilitado – quimioterapia recente, doenças imunológicas e neoplasias hematológicas. Como resultado, valores de DHL acima de 481 U/L na admissão de pacientes com a COVID-19 foi considerado um fator de risco independente associado a eventos desfavoráveis e à morte, principalmente quando associada a outros biomarcadores, com PCR e PCT³⁰.

Outros estudos, como o de Asghar et al. e Sun et al. analisaram níveis de biomarcadores, dentre eles a DHL. Dessa forma, Asghar et al. relataram em um estudo retrospectivo que os níveis de DHL se mostraram mais elevados em pacientes com desfecho de óbito, quando comparado a pacientes que receberam alta, apresentando-se como uma variável capaz de, junto a outros biomarcadores, estimar prognóstico³. Sun et al., em um estudo prospectivo, por sua vez, explicitaram que os níveis de DHL estavam elevados em pacientes diagnosticados com a COVID-19 que apresentavam quadros considerados graves²³.

Além disso, há a associação da DHL à função respiratória, sendo um importante fator na predição de insuficiência respiratória nos pacientes confirmados com a COVID-19, o que caracteriza uma maior probabilidade de gravidade⁷.

2.4. Ferritina

A ferritina é um marcador conhecido por se elevar em condições inflamatórias, resultando em hiperferritinemia. Essa circunstância se dá devido à inflamação, que por meio de vias dependentes da IL-6 e do receptor Toll-like-4, elevam os níveis de hepcidina – hormônio sintetizado pelo fígado. A hepcidina, por sua vez, regula a homeostase do ferro no organismo, sendo assim, ela é capaz de se ligar à ferroportina – transportador de membrana do ferro –, inativando-a. Logo, há a redução da absorção do ferro da dieta, resultando em sequestro intracelular de ferro, principalmente pelos hepatócitos, enterócitos e macrófagos. Portanto, a ferritina citosólica e sérica aumentam e, conseqüentemente, há queda nas concentrações de ferro sérico¹¹.

O ferro é um micronutriente essencial para humanos e patógenos. Nesse sentido, a resposta imune inata, ao restringir a disponibilidade de ferro durante as infecções, reduz a eritropoiese e pode levar a um quadro de anemia. Isto posto, sabe-se que a anemia pode indicar uma incapacidade de se transportar o oxigênio de acordo com a demanda, principalmente em casos de infecções, nos quais os pacientes encontram-se hipermetabólicos. Estudos, tanto de revisão como os de Tjendra et al., Taneri et al. e Napoli et al, como retrospectivos, como os de Chen et al. e Wang et al., revelaram que pacientes com COVID-19 que evoluíram com pior prognóstico apresentavam níveis de ferritina com tendência



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

ascendente ou que se mantiveram elevados durante a doença, sendo esses níveis maiores do que naqueles com melhor prognóstico ^{6, 11, 20, 27, 32}. Assim sendo, é justificável solicitar dosagem de ferritina sérica em pacientes de COVID-19, buscando, através desse biomarcador, triar a gravidade do estado inflamatório ¹¹.

2.5. Fibrinogênio

O fibrinogênio é um complexo de glicoproteína, que é enzimaticamente convertido pela trombina em fibrina no momento da lesão do tecido – inflamação aguda –, resultando na coagulação do sangue (18). Nos estudos selecionados, os parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19 mostraram níveis significativamente elevados de fibrinogênio em pacientes em estado crítico, quando comparados com pacientes com doença leve ^{18, 33}.

Todavia, nos estágios finais, a trombólise diminui os níveis de fibrinogênio e aumenta os produtos de degradação da fibrina. Se a coagulação permanecer sem controle, pode levar à coagulação intravascular disseminada, o que diminui o número de plaquetas e fatores de coagulação, podendo resultar em hemorragia e, conseqüentemente, pior prognóstico ^{18, 34}.

2.6. Interleucina 6 (IL-6)

Níveis elevados de citocinas, no geral, são considerados causadores de danos aos tecidos, responsáveis pela insuficiência de múltiplos órgãos, uma vez que, dentre outras ações, ativam a cascata de coagulação ¹⁸. Sabe-se que a fisiopatologia do COVID-19 cursa com a elevação de marcadores inflamatórios – cascata inflamatória –, sendo a IL-6 uma das principais citocinas aumentadas. A IL-6 é uma citocina multifuncional que transmite a sinalização celular e regula as células do sistema imunológico ³⁵.

Conforme explicado no Tópico 1 – Fisiopatologia da COVID-19, os pacientes que progridem para formas graves de COVID-19 apresentam hiperativação do sistema imunológico com liberação descontrolada de citocinas inflamatórias. Estudos analisados relatam que a IL-6 foi encontrada em níveis mais altos na admissão de não sobreviventes, bem como houve um aumento acentuado especialmente no final da hospitalização, em comparação com os pacientes que sobreviveram à doença. Isso indica que um nível elevado de IL-6 está relacionado a um resultado fatal de infecção por SARS-CoV-2 ^{18, 27, 36}.

Ademais, estudos mencionaram que a IL-6 pode servir como um potencial alvo terapêutico para pacientes críticos com COVID-19. Sendo assim, o tocilizumabe pode melhorar a síndrome de liberação de citocinas e reduzir o risco de coagulação intravascular disseminada (CIVD) ^{18, 27}. Por fim, medir o nível de outras citocinas, além da IL-6, pode oferecer uma visão mais profunda da fisiopatologia da doença ou valor prognóstico, e também pode ser direcionado para intervenção terapêutica ³⁶.

2.7. Linfopenia e neutrofilia



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

Os linfócitos exercem um papel fundamental na manutenção da homeostase imunológica e da resposta inflamatória para proteger o corpo contra infecções virais, assim, quando diminuídos, indicam que a função imunológica está deficiente, favorecendo a exacerbação da COVID-19⁵. Já os neutrófilos exercem uma função central na resposta imune inata e, quando elevados, indicam um agravamento da infecção e podem sugerir, adicionalmente, infecção bacteriana, o que revela o agravamento da doença. Além disso, a maior quantidade de neutrófilos circulantes conduz uma infiltração exagerada dos mesmos no parênquima pulmonar³⁴.

Assim, tem-se a relação neutrófilo-linfócito (RNL), que se trata do número de neutrófilos dividido pelo número de linfócitos, possibilitando a avaliação de ambos os marcadores juntos. Logo, um RNL alto indica um desequilíbrio da resposta inflamatória, pois indica aumento de neutrófilos e apoptose de linfócitos¹⁴.

A RNL se mostrou um marcador conveniente para inflamação e infecção sistêmica, pois parece superar a capacidade preditiva da contagem absoluta de leucócitos, linfócitos ou neutrófilos e demonstrou ser um biomarcador útil para prever infecção bacteriana. Desse modo, estudos constataram níveis aumentados e sustentados de RNL em pacientes com COVID-19 não sobreviventes em comparação com os sobreviventes^{1, 14, 24, 27, 36}. Portanto, a RNL é benéfica para os médicos tomarem conhecimento da gravidade do paciente, auxiliando na determinação de risco e influenciando no monitoramento clínico rigoroso e no tratamento urgente¹⁴.

2.8. Procalcitonina (PCT)

A PCT é frequentemente usada como um biomarcador de infecção bacteriana sistêmica e seus níveis geralmente não mudam em infecções virais. Portanto, em uma infecção por SARS-CoV-2 não complicada, ela pode permanecer nos limites normais, porém, quando há um aumento contínuo nos níveis, suspeita-se de uma coinfeção bacteriana e, assim, possível progressão para complicações mais graves, por exemplo, a pneumonia, a síndrome da angústia respiratória aguda e, até mesmo, a sepse⁵.

Isto posto, a PCT pode auxiliar no diagnóstico precoce de uma coinfeção bacteriana, o que a torna um preditor de complicações dos casos de COVID-19. Estudos sobre esse biomarcador explicitaram que os seus níveis aumentaram significativamente ou permaneceram altos durante a internação de pacientes com piores desfechos^{5, 27, 30}. Sendo assim, a PCT tem uma boa precisão para o prognóstico de mortalidade³⁷.

2.9. Proteína C Reativa (PCR)

A PCR é uma proteína inflamatória inespecífica de fase aguda, cuja expressão é aumentada em casos de lesão, inflamação e infecção tecidual, uma vez que é induzida pela IL-6³⁴. Trata-se de um biomarcador amplamente disponível, fácil e barato de ser obtido. Os valores de PCR aumentam em 24



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

a 72 horas após a exposição a estímulos nocivos e diminuem exponencialmente de 18 a 20 horas após a resolução dos estímulos ⁸.

Dessa forma, a PCR é útil para diagnosticar a tempestade de citocinas e, portanto, distinguir os pacientes com provável melhor ou pior prognóstico, de acordo com níveis menores ou maiores deste biomarcador, respectivamente ²⁰. Vários estudos contemplados nesta revisão de literatura confirmam esta informação ^{8, 13, 27, 30, 31, 34, 36}. Em especial, um estudo realizado na cidade de Atlanta, na Geórgia, por Karakoyun et. al., no qual pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2, com um mínimo de dois valores de PCR em 7 dias desde a admissão foram monitorados até os seus respectivos desfechos, logo, confirmou-se que o valor mediano da PCR se correlaciona com a gravidade da COVID-19 e é um preditor de mortalidade ⁸.

Além disso, explicitou-se que a taxa de aumento do nível de PCR durante os primeiros 7 dias de internação pode ser usada como uma ferramenta para prever a progressão da doença e a necessidade de transferência precoce para a UTI. Por fim, este mesmo estudo mostrou também que os níveis de PCR, juntamente com os de outros marcadores inflamatórios, podem ser usados para monitorar a resposta à terapia ⁸.

2.10. Troponina cardíaca T e I

A troponina cardíaca T e I são biomarcadores que indicam lesão miocárdica, independentemente do mecanismo desta lesão ¹⁰. Uma possível explicação para a lesão cardíaca na COVID-19 é que ela ocorre devido à resposta intensa de citocinas, que posteriormente resulta em lesão inflamatória e ativa a cascata de coagulação resultando em dano miocárdico e vascular ³⁸.

É importante ressaltar que níveis séricos elevados das troponinas estão também associados a um maior risco de mortalidade em outras doenças, como pneumonia, sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo. Conseqüentemente, já era esperado uma correlação entre níveis altos desses biomarcadores com um maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 ¹⁰. Logo, estudos foram realizados para comprovar essa hipótese, por exemplo, o realizado por Li et. al., que abrangeu 23 estudos com 4.631 pacientes internados por COVID-19, e revelou que pacientes com troponina cardíaca C e/ou I elevadas tiveram 59,3% de desfechos de óbito, enquanto pacientes com níveis normais destes biomarcadores apresentaram 8,2% de desfechos de óbito ³⁹.

Por conseguinte, este e outros estudos analisados nesta revisão indicaram que pacientes com níveis elevados de troponina cardíaca C e I tiveram riscos significativamente maiores de doença grave, admissão na UTI e de óbito ^{10, 38, 39, 40}.

Vale ressaltar que o presente estudo apresenta limitações, pois trata-se de uma revisão narrativa de literatura. Assim, para a construção do texto foram usados artigos científicos com diversas abordagens metodológicas, dentre elas estudos de revisão, metanálises, estudos retrospectivos de caso-controle. Nesse sentido, não houve um padrão na amostra, tampouco um padrão geográfico, uma vez que foram usados artigos de diversos países do mundo. Todavia, o estudo concede ao leitor uma



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA
Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

visão mundial ampla da utilização de marcadores biológicos no prognóstico da COVID-19, o que não descarta a necessidade de mais pesquisas estatisticamente rigorosas que confirmem as associações citadas no decorrer do texto entre os biomarcadores e o desfecho da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores devem ser avaliados na admissão do enfermo com COVID-19 ao hospital, devendo-se perdurar o monitoramento dinâmico destes parâmetros durante a internação, já que são essenciais para orientar o atendimento clínico, estimar o prognóstico, guiar a tomada de decisões e alocar recursos, visando melhorar os resultados do paciente. Neste sentido, é notório o destaque do DD, da DHL, da IL-6, da RNL e da PCR como os melhores preditores de gravidade e de pior desfecho da COVID-19. Entretanto, todos estudos mencionados apresentam limitações pontuais. Portanto, há a necessidade de mais pesquisas a respeito destes biomarcadores na fisiopatologia da doença.

REFERÊNCIAS

1. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovalı BD et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol.* 2020 Nov;88:106950.
2. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020 Aug;15(8):e0238160.
3. Asghar MS, Haider Kazmi SJ, Khan NA, Akram M, Hassan M, Rasheed U et al. Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus.* 2020 Aug;12(8):e9575.
4. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020 Sep 7;148:e202.
5. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2020 Sep 15:bmjebm-2020-111536.
6. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Dec;144(12):1465-1474.
7. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10.
8. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM et al. Emory COVID-19 Quality & Clinical Research Collaborative. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2020 Nov;15(11):e0242400.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho, Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves, Fabiola Fernandes dos Santos Castro

9. Tuo H, Li W, Tang L, He B, Yao B, Mao P et al. Cardiac Biomarker Abnormalities Are Closely Related to Prognosis in Patients with COVID-19. *Int Heart J*. 2021;62(1):148-152.
10. Aoughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020 May;12(5):527.
11. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):763-773.
12. Varim C, Yaylaci S, Demirci T, Kaya T, Nalbant A, Dheir H et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 infection. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 31]; 66(Suppl 2):77-81.
13. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2021 Feb;91:107285.
14. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2573-2581.
15. Terpos E, Ntanasias-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847.
16. Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol*. 2020 Sep;146:32-40.
17. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1267-1292.
18. Eljilany I, Elzouki AN. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2020 Nov;16:455-462.
19. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020 Jul;11:1708.
20. Napoli C, Benincasa G, Criscuolo C, Faenza M, Liberato C, Rusciano M. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment. *Immunol Lett*. 2021 Mar;231:28-34.
21. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020 Jul;11:1648.
22. Li T, Guo Y, Zhuang X, Huang L, Zhang X, Wei F et al. Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. *Saudi J Gastroenterol*. 2020 Set-Out;26(5):272-278.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarillo da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho,
Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves,
Fabiola Fernandes dos Santos Castro

23. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun.* 2020 Ago;112:102473.
24. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul;21(1):169.
25. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar;368:m1091.
26. Martín-Rojas RM, Pérez-Rus G, Delgado-Pinos VE, Domingo-González A, Regalado-Artamendi I, Alba-Urdiales N et al. COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system. *Eur J Haematol.* 2020 Dez;105(6):741-750.
27. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W et al; Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):89-100.
28. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Nov-Dez;14(6):2245-2249.
29. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020 Ago;254:117788.
30. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci.* 2020 Maio;17(9):1281-1292.
31. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia.* 2020 Ago;34(8):2163-2172.
32. Wang J, Zhang H, Qiao R, Ge Q, Zhang S, Zhao Z et al. Thrombo-inflammatory features predicting mortality in patients with COVID-19: The FAD-85 score. *J Int Med Res.* 2020 Set;48(9):300060520955037.
33. Cheng S, Wu D, Li J, Zou Y, Wan Y, Shen L et al. Risk factors for the critical illness in SARS-CoV-2 infection: a multicenter retrospective cohort study. *Respir Res.* 2020 Out;21(1):277.
34. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021 Fev;100(2):309-320.
35. Guirao JJ, Cabrera CM, Jiménez N, Rincón L, Urra JM. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Mol Immunol.* 2020 Dez;128:64-68.
36. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Out;146(4):799-807.e9.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE
PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Danielle Braz Amarilio da Cunha, Camila Nakamura Perissé Pereira, Yngrid Carneiro de Aguiar, Sarah Godoi de Carvalho,
Juliana Barrozo Fernandes Borges, Julia Pinheiro São Pedro, Pedro Henrique Bersan Menezes, Beatriz Moraes Gonçalves,
Fabiola Fernandes dos Santos Castro

37. Zare ME, Wang Y, Nasir Kansestani A, Almasi A, Zhang J. Procalcitonin Has Good Accuracy for Prognosis of Critical Condition and Mortality in COVID-19: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020 Dez;19(6):557-569.
38. Li C, Jiang J, Wang F, Zhou N, Veronese G, Moslehi JJ et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Out;147:74-87.
39. Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2020 Jul;24(1):468.
40. Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, Morengi E, Leone FP, Maura F et al. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers.* 2020 Dez;25(8):634-640.