

Exames laboratoriais de admissão como preditores de desfecho clínico em pacientes com COVID-19

Laboratory tests at admission as predictors of clinical outcome in patients with COVID-19

Djhulien Piovesan Kozak¹, Esther Refondini¹, Felipe Bernardo Costa Ramos¹, Maria Regina Tizzot¹, Liya Regina Mikami¹

RESUMO

Introdução: A bioquímica clínica tem desempenhado papel fundamental na identificação e compreensão das variações em possíveis marcadores laboratoriais em pacientes com COVID-19 grave.

Objetivo: Analisar os resultados de exames laboratoriais de admissão de internados com COVID-19 e correlacioná-los com o seu prognóstico de alta ou óbito.

Método: Estudo transversal descritivo-analítico exploratório com análise de prontuários. Foram coletados dados clínicos e bioquímicos de 78 pacientes internados com sorologia positiva para COVID-19, que tiveram resultados de exames laboratoriais de admissão.

Resultado: Ao ingresso, 52,56% dos pacientes exibiam desvios dos valores de hemoglobina em relação aos padrões de referência, sendo que o valor médio de eritrócitos foi de $3,92 \times 10^6/\mu\text{L}$, e hemoglobina de 11,70 g/dL; 62,82% tinham leucócitos fora dos limites normais; 53,85% plaquetas em níveis alterados; 52,56% níveis aumentados de PCR e 44,87%, de sódio; 20,51% tinham flutuações de potássio; e mais de 75% variações nos níveis séricos de lactato. Observou-se correlação estatisticamente significativa entre os desfechos fatais e os que apresentaram níveis séricos de PCR elevados ($p = 0,024$), bem como aumento na contagem absoluta de neutrófilos segmentados ($p = 0,046$). Aqueles com lactato aumentado também demonstraram correlação significativa com os desfechos letais ($p = 0,003$). Em contrapartida, linfocitose mostrou associação estatisticamente significativa e correlação com desfechos favoráveis, caracterizados pela alta hospitalar ($p = 0,012$).

Conclusão: A dosagem sérica de lactato elevada é um dos possíveis indicadores de pior prognóstico com desfechos desfavoráveis, sugerindo sua importância na avaliação bioquímica como preditor inicial de gravidade da doença. Por outro lado, a linfocitose mostrou-se correlacionada com melhor prognóstico indicando que sistema imune mais responsivo leva à maior probabilidade de recuperação da doença.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2. Testes laboratoriais. Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Clinical biochemistry has played a fundamental role in identifying and understanding variations in possible laboratory markers in patients with severe COVID-19.

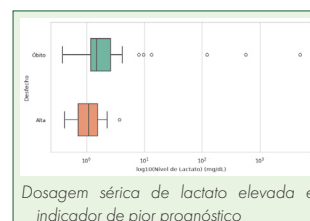
Objective: To analyze the results of laboratory tests on admission of patients with COVID-19 and correlate them with their prognosis for discharge or death.

Method: Cross-sectional descriptive-analytical exploratory study with analysis of medical records. Clinical and biochemical data were collected from 78 patients hospitalized with positive serology for COVID-19, who had results of laboratory tests on admission.

Result: Upon admission, 52.56% showed deviations in hemoglobin values in relation to the reference standards, with the mean erythrocyte value being $3.92 \times 10^6/\mu\text{L}$, and hemoglobin 11.70 g/dL; 62.82% had leukocytes outside the normal limits; 53.85% had platelets at altered levels; 52.56% had increased CRP levels and also 44.87% had sodium levels; 20.51% had potassium fluctuations; and more than 75% had variations in serum lactate levels. Statistically significant correlation was observed between fatal outcomes and those with elevated serum CRP levels ($p = 0.024$), as well as an increase in the absolute count of segmented neutrophils ($p = 0.046$). Those with increased lactate also demonstrated a significant correlation with lethal outcomes ($p = 0.003$). In contrast, lymphocytosis showed a statistically significant association and correlation with favorable outcomes, characterized by hospital discharge ($p = 0.012$).

Conclusion: Elevated serum lactate levels are one of the possible indicators of a worse prognosis with unfavorable outcomes, suggesting its importance in the biochemical evaluation as an initial predictor of disease severity. On the other hand, lymphocytosis was shown to be correlated with a better prognosis, indicating that a more responsive immune system leads to a greater probability of recovery from the disease.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. Laboratory tests. Biomarkers.



Mensagem Central

Devido à complexidade da doença e suas repercussões, há necessidade de realizar o monitoramento dos infectados, especialmente com estado geral mais debilitado. Nesse contexto, a avaliação por marcadores bioquímicos torna-se ferramenta consolidada, visto que são exames rápidos, disponíveis e com bom custo-benefício. Aqui são apontados os exames principais nesse contexto.

Perspectiva

A dosagem sérica de lactato elevada parece ser um dos melhores indicadores de pior prognóstico com desfechos desfavoráveis, sugerindo sua importância na avaliação bioquímica como preditor inicial de gravidade da doença. Por outro lado, a linfocitose mostrou-se correlacionada com melhor prognóstico indicando que sistema imune mais responsivo leva à maior probabilidade de recuperação da doença.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Instituto Presbiteriano Mackenzie – MACKPESQUIA, São Paulo, SP, Brasil | Recebido em: 29/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: liyamikami@gmail.com | Editor Associada: Nelson Adami Andreollo

Como citar:

Kozak DP, Refondini E, Ramos FBC, Tizzot MR, Mikami LR. Laboratory tests at admission as predictors of clinical outcome in patients with COVID-19. BioSCIENCE. 2024;82:e072

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é síndrome respiratória aguda grave provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China.^{1,2} A transmissão ocorre predominantemente pelas vias aéreas através de gotículas respiratórias expelidas de indivíduos infectados. As técnicas diagnósticas recomendadas para detecção do vírus em pacientes infectados são as de amplificação de ácido nucleico, principalmente a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR), que possibilita a identificação da presença do RNA viral no epitélio nasal, faringe ou soro do paciente.³ A apresentação clínica da doença pode variar de assintomática, leve, moderada ou grave, afetando múltiplos sistemas do organismo, como os sistemas respiratório, cardiovascular, geniturinário, digestivo e neurológico.²

Devido à complexidade da doença e suas repercussões, há necessidade de realizar o monitoramento dos infectados, especialmente com estado geral mais debilitado. Nesse contexto, a avaliação dos marcadores bioquímicos tornou-se ferramenta consolidada, visto que são exames rápidos, disponíveis e com bom custo-benefício.³ Assim, a abordagem diagnóstica dos pacientes hospitalizados deve incluir hemograma completo, painel metabólico e avaliação quantitativa da proteína C-reativa (PCR). Os achados laboratoriais nos hospitalizados com COVID-19 podem incluir linfopenia e níveis elevados de D-dímero, lactato desidrogenase, PCR e ferritina. Além disso, alterações como aumento na contagem de células brancas com linfopenia, tempo prolongado de protrombina e níveis elevados de enzimas hepáticas, lactato desidrogenase, interleucina-6, PCR e pro-calcitonina estão associados a piores prognósticos.⁴

Com o objetivo de aumentar a compreensão sobre relação entre as alterações bioquímicas e a gravidade da COVID-19, este estudo buscou identificar potenciais fatores preditores de pior prognóstico que possam auxiliar os profissionais de saúde no manejo clínico desses casos.

MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional, sob o parecer no 5.021.398 (CAAE 46951921.4.0000.0103), em cumprimento à normatização do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Ela é transversal descritivo-analítica exploratória baseado na análise de prontuários médicos. Foram coletados dados clínicos e bioquímicos de 78 pacientes maiores de 18 anos internados com diagnóstico de COVID-19 confirmado por meio RT-PCR e que possuíam exames laboratoriais de admissão, entre os períodos de fevereiro a novembro de 2022.

As variáveis bioquímicas foram: valores de hemácias, hemoglobina, VCM, HCM, leucócitos, bastonetes, bastonetes ABS, segmentados, segmentados ABS, linfócitos, linfócitos ABS, plaquetas, proteína C reativa (PCR), níveis de ureia, sódio, potássio, creatinina e lactato realizados no dia do internamento. Além disso, foram verificados a evolução, desfecho, alta hospitalar ou óbito.

Foram incluídos pacientes, com idade maior ou igual a 18 anos, com resultado de RT-PCR positivo para a presença de SARS-CoV-2 e, excluídos, os menores de 18 anos e que tivessem resultado de PCR negativo.

Análise estatística

Os dados coletados foram processados e analisados utilizando o Microsoft Excel®. Inicialmente, os resultados foram inseridos em planilhas eletrônicas e organizados de acordo com as variáveis relevantes para a pesquisa. A análise estatística foi realizada por meio do cruzamento dos dados utilizando tabelas dinâmicas, permitindo uma análise exploratória das relações entre as variáveis. Para avaliar a significância das correlações encontradas, foi empregado o teste qui-quadrado. Os p-valores gerados foram utilizados para determinar a significância estatística entre as variáveis comparadas, considerando-se uma relação estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

RESULTADO

Foram analisados 78 prontuários de pacientes entre fevereiro e novembro de 2022. A idade média foi de 67 anos, variando entre 18-96 anos. A distribuição do sexo foi equitativa. Entre eles, 41 (52,6%), evoluíram ao óbito, sendo que, deste grupo, 56% eram mulheres. Por outro lado, 37, correspondendo a 47,4% do total, receberam alta, dos quais 54% eram homens.

Em relação às comorbidades identificadas 29 (37%) apresentavam diagnóstico de diabetes melito, 52 (67%) de hipertensão arterial, 23 (29%) de doenças renais, 23 (29%) de dislipidemia, 22 (28%) de doenças respiratórias, 20 (26%) de doenças cardíacas e 10 (13%) tinham histórico de câncer. Os resultados do hemograma realizado na admissão mostraram que a série vermelha tinha valores médios de eritrócitos de $3,92 \times 10^6/\mu\text{L}$, com hemoglobina em 11,70 g/dL. Os índices hematimétricos revelaram volume corpuscular médio (VCM) de 86,88 fL e hemoglobina corpuscular média (HCM) de 30,13 pg. Na série branca, a contagem leucocitária média foi de $9.534,16$ células/ μL . A análise diferencial demonstrou valores absolutos médios de $713,87$ células/ μL para bastonetes e $7.425,94$ células/ μL para neutrófilos segmentados. A população linfocitária apresentou média de $1.117,81$ células/ μL . A contagem plaquetária média foi estabelecida em $154.626,63$ plaquetas/ μL . O índice de anisocitose eritrocitária (RDW) apresentou valor médio de 33,66%.

Quanto aos parâmetros bioquímicos, a proteína C reativa (PCR) exibiu concentração média de 13,09 mg/L. Os níveis séricos médios de ureia e creatinina foram 92,53 mg/dL e 2,71 mg/dL, respectivamente. Os eletrólitos apresentaram as seguintes concentrações médias: potássio 5,94 mEq/L e sódio 135,61 mEq/L. Lactacidemia média foi determinada em 1,87 mmol/L (Tabela 1).

Com base na análise estatística realizada, foram identificadas diferenças significativas entre os pacientes que receberam alta e aqueles que evoluíram ao óbito em relação a diversos parâmetros laboratoriais.

TABELA 1 — Resultados dos exames laboratoriais

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo
Hemácias	3,92	4,02	0,92	1,85	6,82
Hemoglobina	11,7	11,85	2,45	6	16,1
VCM	86,88	87,65	11,05	31,5	101,8
HCM	30,13	30,25	2,79	19,7	36
Leucócitos	9534,16	8650	7089,51	3,9	35700
Bastonetes	713,87	476	729,34	0	3036
Segmentados	7425,94	6525	5343,47	0	28203
Linfócitos	1117,81	904	1040,4	0	5310
Plaquetas	154626,6	154500	125182,12	18	430000
RDW	33,66	15,2	158,81	12,6	1409
Proteína C reativa	13,09	11,15	10,83	0,3	44,71
Ureia	92,53	79,9	59,16	1,56	300,4
Potássio	5,94	4,23	14,13	3,14	129
Creatinina	2,71	1,69	3,01	0,4	19,86
Sódio	135,61	135,5	12,59	59,9	195
Lactato	1,87	1,39	2,03	0,1	13,3

O lactato sérico demonstrou a diferença mais pronunciada e estatisticamente significativa ($p = 0,0034$). Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram níveis médios de lactato de 2,43 mmol/L, o que representa valor 94,4% maior em comparação com os que receberam alta (1,25 mmol/L) mantiveram níveis médios de lactato dentro da faixa de referência (0,5 - 2,0 mmol/L); os que faleceram exibiram valores médios elevados, excedendo o limite superior do valor de referência.

A contagem de linfócitos absolutos também apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,012$). Os valores médios fornecidos para alta hospitalar e óbito foram de 1127,73 células/ μL e 1.108,83 células/ μL , respectivamente e estão dentro da faixa de referência típica para linfócitos (1000 - 4000 células/ μL). Embora haja diferença na distribuição dos valores de linfócitos entre os grupos, as médias são relativamente similares e estão dentro dos limites normais (Figura 1).

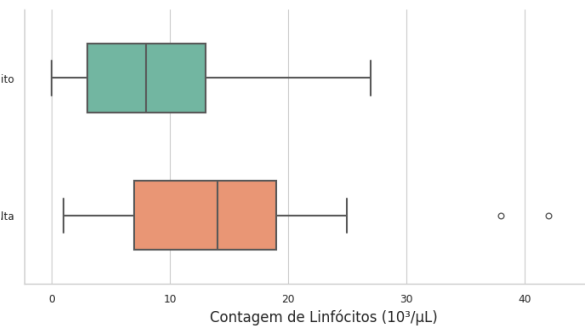


FIGURA 1— Contagem de linfócitos por desfecho clínico

Os níveis de PCR mostraram-se significativamente mais elevados nos que evoluíram a óbito ($p = 0,024$). A média dos valores no grupo de óbito foi de 15,43 mg/L,

47,1% maior que a média de 10,49 mg/L observada no grupo de alta.

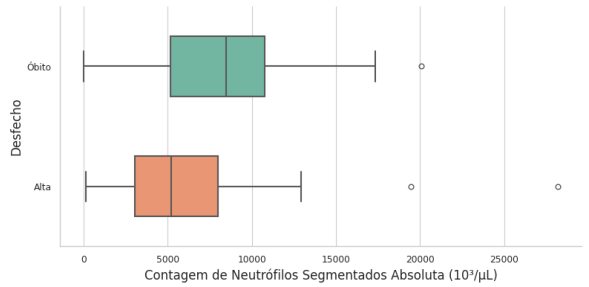


FIGURA 2 — Nível de proteína C reativa (PCR) por desfecho clínico

A contagem absoluta de neutrófilos segmentados também apresentou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,046$). Os pacientes que morreram apresentavam média de 8.366,05 células/ μL , 28,8% maior que 6.495,00 células/ μL observada nos pacientes que receberam alta. Estes apresentavam média próxima ao limite superior da faixa de referência (1500 - 7000 células/ μL), enquanto o grupo que evoluiu a óbito teve contagem média excedendo esse limite.

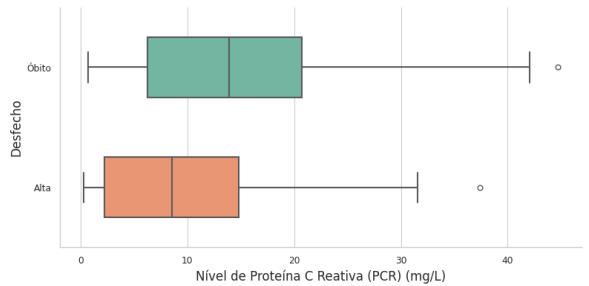


FIGURA 3 — Contagem de neutrófilos segmentados absoluta por desfecho clínico

As outras variáveis laboratoriais foram analisadas entre pacientes que receberam alta e os que evoluíram a óbito e embora algumas dessas variáveis pudessem ter apresentado diferenças numéricas nas médias ou medianas entre os 2 grupos, essas diferenças não atingiram o limiar de significância estatística estabelecido ($p < 0,05$, Tabela 2).

O lactato foi parâmetro importante para o fator de pior prognóstico. Considerando o valor de referência de 2,0 mmol/L, observou-se que 36% dos 41 pacientes apresentaram níveis acima desse limite, enquanto apenas 7% mantiveram níveis normais.⁵

Por outro lado, observou-se que 81% dos pacientes que apresentaram desfechos favoráveis demonstraram quadros de linfocitose, caracterizada por aumento na contagem de linfócitos com valor de referência (VR) superior a 4.800 células/mcL. Esse achado destaca-se como o parâmetro mais relevante associado ao prognóstico positivo.

TABELA 2 — Estatísticas descritivas e p-valor dos resultados de exames laboratoriais

Variável	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Hemácias						0,869
Alta	3,9	3,94	0,94	1,85	6,25	
Óbito	3,94	4,08	0,91	2,06	6,82	
Hemoglobina						0,916
Alta	11,72	11,9	2,64	6	16,1	
Óbito	11,69	11,8	2,29	6	15,2	
VCM						
Alta	88,69	87,9	6,43	74,9	99,7	0,426
Óbito	85,26	86,9	13,86	31,5	101,8	
HCM						0,841
Alta	30,16	30,3	2,46	25,2	35,1	
Óbito	30,11	30,1	3,08	19,7	36	
RDW						0,753
Alta	54,03	15,05	232,29	12,6	1409	
Óbito	15,79	15,3	2,39	12,7	23,3	
Leucócitos						0,053
Alta	8530,74	7200	7577,6	3,9	35700	
Óbito	10439,68	10700	6580,49	6,8	22800	
Bastonetes						0,269
Alta	609,03	388	677,62	42	2958	
Óbito	808,49	570	769,01	0	3036	
Segmentados abs						0,047
Alta	6495	5184	5482,17	104	28203	
Óbito	8266,05	8468	5137,13	0	20064	
Linfócitos						0,012
Alta	1127,73	840	1034,81	0	5310	
Óbito	1108,85	948	1058,19	0	4671	
Plaquetas						0,447
Alta	1653806	185000	111812,65	18	424000	
Óbito	144921	141000	136786,2	19	430000	
Proteína C Reativa						0,024
Alta	10,49	8,53	9,97	0,3	37,37	
Óbito	15,43	13,9	11,16	0,72	44,71	
Ureia						0,741
Alta	96,05	80,9	62,46	11,4	300,4	
Óbito	89,28	79,4	56,55	1,56	252,9	
Creatinina						0,250
Alta	3,47	1,53	3,88	0,44	19,86	
Óbito	2,04	1,69	1,7	0,4	8,68	
Sódio						0,422
Alta	133,24	136	13,15	59,9	145	
Óbito	137,76	135	11,82	112	195	
Potássio						0,928
Alta	4,35	4,34	0,78	3,16	6,33	
Óbito	7,38	4,14	19,48	3,14	129	
Lactato						0,003
Alta	1,25	1,1	0,69	0,42	3,71	
Óbito	2,43	1,5	2,61	0,1	13,3	

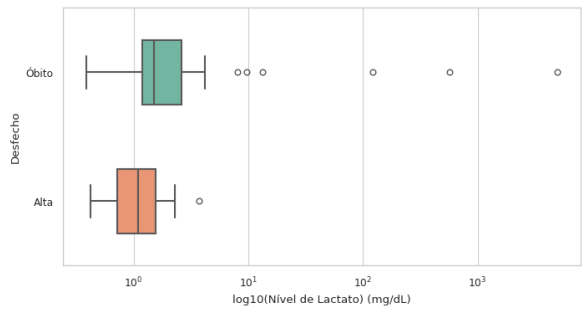


FIGURA 4 — Nível de lactato por desfecho clínico

DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados os dados de pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19 por meio do teste RT-PCR para detecção do vírus Sars-Cov-2. A partir dos exames laboratoriais, foram investigados fatores preditores de gravidade e os desfechos clínicos, alta hospitalar ou óbito.

Dentre os 78 prontuários analisados, a média de idade foi de 67 anos, com distribuição equilibrada entre os gêneros. Dos 41 pacientes que evoluíram para óbito (52,6%), 56% eram mulheres. Entre os 37 pacientes que receberam alta (47,4%), 54% eram homens. Yang et al.⁶ estudaram 52 pacientes gravemente enfermos com pneumonia por SARS-CoV-2 com o objetivo de avaliar a evolução clínica da doença e mostraram média de idade inferior 59,7 ± 13,3, sendo 67% homens, o que sugere desfecho clínico mais grave neste gênero.

Entre as comorbidades destacadas, diabetes melito demonstrou ser fator significativo associado ao aumento da mortalidade, uma vez que 34,14% dos pacientes que faleceram apresentavam-no.

Nas formas graves de COVID-19, a resposta hiper inflamatória, impulsionada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, eleva os níveis de biomarcadores inflamatórios, como PCR. No presente estudo, seus níveis elevados foram associados aos desfechos fatais, corroborando os resultados de Barbosa et al.⁴ e Xavier et al.⁷ que também identificaram aumento significativo desses níveis em pacientes com quadros graves, sugerindo sua correlação com a gravidade da doença. Dos 52 pacientes em estado crítico participantes do estudo de Yang et al.⁶ os 32 que não sobreviveram apresentaram níveis de lactato mais elevado. De maneira semelhante, observou-se nesta amostra que, entre os 41 que evoluíram para óbito, 36% tinham níveis de lactato acima do valor de referência. Esta análise sugere que a linfocitose pode estar relacionada ao prognóstico mais favorável, uma vez que 81% dos pacientes com desfechos positivos (alta hospitalar) apresentaram esse quadro. Contrastando com estes resultados, Yang et al.⁶ relataram a ocorrência de linfocitopenia em 85% dos casos, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados. Da mesma forma, Xavier et al.⁷ identificaram linfopenia em 35-75% dos casos, sendo que a linfocitose não foi relacionada nesses estudos.

Barbosa et al.⁴ em pacientes internados encontraram forte associação entre baixos níveis de hemoglobina e hematócrito e os casos graves de COVID-19, mostrando a necessidade de terapia intensiva. No entanto, nesta análise, essas variáveis não apresentaram significância estatística nos 2 desfechos (p = 0,8 e p = 0,9, respectivamente).

Aqui observou-se diferença estatisticamente significativa na contagem absoluta de neutrófilos segmentados (p = 0,046) entre os que evoluíram para alta e ao óbito. Os que faleceram apresentavam média de 8.366,05 células/ μ L, 28,8% maior que a média de 6.495,00 células/ μ L dos que receberam alta, sugerindo que os níveis elevados de neutrófilos podem estar associados a pior prognóstico. De maneira semelhante, o

estudo de Xavier et al.⁷ apontou que a neutrofilia também está relacionada ao prognóstico mais desfavorável.

Considerando a conformidade do presente estudo com os achados divulgados pela literatura, reforça-se a importância do estabelecimento de marcadores bioquímicos e exames laboratoriais como ferramentas úteis de avaliação do prognóstico do enfermo com SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

A dosagem sérica de lactato elevada parece ser um dos melhores indicadores de pior prognóstico com desfechos desfavoráveis, sugerindo sua importância na avaliação bioquímica como preditor inicial de gravidade da doença. Por outro lado, a linfocitose mostrou-se correlacionada com melhor prognóstico indicando que sistema imune mais responsivo leva à maior probabilidade de recuperação da doença.

Contribuição dos autores

Conceituação: Djulien Piovesan Kozak,

Análise dos dados: Esther Refondini, Felipe Bernardo Costa Ramos

Metodologia: Maria Regina Tizzot

Liya Regina Mikami: redação, e revisão do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Alves B. Novo Coronavírus (Covid-19): informações básicas. Biblioteca Virtual em Saúde MS. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/novo-coronavirus-covid-19-informacoes-basicas/>
2. de Avelar FG, Emmerick ICM, Muzy J, Campos MR. Complications of Covid-19: developments for the Unified Health System. Rev Saúde Coletiva. 2021;31(1):e310133. <https://doi.org/10.1590/S0103-73312021310133>
3. Alves PLV. Avaliação de marcadores laboratoriais em pacientes diagnosticados com COVID-19 [monografia]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências; 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/56403>
4. Barbosa DA, Zanão PL, Higino GS, Grandi JL, Belasco AGS, da Fonseca CD. Alterações bioquímicas de pacientes com COVID-19. Acta Paul Enferm. 2023;36:eAPE01112. <http://doi.org/10.37689/acta-ape/2023AO011122>
5. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020;101(7):409–18.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
7. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. J Bras Patol Med Lab. 2020;56:1-9. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>