


Alterações bioquímicas de pacientes com COVID-19

Biochemical changes in patients with COVID-19

Alteraciones bioquímicas de pacientes con COVID-19

Dulce Aparecida Barbosa¹  <https://orcid.org/0000-0002-9912-4446>Paloma Lemos Zanão¹  <https://orcid.org/0000-0002-2197-1178>Giane Silva Higino¹  <https://orcid.org/0000-0003-4161-8838>João Luiz Grandi¹  <https://orcid.org/0000-0002-6522-7754>Angélica Gonçalves Silva Belasco¹  <https://orcid.org/0000-0002-0307-6225>Cassiane Dezoti da Fonseca¹  <https://orcid.org/0000-0002-2118-8562>

Como citar:

Barbosa DA, Zanão PL, Higino GS, Grandi JL, Belasco AG, Fonseca CD. Alterações bioquímicas de pacientes com COVID-19. Acta Paul Enferm. 2023;36:eAPE01112.

DOI

<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2023A001112>



Descritores

COVID-19; Infecções por coronavírus; Prognóstico; Bioquímica; Evolução clínica; Gravidade do paciente

Keywords

COVID-19; Coronavirus infections; Prognosis; Biochemistry; Clinical evolution; Patient acuity

Descriptores

COVID-19; Infecciones por coronavirus; Pronóstico; Bioquímica; Evolución clínica; Gravedad del paciente

Submetido

14 de Junho de 2022

Aceito

28 de Novembro de 2022

Autor correspondente

Paloma Lemos Zanão
E-mail: enfpaloma@gmail.com

Editor Associado (Avaliação pelos pares):

Alexandre Pazetto Balsanelli
(<https://orcid.org/0000-0003-3757-1061>)
Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: identificar as alterações bioquímicas dos pacientes com apresentação moderada e grave da doença Covid-19 e as preditivas de gravidade nos que evoluíram do estagio moderado para o grave.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo com 709 pacientes internados com diagnóstico confirmado de COVID-19 e apresentação moderada e grave da doença. Foi realizado em um hospital universitário de média e alta complexidade do estado de São Paulo, no período de abril de 2020 a dezembro de 2021. Os dados coletados dos prontuários foram exames laboratoriais e evolução clínica dos pacientes. Na análise descritiva, foi utilizado frequência absoluta, percentual, média e desvio padrão. Os Testes do Qui-Quadrado de Pearson, Exato de Fisher, Mann-Whitney ou t de Student foram utilizados para comparar as diferenças entre os grupos dos moderados e graves. O nível de significância adotado foi de 0,05.

Resultados: A média de idade foi significativamente maior nos pacientes graves em relação aos moderados ($p < 0,001$). Os valores da hemoglobina e plaquetas foram estatisticamente menores na internação no grupo dos pacientes graves, proteína C-reativa e D-Dímero, maiores ($p < 0,001$). O número de óbitos foi significativamente maior nos pacientes que foram internados em estado grave ($p < 0,001$) e verificamos também que a hemoglobina e plaquetas estavam abaixo dos valores de referência na internação deste grupo. Dos 533 pacientes que internaram em estado moderado, 38 evoluíram para quadro grave.

Conclusão: Os resultados mostram a importância da avaliação clínica das variáveis bioquímicas no momento da internação como preditivas de gravidade. Os achados reportados nesta investigação corroboram com dados da literatura e podem elucidar intervenções precoces para melhor manejo dos pacientes desde o momento da internação.

Abstract

Objective: To identify the biochemical alterations of patients with moderate and severe COVID-19 and the predictors of severity in those who progressed from the moderate to the severe stage.

Methods: This is a prospective cohort study with 709 patients hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19 and moderate and severe illness. It was carried out in a university hospital of medium and high complexity, in the state of São Paulo, from April 2020 to December 2021. Data collected from medical records were laboratory tests and clinical progression of patients. In the descriptive analysis, absolute frequency, percentage, mean and standard deviation were used. Pearson's chi-square, Fisher's exact, Mann-Whitney or Student's t tests were used to compare the differences between the moderate and severe groups. The significance level adopted was 0.05.

Results: The mean age was significantly higher in severe patients than in moderate ones ($p < 0.001$). Hemoglobin and platelet values were statistically lower upon admission in the group of critically ill patients,

¹Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Conflitos de interesse: nada a declarar.

C-reactive protein and D-dimer higher ($p < 0.001$). The number of deaths was significantly higher in patients who were hospitalized in a serious condition ($p < 0.001$) and we also found that hemoglobin and platelets were below the reference values at hospitalization in this group. Of the 533 patients who were hospitalized in a moderate condition, 38 progressed to a severe condition.

Conclusion: The results show the importance of clinical assessment of biochemical variables at the time of admission as predictors of severity. The findings reported in this investigation corroborate data from the literature and can elucidate early interventions for better management of patients from the moment of hospitalization.

Resumen

Objetivo: Identificar las alteraciones bioquímicas de los pacientes con cuadro moderado y grave de la enfermedad de COVID-19 y las predictivas de gravedad en los que evolucionaron de nivel moderado a grave.

Métodos: Estudio de cohorte prospectivo con 709 pacientes internados con diagnóstico confirmado de COVID-19 y cuadro moderado y grave de la enfermedad. Fue realizado en un hospital universitario de complejidad mediana y alta en el estado de São Paulo, durante el período de abril de 2020 a diciembre de 2021. Los datos obtenidos a partir de las historias clínicas fueron pruebas de laboratorio y evolución clínica de los pacientes. En el análisis descriptivo se utilizó frecuencia absoluta, porcentaje, promedio y desviación típica. Para comparar las diferencias entre los grupos de los moderados y graves se utilizaron las pruebas χ^2 de Pearson, exacta de Fisher, Mann-Whitney o t de Student. El nivel de significación adoptado fue de 0,05.

Resultados: El promedio de edad fue considerablemente más alto en los pacientes graves en relación con los moderados ($p < 0,001$). Los valores de la hemoglobina y de las plaquetas fueron estadísticamente inferiores en la internación en el grupo de los pacientes graves, proteína C reactiva y dímero D, superiores ($p < 0,001$). El número de defunciones fue considerablemente más alto en los pacientes que ingresaron en estado grave ($p < 0,001$) y verificamos también que la hemoglobina y las plaquetas estaban por debajo de los valores de referencia en la internación de este grupo. De los 533 pacientes que ingresaron en estado moderado, 38 evolucionaron hacia cuadros graves.

Conclusión: Los resultados muestran la importancia de la evaluación clínica de las variables bioquímicas en el momento de la internación como predictivas de gravedad. Los resultados informados en esta investigación confirman los datos de la literatura y pueden esclarecer intervenciones tempranas para un mejor manejo de los pacientes desde el momento de la internación.

Introdução

Pesquisas em vários países foram desenvolvidas com o intuito de buscar respostas da história natural da COVID-19, para o rápido enfrentamento e o monitoramento dos casos da infecção pelo SARS-CoV2, que assolaram diferentes povos e culturas em todo o mundo.⁽¹⁾

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi notificado em 26 de fevereiro de 2020, com o primeiro óbito registrado em março do mesmo ano. Desde então, os números da doença, de acordo com dados oficiais somam 659.227 óbitos e 29.857.641 casos confirmados até o dia 29 de março de 2022, com índice de letalidade de 2,2%, conforme divulgado pela Universidade Johns Hopkins.⁽²⁾

O Plano de Contingência Nacional, divulgado pelo Ministério da Saúde, têm fornecido orientações para o controle da pandemia, baseando-se nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), que considera as evidências científicas geradas nas publicações dos países, além da própria experiência acumulada com as emergências anteriores em saúde pública.⁽³⁾

Vários estudos descreveram dados sociodemográficos, características clínicas e biológicas dos pa-

cientes com COVID-19 e achados radiológicos ou patológicos associado à COVID-19.⁽⁴⁾

Pessoas infectadas com o novo coronavírus humano (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave [(SARS-CoV2)], podem apresentar sinais e sintomas em grau de intensidade diferentes. A doença pode apresentar três fases distintas entre si: a fase leve, caracterizada por infecção inicial; a fase moderada em que ocorre o envolvimento pulmonar; e a forma grave da doença, que é quando ocorre a hiperinflamação sistêmica.⁽⁵⁾

A avaliação do manejo clínico da COVID-19 é orientada pela gravidade da doença. Se os achados na avaliação inicial sugerirem a forma moderada ou grave da doença, é necessária a hospitalização. Exames em pacientes hospitalizados devem incluir hemograma completo, um painel metabólico abrangente, exame de proteína C-reativa (PCR) e tomografia computadorizada dos pulmões (TC). Contudo, vale ressaltar que de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a TC não deve ser usada na triagem de COVID-19 em pacientes assintomáticos, devendo ser considerada apenas em pacientes sintomáticos e hospitalizados ou em situações clínicas bem específicas.⁽⁶⁾

Frente à tão abrupta pandemia, os fatores prognósticos da doença ainda estão sendo investigados. Apesar da maioria dos estudos divulgados terem sido conduzidos com amostras isoladas e com número pequeno, inicialmente, já estão sendo traçadas perspectivas e passos para consensos sobre os fatores de risco para os desfechos fatais.⁽⁷⁾

Estudos recentes mostraram que, além de dispnéia, hipoxemia e dificuldade respiratória aguda, linfopenia e a tempestade de citocinas também são importantes características clínicas em pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2.⁽⁸⁾

Um estudo publicado em 2021 analisou a relação entre a tempestade de citocinas e a evolução da doença. A rápida replicação viral nos primeiros estágios da infecção resulta em resposta pró-inflamatória exacerbada, com aumento da liberação de citocinas, gerando um quadro grave de hiperinflamação secundária à infecção por COVID-19, frequentemente associado a um pior prognóstico. A resposta exacerbada com hiper-citocinemia pró-inflamatória, na chamada tempestade de citocinas, pode evoluir com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SRDA) e falência múltipla dos órgãos.⁽⁹⁾

Achados laboratoriais em pacientes hospitalizados podem incluir linfopenia e níveis elevados de D-Dímero, lactato desidrogenase, PCR e ferritina. Constatações associadas a resultados ruins em algumas séries incluem aumento na contagem de células brancas com linfopenia, tempo prolongado de protrombina e níveis elevados de enzimas hepáticas, lactato desidrogenase, D-Dímero, interleucina-6, PCR e procalcitonina.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Diante do exposto sobre a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-19, no cenário de pandemia, ficamos motivados a investigar, por meio de uma coorte prospectiva, as alterações bioquímicas que contribuíram para a evolução da apresentação de início moderada para a forma grave da doença e com os desfechos de sobrevida ou óbito. Os resultados do estudo visam contribuir para conhecer os fatores da evolução de doença, seu prognóstico, possibilitando melhor manejo clínico e cuidados para o controle dos graves da doença.

O objetivo deste estudo foi identificar as alterações bioquímicas nos pacientes com apresentação

moderada e grave da doença e as preditivas de gravidade nos que evoluíram do estado moderado para grave.

Métodos

Estudo prospectivo de coorte, realizado no período de abril de 2020 e dezembro de 2021, em um hospital universitário de média e alta complexidade do estado de São Paulo, referência em ensino e pesquisa. Foi adequado para o tratamento de pacientes com diagnósticos positivos para COVID-19 durante a pandemia e atendeu em torno de 1.500 pacientes com diagnóstico positivo para a doença.

A população foi composta por todos os pacientes que foram internados no período do estudo com diagnóstico confirmado por Testes de reação de Transcriptase Reversa seguida de Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR) positivo para COVID-19, com apresentação moderada e grave da doença. Desta forma, a amostra foi composta por 709 pacientes.

Os dados dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva ou nas unidades de clínicas médicas foram coletados prospectivamente por dois pesquisadores previamente treinados o que permitiu, em todas as fases da coleta dos dados a dupla checagem.

As variáveis bioquímicas analisadas foram: hemoglobina, leucócitos, plaquetas, creatinina, D-Dímero e Proteína C - reativa no primeiro e sétimo dia de internação. Este limite de intervalo de tempo foi adotado pelo fato da população estudada ter o registro das variáveis neste período. Para este estudo, foi definido como critério para a transição do estado moderado para o grave a necessidade de intubação endotraqueal durante a internação e 100% dos pacientes classificados como graves foram os que necessitaram de ventilação mecânica logo após a internação.

Foram incluídos pacientes, com idade ≥ 18 anos, com PCR positivo para COVID-19 e apresentação moderada ou grave da doença. Foram excluídos da amostra pacientes menores de 18 anos de idade, os que tiveram o PCR negativo para a doença

e prontuários com preenchimento de dados insuficientes para as variáveis de importância do estudo. Aproximadamente 5% de um total de 747 prontuários não foram incluídos na coleta de dados.

Apresentação moderada da doença: síndrome gripal que apresente dispnéia ou sinais e sintomas de gravidade que necessitem de algum suporte ventilatório, podendo ou não apresentar comorbidades que contraindicam isolamento domiciliar, necessitando de internação.⁽⁴⁾

Apresentação grave da doença: síndrome gripal que apresente sinais e sintomas de gravidade, como déficit no sistema respiratório, retração sub/intercostal severa ou cianose central, déficit no sistema cardiovascular, sinais e sintomas de hipotensão (hipotensão arterial com sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou diastólica abaixo de 60 mmHg) ou diminuição do pulso periférico com indicação de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), pelo alto risco de mortalidade que apresentam.⁽⁴⁾

As variáveis bioquímicas eleitas de todos os pacientes com COVID-19 com apresentação moderada e grave e daqueles que evoluíram da apresentação moderada para grave da doença com o desfecho de alta ou óbito foram analisadas e armazenadas em planilha Microsoft Excel 2003. Na análise descritiva, os dados foram apresentados utilizando-se frequências absolutas e percentuais, médias e desvios padrão.

O Teste do Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher foi utilizado para comparar as diferenças entre os pacientes com e sem evolução para a apresentação grave. O Teste de Mann-Whitney ou *t* de Student foi utilizado para as variáveis quantitativas para comparar as diferenças entre o grupo com apresentação moderada e grave. O nível de significância adotado foi de 0,05. Para análise dos dados, foram comparadas os resultados dos exames laboratoriais segundo o estado de saúde que se encontravam e se sofreram alteração do estado moderado ou grave.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sob o parecer no 4.077.381 (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética: 32381120.6.0000.5505), em cumprimento à normatização do Conselho Nacional de Saúde (CNS).⁽¹³⁾

Resultados

Foram analisados 709 prontuários de pacientes maiores de 18 anos, com *Polymerase Chain Reaction* positivo para COVID-19. Destes, 571 (80,5%) se encontravam no momento da internação no estado moderado da doença, e 138 (19,4%), em estado grave. O tempo de transição do estado moderado para grave dos 38 pacientes que necessitaram de intubação foi em média de 4,9 dias ($\pm 2,3$). Na tabela 1, apresentamos e comparamos as diferenças entre os pacientes moderados e graves utilizando as características demográficas, dias de internação e desfechos dos pacientes que internaram com quadro moderados e daqueles que internaram com quadro grave. A média de idade dos pacientes moderados foi 56 ($\pm 15,27$) anos e a maioria era do sexo masculino. No grupo dos pacientes graves, a média de idade foi 61 ($\pm 14,45$) anos e a maioria era do sexo masculino (65,22%).

Tabela 1. Características demográficas, dias de internação e desfechos dos grupos de pacientes com quadro moderado ou grave internados com COVID-19 (n=709)

| | Moderados n=571(80,5) | Graves n=138(19,4%) | p-value |
|--------------------|--------------------------|------------------------|------------|
| Idade (anos) | | | |
| Média (DP) | 56,16(15,27) | 61,99(14,45) | <0,001*** |
| Sexo | | | |
| Masculino n(%) | 307(57,60) | 90(65,22) | 0,105* |
| Feminino n(%) | 226(42,40) | 48(34,78) | |
| Dias de internação | | | |
| Média (DP) | 8,12(5,09) | 16,08(12,27) | <0,001**** |
| Desfecho, n (%) | | | |
| Alta | 523(98,12) | 86(62,32) | <0,001* |
| Óbito | 10(1,88) | 52(37,68) | |

*Teste do Qui-Quadrado; ***Teste t de Student; ****Mann-Whitney; DP: desvio padrão

A média de idade dos pacientes graves foi significativamente maior em relação à dos moderados ($p < 0,001$). O sexo masculino foi mais prevalente nos dois grupos estudados. Observa-se que a média dos dias de permanência hospitalar no grupo dos graves foi o dobro de dias em relação ao grupo dos moderados. As comorbidades prevalentes no grupo dos graves e moderados foi hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. O número de óbitos foi estatisticamente significativo nos pacientes que internaram em estado grave ($p < 0,001$). Na tabela

2 apresentamos os valores das análises bioquímicas dos pacientes moderados e graves no 1º e 7º dia de internação.

Tabela 2. Distribuição das análises bioquímicas no 1º e 7º dia de hospitalização dos pacientes moderados e graves com COVID-19 (n=709)

| | Moderados n(%) 571(80,5) | Graves n(%) 138(19,4) | p-value |
|--|--------------------------------|-----------------------------|------------|
| Hemoglobina (g/dL)/Intervalo de normalidade: 12 a 15,5 g/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 13,11 (2,13) | 12,67 (2,86) | 0,082**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 12,11 (2,16) | 11,32 (2,52) | <0,001**** |
| Leucócitos (cel/mm ³)/Intervalo de normalidade: 3.500 a 10.500 cel/mm ³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 8618 (9874,88) | 9990(5788,29) | <0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 8257 (4810,59) | 12784 (8439,72) | <0,001**** |
| Plaquetas (cel/mm ³)/Intervalo de normalidade: 150.000 a 450.000 cel/mm ³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 224240 (95579,36) | 190276 (87865,66) | <0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 306565 (126416,90) | 237816 (117697,80) | <0,001**** |
| Creatinina (mg/dL)/Intervalo de normalidade: 0,5 a 0,9 mg/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 1,689(1,91) | 2,401 (2,63) | <0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 1,409 (1,49) | 3,212 (2,73) | <0,001**** |
| PCR (mg/L)/Valor de normalidade: ≤ 1 mg/L | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 105,65 (78,35) | 161,01 (123,95) | <0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 50,67 (53,31) | 155,01 (139,75) | <0,001**** |
| D-Dímero Intervalo de normalidade: < 0,5 | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 2,254 (3,19) | 3,675 (4,72) | <0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 2,486 (3,38) | 5,807 (5,66) | <0,001**** |

Teste t de Student; *Mann-Whitney; DP: desvio padrão; PCR: proteína C-reativa

Observa-se que os valores da hemoglobina diminuíram no 7º dia nos dois grupos, sendo a diferença estatisticamente significativa menor no grupo dos graves em relação aos moderados ($p < 0,001$). Os valores de leucócitos foram estatisticamente significantes no 1º dia ($p < 0,001$) e 7º dia ($p < 0,001$) no grupo dos internados em estado grave. Em relação aos valores das plaquetas, o grupo dos graves foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$) tanto no 1º quanto no 7º dia de internação quando comparados com o grupo dos moderados. Os valores de creatinina foram significantes no grupo dos pacientes graves tanto no 1º quanto no 7º dia ($p < 0,001$). Vale ressaltar que em ambos os grupos, os valores da creatinina já se apresentavam elevados no momento da internação em relação aos valores de re-

ferência (0,5 a 0,9 mg/dl), o que poderia sugerir comprometimento renal logo no início da infecção pelo SARS-CoV2. Os valores dos exames de PCR ($p < 0,001$) e de D-Dímero ($p < 0,001$), apresentaram significância estatística no grupo dos doentes graves, tanto no 1º quanto no 7º dia de internação em relação aos valores de referência. Vale aqui também ressaltar que tanto os valores de PCR, quanto os de D-Dímero já se apresentavam elevados no dia da internação, com relação aos valores de referência (≤ 1 mg/L) e ($< 0,5$), respectivamente. Na tabela 3, são apresentados os valores das análises bioquímicas realizadas no 1º e 7º dia de internação dos pacientes em estado moderado que evoluíram para a forma grave da doença, de acordo com os critérios estabelecidos no protocolo deste estudo.

Tabela 3. Distribuição das análises bioquímicas no 1º e 7º dia de hospitalização dos pacientes moderados e graves com COVID-19 (n=571)

| | Moderados n(%) 533(93,3) | Moderados- Graves n(%) 38(6,6) | p-value |
|--|--------------------------------|---|------------|
| Hemoglobina (g/dL)/Intervalo de normalidade: 12 a 15,5 g/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 13,11 (2,13) | 12,69 (2,54) | 0,299**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 12,11 (2,16) | 11,59 (1,90) | 0,057**** |
| Leucócitos (cel/mm ³)/Intervalo de normalidade: 3.500 a 10.500 cel/mm ³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 8618 (9884,21) | 8640 (4230,65) | 0,265**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 8261 (4816,35) | 13402 (16089,57) | <0,001**** |
| Plaquetas (cel/mm ³)/Intervalo de normalidade: 150.000 a 450.000 cel/mm ³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 224240 (95579,36) | 182671 (77235,45) | 0,006**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 306565 (126416,90) | 276529 (123494,10) | 0,139**** |
| Creatinina (mg/dL)/Intervalo de normalidade: 0,5 a 0,9 mg/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 1,68 (1,91) | 1,50 (1,11) | 0,915**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 1,40 (1,49) | 2,33 (2,20) | 0,158**** |
| PCR (mg/L)/Valor de normalidade: ≤ 1 mg/L | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 105,65 (78,35) | 133,47 (94,98) | 0,101**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 50,67(53,31) | 126,20 (97,57) | <0,001**** |
| D-Dímero Intervalo de normalidade: < 0,5 | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 2,25 (3,19) | 3,40 (4,23) | 0,001**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 2,48 (3,38) | 4,41 (4,38) | <0,001**** |

Teste t de Student; *Mann-Whitney; DP: desvio padrão; PCR: proteína C-reativa

Os valores da hemoglobina foram estatística e significativamente menores no 7º dia nos pacientes que passaram do estado moderado para grave

(p=0,05). Os valores de leucócitos foram significativamente maiores nos pacientes que agravaram no 7º dia de internação (p<0,001). Os valores das plaquetas foram estatisticamente e significativamente menores nos pacientes que passaram do estado moderado da doença para grave no 1º dia de internação (p=0,006). Embora os valores da creatinina se apresentarem elevados em relação ao valor de referência, não foi detectada diferença estatística entre o 1º e 7º dia de internação. Os valores da PCR foram estatisticamente e significativamente maiores nos pacientes que agravaram no 7º dia (p<0,001), e observa-se que no 1º e no 7º dia, os valores se encontravam acima do valor de referência (≤ 1 mg/L). Os valores do D-Dímero foram estatisticamente e significativamente maiores nos pacientes que agravaram, tanto no 1º quanto no 7º dia de internação (p=0,001 e p<0,001, respectivamente). Os pacientes que evoluíram do estado moderado para grave apresentaram logo na internação leucocitose, plaquetopenia, PCR e D-Dímero elevados. Na tabela 4, apresenta-se a distribuição das análises bioquímicas realizadas no 1º e 7º dia de internação, comparando os pacientes moderados com desfecho de alta e óbito.

Tabela 4. Distribuição das análises bioquímicas dos pacientes com COVID-19, no 1º e 7º dia de hospitalização nas fases moderada e graves com desfecho de alta ou óbito (n=571)

| | Sobreviva n(%) 553(96,8) | Óbitos n(%) 18(3,1) | p-value |
|---|--------------------------------|---------------------------|------------|
| Hemoglobina (g/dL)/Intervalo de normalidade: 12 a 15,5 g/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 13,16(2,10) | 12,32(2,49) | 0,152**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 12,00(2,22) | 9,94(2,98) | 0,053**** |
| Leucócitos (cel/mm³)/Intervalo de normalidade: 3.500 a 10.500 cel/mm³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 8527(9558,03) | 12177(10363,66) | 0,068**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 8384(4922,90) | 18256(22260,26) | 0,001**** |
| Plaquetas (cel/mm³)/Intervalo de normalidade: 150.000 a 450.000 cel/mm³ | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 222230(94537,59) | 171875(80698,31) | 0,020**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 308003(129246,6) | 180700(66179,97) | <0,001**** |
| Creatinina (mg/dL)/Intervalo de normalidade: 0,5 a 0,9 mg/dL | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 1,667(1,88) | 2,035(1,42) | 0,079**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 1,624(2,03) | 2,818(1,68) | 0,003**** |
| PCR (mg/L)/Valor de normalidade: ≤ 1 mg/L | | | |
| Dia 01, Média, (DP) | 106,38(79,79) | 104,23(75,34) | 0,896**** |
| Dia 07, Média, (DP) | 49,25(52,51) | 185,24(128,84) | 0,003**** |

****Mann-Whitney; □ Média; DP: desvio padrão; PCR: proteína C-reativa

Os valores da hemoglobina foram estatística e significativamente menores nos pacientes que foram a óbito, no 7º dia, e abaixo do valor normal de referência (12 a 15,5 g/dl). Os valores de leucócitos foram estatística e significativamente maiores nos pacientes que evoluíram para óbito, quando comparados aos que tiveram alta no 7º dia de internação (p=0,001). Os valores das plaquetas foram estatística e significativamente menores nos pacientes evoluíram para obito no no 1º e 7º dia de internação (p<0,02 e p<0,001). Os valores da creatinina foram estatística e significativamente (p=0,003) maiores no grupo dos pacientes que evoluíram para óbito no 7º dia de internação. Os valores da PCR foram estatisticamente e significativamente maiores nos pacientes que evoluíram para óbito no 7º dia (p=0,003), porém; tanto no 1º quanto no 7º dia, os valores estão acima do valor de referência (≤ 1 mg/L).

Discussão

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre, principalmente, com o contato de gotículas respiratórias oriundas de pacientes contaminados, e a doença afeta principalmente os sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal e neurológico.^(14,15)

Os exames de laboratório fornecem suporte crítico para o manejo clínico adequado da COVID-19, desde a triagem ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento. Há evidências crescentes de diferenças significativas nos padrões clínicos, patológicos e radiológicos entre as pneumonias intersticiais virais COVID-19 e não COVID-19.⁽¹⁶⁾

No presente estudo, foram analisados os pacientes admitidos no Hospital São Paulo, com diagnóstico da infecção pelo SARS-Cov2 (COVID-19), confirmados por testes de Reação de Transcriptase reversa seguida de Reação em Cadeia de Polimerase (RT-PCR), classificados como moderados ou graves de acordo com o estado clínico que se apresentavam na admissão. Neste estudo, foi possível observar as possibilidades de agravamento para a doença, fazendo a transição do moderado para o grave ou a melhora do quadro clínico, e foi possível também

verificar as variáveis preditivas para os desfechos de alta ou óbito nos dois grupos analisados.

A média de idade dos pacientes que apresentaram a doença, inicialmente classificada como moderado, foi de 56 ($\pm 15,27$) anos. No grupo dos pacientes que foram internados como graves, a média de idade foi de 61 ($\pm 14,45$) anos, sendo prevalente o sexo masculino em ambos os grupos. A média de idade dos pacientes graves foi significativamente maior em relação aos moderados ($p < 0,001$). Em um estudo realizado no Brasil, com análise de 250.000 hospitalizações por COVID-19, a média de idade foi de 60 anos (DP17), entretanto na região Nordeste, os autores encontraram maior proporção de pacientes com 80 ou mais anos de idade acometidos pela infecção por SARS-CoV2.⁽¹⁷⁾

Em nossa casuística, complicações importantes, observadas nos pacientes infectados por SARS-CoV-2, incluíam, principalmente, sinais e sintomas acometendo o sistema respiratório, como insuficiência respiratória e a Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SDRA).^(18,19) Neste cenário, que sugere o aumento do período de permanência hospitalar, observa-se, principalmente, a terapia de suporte de ventilação mecânica, especialmente nas UTIs, que demanda manutenção de alto custo ao sistema.⁽¹⁹⁾ Para este estudo, foi definido como critério para a transição do estado moderado para o grave a necessidade de intubação; desta forma, 100% dos pacientes classificados como graves necessitaram de ventilação mecânica.

Neste estudo, o tempo de permanência hospitalar observado no grupo dos doentes graves foi o dobro de dias em relação ao tempo de internação do grupo dos moderados. Tais dados, são corroborados com os achados encontrados em estudo realizado no Reino Unido, para estimar o tempo de internação dos pacientes com COVID-19, cujos resultados evidenciaram taxa de permanência de 17,3 dias de internação em UTI para 9,1 dias para aqueles que não necessitavam de cuidados intensivos.⁽²⁰⁾

O desfecho de óbito foi significativamente maior entre o grupo dos pacientes que internaram com a forma mais grave da infecção ($p < 0,001$) possivelmente pelo diagnóstico e tratamento tardio. A maioria dos óbitos ocorreu em conformidade com

os dados da literatura, em que se observa maior incidência na população adulta, contudo a letalidade é maior na população idosa.⁽²¹⁾

Nas análises bioquímicas, observamos que os valores da hemoglobina diminuíram entre o 1º e 7º dia nos grupos moderados e graves. Além disso, a diferença foi estatisticamente menor no 7º dia no grupo dos graves em relação ao grupo dos moderados ($p < 0,001$). Nos pacientes que passaram do estado moderado para o grave, os valores de hemoglobina foram estatisticamente significantes menores no 7º dia ($p = 0,05$). Nos pacientes que foram a óbito, no 7º dia, os valores foram estatisticamente e significativamente menores ($p = 0,05$).

Outro estudo, que comparou os resultados de exames laboratoriais das amostras do sangue de pacientes com COVID-19 e de *influenza*, revelou que níveis baixos de hemoglobina e hematócrito estiveram fortemente associados à COVID-19 severa.⁽²¹⁾ Neste sentido, uma diminuição importante nos valores de hemoglobina de pacientes com COVID-19 pode indicar progressão para forma mais severa da doença, uma vez que a queda foi mais intensa nos pacientes que necessitaram de terapia intensiva.⁽²²⁾

Neste estudo, os valores de leucócitos foram significativamente maiores no 1º ($p < 0,001$) e 7º dia ($p < 0,001$), comparando-se os pacientes moderados com os graves e também foram estatística e significativamente maiores nos pacientes que agravaram no 7º dia de internação ($p < 0,001$) e estatística e significativamente maiores nos pacientes que evoluíram para óbito, quando comparados aos que tiveram alta no 7º dia de internação ($p < 0,001$).

A leucocitose se tornou mais evidente em ambos os grupos, ao longo da internação, sugerindo que a contagem de leucócitos no momento da admissão tem o potencial de ser utilizada como indicador de prognóstico. Essa observação parece estar de acordo com outros estudos, principalmente quando os linfócitos estão diminuídos.^(23, 24)

Os níveis de leucócitos na admissão do paciente com COVID-19 podem indicar a gravidade da doença, podendo estar associado a infecção bacteriana; sendo que pode ser útil acompanhar os níveis de hemoglobina, LDH e D-Dímero durante a internação, para avaliar a progressão da doença.⁽²⁵⁾

O valor identificado de plaquetas foi estatisticamente significativo, sendo menores ($p < 0,001$) no grupo de pacientes graves tanto no 1º quanto no 7º dia de internação. Nos pacientes que passaram do estado moderado para grave, os valores foram estatística e significativamente menores no 1º dia de internação ($p = 0,006$) e encontramos valores significativamente menores nos pacientes que evoluíram para óbito no 7º dia de internação ($p < 0,001$). Consistente com os achados de uma metanálise conduzida em 1.779 pacientes com COVID-19, na qual os autores revelaram que uma baixa contagem de plaquetas estava associada a um risco cinco vezes maior de doença grave e uma contagem de plaquetas ainda mais baixa, foi associada à mortalidade nesses pacientes.⁽²⁶⁾

Outro estudo indica que, na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a combinação da infecção viral com ventilação mecânica provoca danos endoteliais, sendo desencadeada a ativação plaquetária, agregando e trombose no pulmão, causando grande consumo de plaquetas;⁽²⁷⁾ contudo, o mesmo mecanismo ainda não foi definido na COVID-19. Acredita-se que a trombocitopenia tenha causas multifatoriais. A literatura reporta que entre as alterações hemotológicas presentes na COVID-19, a coagulação intravascular disseminada foi mais observada nos pacientes que foram a óbito, quando comparados aos sobreviventes (71,4% x 0,6%).⁽¹⁷⁾

Os valores de creatinina foram estatística e significativamente maiores no grupo dos pacientes graves, tanto no 1º quanto no 7º dia ($p < 0,001$). No grupo dos pacientes que fizeram a transição de moderado não foi detectado diferença estatística entre o 1º e 7º dia, embora os valores sejam superiores aos valores de referência e foram estatisticamente significante ($p = 0,003$) maiores no grupo dos pacientes que evoluíram para óbito no 7º dia de internação. Em ambos os grupos, os valores já se apresentaram elevados na internação em relação aos valores de referência (0,5 a 0,9 mg/dl).

A creatinina é um produto residual proveniente da degradação da fosfocreatina oriunda do metabolismo muscular. Cerca de 98% da creatina permanece no músculo, e 1,6% a 1,7% desta se transforma em creatinina diariamente, que é excretada

pelo rim.⁽²⁸⁾ Portanto, a liberação e a produção de creatinina pelo músculo são basicamente constantes.

Essa taxa de geração de creatinina é diretamente proporcional à massa muscular, variando de acordo com o sexo, etnia, e idade, sendo afetada por circunstâncias que causam perda muscular.⁽²⁹⁾ A creatinina é filtrada livremente pelo glomérulo, e não é metabolizada nem absorvida pelo rim. No entanto, a quantidade de creatinina urinária que vem da secreção tubular é de aproximadamente 25%, sendo mais expressiva quanto menor for a taxa de filtração glomerular (TFG). A quantidade secretada depende da concentração sérica e do indivíduo, que é inconstante, podendo ser alterada por efeitos de medicamentos.⁽²⁸⁾

Os pacientes com creatinina sérica basal elevada apresentaram aumento dos níveis de procalcitonina, aspartato aminotransferase e lactose desidrogenase, maior contagem de leucócitos e menor contagem de linfócitos e plaquetas, além de desenvolverem algumas anormalidades da via de coagulação, tais como o tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado e D-Dímero mais alto.⁽³⁰⁾

Os valores da PCR foram estatisticamente e significativamente maiores no grupo dos pacientes graves no 1º e 7º dia ($p < 0,001$). Os valores foram estatística e significativamente maiores no 7º dia nos pacientes que agravaram ($p < 0,001$) e foram estatística e significativamente maiores nos pacientes que foram a óbito no 7º dia ($p = 0,003$). Em todos os grupos, os valores já estavam elevados na internação em relação aos valores de referência (≤ 1 mg/L).

Uma das características centrais da forma grave de COVID-19 é a resposta hiperinflamatória do hospedeiro, devido à chamada tempestade de citocinas, definida como uma resposta inflamatória sistêmica e não controlada, decorrente da liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias que são resultantes da ativação da imunidade natural celular. Níveis aumentados de vários biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR e LDH, já foram relatados em pacientes com COVID-19.⁽³¹⁾ Entre os biomarcadores inflamatórios, os níveis de PCR aumentam significativamente na fase inicial da doença, e uma correlação positiva entre aumento dos níveis de PCR e gravidade da doença também foi descrita.⁽⁸⁾ No geral, a evidência disponível sugere que, no estágio inicial

da COVID-19, os níveis de PCR podem refletir a gravidade da doença.⁽³¹⁾

Os valores do D-Dímero foram estatística e significativamente maiores no grupo dos pacientes graves no 1º e 7º dia ($p < 0,001$). Também foram estatística e significativamente maiores nos pacientes que agravaram, tanto no 1º quanto no 7º dia de internação ($p = 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Em ambos os grupos elevados em relação aos valores de referência ($< 0,5$).

Níveis aumentados de D-Dímero encontrados em pacientes com COVID-19 grave refletem as alterações da coagulação,⁽³²⁾ bem como estão associados a um risco aumentado de admissão em UTI e mortalidade.⁽³³⁾ No momento em que os valores de D-Dímero estiveram mais alterados durante a internação dos pacientes, o grupo dos graves teve valores significativamente maiores, sugerindo que a elevação nos níveis de D-Dímero podem estar associados à tendência de piora clínica e necessidade de internação em UTI.

O fato do estudo ter sido realizado a partir de dados dos prontuários eletrônicos, a perda foi de apenas 5% do número total de prontuários por falta de informações necessárias para completude das variáveis elegíveis. A checagem da digitação dos dados foi verificada em duplicidade e na ocorrência de equívocos de digitação foram corrigidos. Desta forma, consideramos confiabilidade dos resultados obtidos nesta pesquisa realizada em fonte secundária.

Algumas limitações devem ser apontadas: A coleta de dados deve receber atenção especial, tanto na tentativa de obtenção dos dados de uma forma mais completa quanto com maior padronização como erros decorrentes das anotações dessa coleta são importantes para serem pontuados. Destacamos também o preenchimento dos prontuários por profissionais da saúde que não faziam parte do estudo.

Para a área da saúde e da enfermagem destacamos que o estudo mostra a importância da avaliação precoce das alterações bioquímicas que podem sugerir predição de gravidade e possível evolução da doença. Monitorar estas alterações facilitaria o melhor manejo do cuidado como necessidade de terapia intensiva, suporte respiratório e previsão adequada de recursos humanos.

Conclusão

Este estudo mostrou que a idade foi preditiva de gravidade. O tempo de internação foi determinado de acordo com a gravidade da doença. Na admissão, os níveis de D-Dímero foram elevados mesmo que a infecção se encontrasse no estágio inicial. Com a progressão da doença houve elevação importante deste marcador. Para a área da saúde e da enfermagem destacamos que a avaliação precoce das alterações bioquímicas pode sugerir predição de gravidade e possível evolução da doença o que facilitaria a melhor gestão do cuidado. As alterações mais significativas encontradas que sugerem gravidade foram a hemoglobina, leucócitos, plaquetas, creatinina, PCR e D-Dímero.

Agradecimentos

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Colaborações

Barbosa DA, Zanão PL, Higino GS, Grandi JL, Belasco AGS e Fonseca CD colaboraram com a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

Referências

1. Shokraneh F, Russell-Rose T. Lessons from COVID-19 to future evidence synthesis efforts: first living search strategy and out of date scientific publishing and indexing industry (submitted). *J Clin Epidemiol*. 2020;123:171-3.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde COE Nº 01 Jan. 2020. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2022 Abr 13]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/28/Boletim-epidemiologico-SVS-28jan20.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - ScTIE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [citado 2022 Abr 20]. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/08/20200408-ProtocoloManejo-ver07.pdf>

4. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol.* 2020;92(4):455–9.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. Brasília (DF): SBPT; 2020 [citado 2020 Abr 26]. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/orientacoes-covid-19>
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038.
8. Albuquerque AC, Albuquerque JB, Gomes VM, Martins DR, Watanabe AS. A tempestade de citocinas na covid-19: uma revisão narrativa. *Rev Mult Disc Saúde.* 2021;2(2):23.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30.
10. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
11. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretriz e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012 [citado 2022 Out 24]. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
14. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606. Erratum in: *BMJ.* 2020;368:m792.
15. Paliogiannis P, Zinellu A, Scano V, Mulas G, De Riu G, Pascale RM, et al. Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(7):685-90.
16. Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JG, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250,000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):407-18.
17. 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. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e26.
18. Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM.* 2020;113(9):657-65.
19. Huespe IA, Marco A, Prado E, Bisso IC, Coria P, Gemelli N, et al. Changes in the management and clinical outcomes of critically ill patients without COVID-19 during the pandemic. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2021;33(1):68-74.
20. Vekaria B, Overton C, Wiśniowski A, Ahmad S, Aparicio-Castro A, Curran-Sebastian J, et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):700.
21. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):926-9. Review.
22. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e272.
23. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, Chenna A, Naramala S, Madhira BR, et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J Clin Med Res.* 2020;12(5):276-85. Review.
24. Yi Y, Lagniton PN, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753-66. Review.
25. Paliogiannis P, Zinellu A, Scano V, Mulas G, De Riu G, Pascale RM, et al. Laboratory test alterations in patients with COVID-19 and non COVID-19 interstitial pneumonia: a preliminary report. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(7):685-90.
26. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8.
27. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematologia.* 2005;10:101–5. Review.
28. Dusse LM, Rios DR, Sousa LP, Moraes RM, Domingueti CP, Gomes KB. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? *Rev Bras Análises Clínicas.* 2017;49(1):1–15.
29. Soares AA. Ferramentas para detecção da doença renal : valores de referência da taxa de filtração glomerular e desempenho das equações de estimativa com creatinina e cistatina C séricas em indivíduos saudáveis [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013.
30. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38.
31. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl).* 2020;7(4):365-72. Review.
32. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74.
33. Huang J, Cheng A, Lin S, Zhu Y, Chen G. Individualized prediction nomograms for disease progression in mild COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(10):2074-80.