

## Preditores laboratoriais e fatores associados com mortalidade pela COVID-19 em um Centro de Terapia Intensiva

Kaiuby Freire dos Santos<sup>1</sup>, Marlon de Padua Santos Junior<sup>2</sup>, Gabriel José e Silva<sup>3</sup>, Waldemar Naves do Amaral<sup>4</sup>, Vergílio Pereira Carvalho<sup>5</sup>, Kênia Alves Barcelos<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás, Aluno de Iniciação científica – PIVIC/UniRV. E-mail: kaiubyfreire95@gmail.com

<sup>2</sup> Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás.

<sup>3</sup> Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Rio Verde, Campus Rio Verde, Goiás.

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás.

<sup>5</sup> Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Médico residente em Anestesiologia pelo Centro de Ensino e Treinamento Uberlândia Medical Center e Mater Dei Complexo Hospitalar Santa Genoveva em Uberlândia – MG.

<sup>6</sup> Orientadora, Profa Dra. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde, Goiás. E-mail: keniabarcels@unirv.edu.br

### Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

### Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

### Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

### Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

### Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

**Resumo:** Os casos primários da COVID-19 foram verificados no final de dezembro de 2019, na China, e a doença se converteu em uma pandemia em poucas semanas. Compreende-se alguns fatores de risco que podem favorecer o agravamento clínico e disfunções orgânicas dos pacientes. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo estimar a prevalência da mortalidade, fatores associados e dados laboratoriais de pacientes com SARS-CoV-2 admitidos em um centro de terapia intensiva no Centro-Oeste, do Brasil. Trata-se de um estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, de caráter transversal, mediante análise quantitativa de prontuários. Conforme os dados coletados, notou-se fraca associação entre o uso de cloroquina e hidroxiclórico com o risco de mortalidade, evidenciando que ainda podem ser considerados medicamentos de escolha para o tratamento contra o coronavírus. Além do mais, estudos com dados laboratoriais são necessários para a classificação da gravidade da doença e manejo no Centro de Terapia Intensiva desses pacientes. Perante esses resultados, fica evidente a importância de exames laboratoriais para a detecção de agravos, prevenção e tratamento eficiente a fim de contribuir para melhoria prognóstica desses pacientes.

**Palavras-Chave:** Coronavírus. Fatores de risco. Mortalidade.

***Laboratory predictors and factors associated with mortality from COVID-19 in patients in an intensive care center***

**Abstract:** *The primary cases of COVID-19 were detected at the end of December 2019, in China, and the disease became a pandemic within a few weeks. Some risk factors are understood that can favor clinical worsening and organic dysfunctions in patients. Therefore, the present study aims to estimate the prevalence of mortality, associated factors and laboratory data of patients with SARS-CoV-2 admitted to an intensive care center in the Center-West of Brazil. This is a cross-sectional study approved by the Research Ethics Committee, through quantitative analysis of medical records. According to the data collected, a weak association was noted between the use of chloroquine and hydroxychloroquine with the risk of mortality, showing that they can still be considered medications of choice for the treatment against coronavirus. Furthermore, studies with laboratory data are necessary to classify the severity of the disease and manage these patients in the Intensive Care Center. In view of these results, the importance of laboratory tests for the detection of diseases, prevention and efficient treatment is evident in order to contribute to improving the prognosis of these patients.*

**Keywords:** *Coronavirus. Risk factors. Mortality.*

### Introdução

Os casos primários da COVID-19 foram verificados no final de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e a doença se converteu em uma pandemia em poucas semanas. Em 30 de setembro de 2020, mais de 33 milhões de casos foram relatados mundialmente, com mais de 1 milhão de mortes (Gautret *et al.*, 2020). A epidemia do SARS-CoV-2 apresentou uma curva de incidência do tipo de sino ou de *Bell*, que é uma curva comum de epidemia (Schanzer *et al.*, 2010). Nos países ocidentais, no hemisfério norte, o surto reduziu consideravelmente durante a primavera, tal como epidemias derivadas de outros vírus respiratórios. Em seguida, o número de casos elevou outra vez em diversos países (Colson *et al.*, 2020).

Desse modo, é de conhecimento geral que a COVID-19 fez e faz muitas vítimas em todo o mundo decorrente de pneumonia e insuficiência renal grave. Outrossim, a letalidade do COVID-19 está ligada ao SARS-CoV-2, sendo que apenas cerca de 2,9% dos pacientes infectados evoluem para óbito e os demais que contraem o vírus ficam assintomáticos ou com leves sintomas. Para avaliar esses pacientes, alguns preditores laboratoriais e radiológicos são úteis para o prognóstico como: creatinina, ureia, lactato, proteína c reativa (PCR), tempo de tromboplastina ativado, plaquetas, linfócitos e leucócitos. Tais exames investigados foram relatados que podem afetar na morbimortalidade de pacientes com COVID-19, assim possibilita determinar o efeito de mudanças desses exames e ajudar nas avaliações e abordagens (Savrun *et al.*, 2021).

Da mesma forma, pesquisas aludem que variáveis laboratoriais aumentadas, como contagem de leucócitos, PCR, d-dímero e linfócitos foram associados aos casos graves em comparação aos não graves. Ademais, foi notada fortes associações de casos graves durante a internação com números de lobos pulmonares afetados, a diminuição progressiva da contagem de plaquetas e o aumento da creatinina sérica associada a mortes hospitalares. Durante a internação observou-se por meio de estudos informações sobre a gravidade dos pacientes em relação a idade, sexo, histórico de exposições, comorbidades, histórico de tabagismo e características radiológicas como opacidade em vidro fosco (Zhang *et al.*, 2020).

Logo, decorrente do que foi mencionado neste cerne, então indaga-se, o porquê de analisar os fatores preditores laboratoriais da mortalidade pela COVID-19 em pacientes internados no CTI. O motivo sustenta-se em ter mais informações para manejar os pacientes com melhor assistência e qualidade pelos serviços de saúde mundiais. Portanto, o presente estudo tem por objetivo estimar a prevalência da mortalidade, fatores associados e dados laboratoriais de pacientes com SARS-CoV-2 admitidos em um centro de terapia intensiva no Centro-Oeste, do Brasil.

### Material e Métodos

Este estudo é de caráter transversal, mediante análise de prontuários concernentes a fatores de risco, preditores laboratoriais associados ou não com a mortalidade de pacientes graves com diagnóstico da COVID-19 admitidos em um centro de terapia intensiva (CTI), no Hospital Municipal

Universitário de Rio Verde – GO (HMURV). Encontra-se aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Rio Verde (UniRV), pelo parecer de número 43454621.2.0000.5077.

Como critérios de inclusão para a população de casos, têm-se prontuários: de pacientes a partir de 18 anos, sexo masculino ou feminino, analfabetos ou não. Aqueles de pacientes que preenchessem critérios clínicos e laboratoriais para infecção por Sars-CoV-2: mediante de teste de PCR para SARS-CoV-2 a partir de swabs nasofaríngeos ou achados de tomografia computadorizada compatíveis com a doença (opacidades bilaterais multifocais em vidro fosco  $\geq 50\%$ ) e diagnóstico de síndrome gripal com critérios institucionais para internação, apresentando frequência respiratória maior que 24 irp/min, saturação menor que 93% em ar ambiente. Prontuário de pacientes com a COVID-19 que tenham ou não associado comorbidades, por exemplo, cardiopatia, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, neoplasias, imunossupressão, tuberculose pulmonar, obesidade. Prontuários de pacientes que foram a óbito pela COVID-19.

Já os critérios de exclusão foram: prontuários com informações imprecisas ou incompletas, aqueles em que a causa do óbito, não foi elucidada claramente por infecção pelo Sars-CoV-2. E prontuários de pacientes com transferência para outra instituição.

Para avaliar os dados clínicos e epidemiológicos dos participantes da pesquisa, aplicou-se o mesmo roteiro de coleta de dados dos prontuários. As variáveis analisadas encontram-se no Quadro 1, em que segue a descrição pormenorizada de cada uma.

Quadro 1 - Variáveis do estudo

| Grupo de variáveis              | Variáveis aplicadas ao grupo caso e ao grupo-controle                                                                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qualitativa nominal dicotômicas | Gênero<br>Óbito hospitalar<br>Metilprednisolona<br>Dexametasona<br>Hidroxicloroquina / cloroquina<br>Heparina terapêutica                                           |
| Qualitativa nominal politômicas | História de tabagismo                                                                                                                                               |
| Quantitativa discreta           | Idade                                                                                                                                                               |
| Quantitativa contínua           | pH<br>pO <sub>2</sub><br>pCO <sub>2</sub><br>Bicarbonato<br>Lactato<br>Creatinina<br>D-dímero<br>Tempo de protrombina ou tempo de atividade da protrombina ou (RNI) |

Fonte: autoria própria

Foi utilizado o coeficiente de associação de *Spearman* para analisar a intensidade e a direção da relação monótona entre duas variáveis contínuas ou ordinais. Sabe-se que em uma relação monotônica, as variáveis tendem a mover-se na mesma direção relativa, mas não necessariamente a uma taxa constante. Para calcular este coeficiente, o *Minitab* atribui postos para os dados brutos. Em seguida, o programa *Minitab* calcula o coeficiente de associação com os dados atribuídos em postos. O coeficiente de *Spearman* pode variar em termos de valor de -1 a +1.

A caracterização do perfil demográfico, hábitos de vida, doenças crônico-degenerativas, perfil laboral e medicações foi feito por meio de frequência absoluta, frequência relativa, média e desvio padrão. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As análises exploratórias testando a distribuição do perfil dos pacientes de acordo com o óbito foi realizado por meio do teste do Qui-quadrado de *Pearson* e Teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). Considerando-se um nível de significância de 0,05 o qual indica que o risco de se concluir que existe uma diferença, quando, na verdade, não existe nenhuma

diferença real, é de 5%. Ressalta-se que quando o valor-p é 0,000, indica que a relação é estatisticamente significativa ao nível  $\alpha = 0,05$ . Todas as análises estatísticas serão executadas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral) e MINITAB 19 (análise estatística).

### Resultados e Discussão

Na Tabela 1, observa-se a associação entre as variáveis determinantes do perfil demográfico e estilo de vida de 397 pacientes com a mortalidade por COVID-19.

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e hábitos de vida de acordo com o óbito

| n (%)               | Óbito             |                   | Total<br>n = 397 | p*    |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------|
|                     | Não<br>214 (53,9) | Sim<br>183 (46,1) |                  |       |
| <b>Faixa etária</b> |                   |                   |                  |       |
| 20 a 39 anos        | 33 (15,4)‡        | 10 (5,5)          | 43 (10,8)        | <0,01 |
| 40 a 59 anos        | 77 (36,0)‡        | 47 (25,7)         | 124 (31,2)       |       |
| 60 a 79 anos        | 88 (41,1)         | 94 (51,4)‡        | 182 (45,8)       |       |
| 80 ou mais          | 16 (7,5)          | 32 (17,5)‡        | 48 (12,1)        |       |
| <b>Sexo</b>         |                   |                   |                  |       |
| Feminino            | 94 (43,9)         | 66 (36,1)         | 160 (40,3)       | 0,11  |
| Masculino           | 120 (56,1)        | 117 (63,9)        | 237 (59,7)       |       |
| <b>Tabagismo</b>    |                   |                   |                  |       |
| Nunca fumou         | 202 (94,4)‡       | 167 (91,3)        | 369 (92,9)       | 0,02  |
| Ex-tabagista        | 5 (2,3)           | 14 (7,7)‡         | 19 (4,8)         |       |
| Tabagista           | 7 (3,3)           | 2 (1,1)           | 9 (2,3)          |       |
| <b>Etilismo</b>     |                   |                   |                  |       |
| Não                 | 183 (85,5)        | 162 (88,5)        | 345 (86,9)       | 0,24  |
| Nunca usou          | 26 (12,1)         | 14 (7,7)          | 40 (10,1)        |       |
| Sim                 | 5 (2,3)           | 7 (3,8)           | 12 (3,0)         |       |

\*Qui-quadrado; ‡Post hoc; n, frequência absoluta; %, frequência relativa

Fonte: autoria própria

Ao longo da pandemia por COVID-19, nota-se associação significativa entre a faixa etária e a mortalidade da doença ( $p < 0,05$ ). Entre pacientes de 20 a 39 anos e de 40 a 59 anos, dos 167 pacientes, 42% evoluíram para óbito, enquanto que, dos 230 pacientes da faixa etária entre 60 a 79 anos e 80 anos ou mais, houve mortalidade de cerca de 54,78%. Pacientes da faixa etária entre 20 a 39 anos apresentaram mortalidade de 5,5%, já entre 60 a 79 anos apresentaram maior mortalidade quando comparada as demais, correspondendo a 51,4%‡ do total. Além disso, observou-se aumento de mortalidade em ex-tabagistas, entre os 19 avaliados, 14 apresentaram evolução para óbito. Quanto às variáveis gênero e etilistas não apresentaram associação significativa com a mortalidade por COVID-19 ( $p > 0,05$ ).

A Tabela 2 caracteriza a associação do índice de mortalidade de pacientes em uso de medicamentos como a cloroquina/hidroxicloroquina, heparina e metilprednisolona.

Tabela 2 - Caracterização das medicações de acordo com o óbito

| n (%)                               | Óbito             |                   | Total<br>n = 397 | p*   |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|------|
|                                     | Não<br>214 (53,9) | Sim<br>183 (46,1) |                  |      |
| <b>Cloroquina/Hidroxicloroquina</b> |                   |                   |                  |      |
| Não                                 | 213 (99,5)        | 179 (97,8)        | 392 (98,7)       | 0,12 |
| Sim                                 | 1 (0,5)           | 4 (2,2)           | 5 (1,3)          |      |
| <b>Heparina/Clexane</b>             |                   |                   |                  |      |
| Não                                 | 44 (20,6)         | 25 (13,7)         | 69 (17,4)        | 0,07 |
| Sim                                 | 170 (79,4)        | 158 (86,3)        | 328 (82,6)       |      |
| <b>Metilprednisolona</b>            |                   |                   |                  |      |



|     |            |            |            |      |
|-----|------------|------------|------------|------|
| Não | 184 (86,0) | 150 (82,0) | 334 (84,1) | 0,27 |
| Sim | 30 (14,0)  | 33 (18,0)  | 63 (15,9)  |      |

\*Qui-quadrado; n, frequência absoluta; %, frequência relativa  
Fonte: autoria própria

Também não foi observado associação significativa entre as variáveis analisadas. Entretanto, em um estudo secundário, houve notória associação de morbimortalidade entre os usuários de azitromicina (AZT) ( $p < 0,01$ ), mediante a isso, notou-se aumento de óbitos entre os que não faziam uso de AZT (39,71%) e seus usuários (53,19%). A cloroquina é uma quinina acidotrópica da amina sintetizada a fim de ser um substituto do quinino natural. A hidroxicloroquina é um análogo da cloroquina, diferindo da segunda pela presença de um grupo hidroxila no final da cadeia lateral. Ambos os fármacos possuem farmacocinéticas parecidas, rápida absorção gastrointestinal e eliminação renal. Suas indicações clínicas e o limiar da dose tóxica diferem em pequenos detalhes. O efeito mediador em que se pesquisa acerca do potencial de ação da cloroquina no vírus responsável pela COVID-19 diz respeito ao seu mecanismo de inibir as alterações celulares que induzem a ligação de partículas virais aos seus respectivos receptores na superfície celular (Devaux *et al.*, 2020). Essa classe de medicamento é utilizada em todo o mundo há cerca de 70 anos, sendo inclusa na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde. Possui um preço acessível e um perfil de segurança aceitável, o que facilitaria seu uso nos protocolos de atendimento. In vitro, a cloroquina atuou na limitação da replicação do SARS-CoV-2. Contudo, sua eficácia, efeitos sistêmicos e efeitos colaterais ainda são incertos no tratamento da pneumonia desencadeada pela COVID-19 (Cortegiani *et al.*, 2019).

Além disso, a azitromicina (AZ) é um antibiótico macrolídeos de amplo espectro, com meia-vida longa e grande volume de distribuição. A AZ não é aprovada para o tratamento de infecções virais e não há evidências clínicas randomizadas, bem controladas e prospectivas para apoiar a terapia com AZ na COVID-19. No entanto, existem protocolos em que alguns hospitais começaram a incluir AZ em combinação com hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) para tratamento de COVID-19 (Damle *et al.*, 2020).

A insuficiência renal aguda (IRA) corresponde a uma importante complicação da COVID-19 em pacientes hospitalizados, de modo a necessitar de atenções especiais. A excreção elevada de creatinina é forte preditora de disfunção a nível renal, caracterizada pelo declínio da taxa de filtração glomerular. Uma das explicações para esse fator pode estar relacionada a uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, o que leva a lesões endoteliais sistêmicos (Poloni *et al.*, 2020). Associado a isso, tem-se a elevação dos níveis de a proteína C reativa (PCR) e de marcadores de coagulação (D-dímeros, RNI) que também sugere resposta inflamatória desencadeada pela COVID-19, sendo padrões elevados dos marcadores de coagulação indicativos de casos graves (Sebotaio *et al.*, 2022). Em se tratando de desequilíbrios respiratórios, a gasometria se faz importante para a avaliação da gravidade em pacientes portadores de COVID-19. Assim, valores de pH,  $PCO_2$ ,  $PO_2$  e  $HCO_3$  evidenciam o status ácido-base do sangue, ou seja, demonstram a eficiência das trocas gasosas nos pacientes com possíveis distúrbios respiratórios. A função Henderson-Hasselbech corresponde a uma equação onde se observa que o valor do pH é dado em função da concentração de bicarbonato e a pressão parcial de gás carbônico, logo, observa-se a relação direta entre os níveis de pH e de  $HCO_3$ , enquanto que o pH e  $PCO_2$  se tratam de medidas inversamente proporcionais. Diante de níveis de pH abaixo de 7,3 e  $PCO_2$  acima de 50mmHg, há grande probabilidade de uma insuficiência respiratória (Silva *et al.*, 2022).

A Tabela 3 apresenta dados referentes aos perfis laborais em conformidade a evolução ao óbito. Houve associação significativa entre a creatinina I, creatinina II, PCR, o pH I, pH II o  $PCO_2$  e o  $HCO_3$  I e  $HCO_3$  II ( $p < 0,05$ ).

Tabela 3 - Caracterização do perfil laboratorial de acordo com o óbito

| Média $\pm$ DP | Óbito           |                 | Total           | $p^*$           |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                | Não             | Sim             |                 |                 |
| Cr I           | 1,63 $\pm$ 1,71 | 2,24 $\pm$ 2,11 | 1,91 $\pm$ 1,92 | <b>&lt;0,01</b> |

|         |                  |                  |                  |       |
|---------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Cr II   | 1,85 ± 1,90      | 5,46 ± 15,19     | 3,54 ± 10,63     | <0,01 |
| Lac I   | 15,49 ± 12,13    | 15,48 ± 7,70     | 15,48 ± 10,07    | 0.12  |
| Lac II  | 14,96 ± 9,58     | 16,18 ± 11,09    | 15,61 ± 10,40    | 0.83  |
| PCR I   | 114,83 ± 114,81  | 118,40 ± 79,26   | 116,66 ± 98,02   | 0.45  |
| PCR II  | 65,51 ± 60,61    | 136,60 ± 91,01   | 101,06 ± 84,98   | <0,01 |
| RNI I   | 1,86 ± 2,33      | 3,14 ± 15,18     | 2,51 ± 10,93     | 0.27  |
| RNI II  | 1,65 ± 1,65      | 2,57 ± 4,27      | 2,19 ± 3,45      | 0.54  |
| pH I    | 511,29 ± 1868,20 | 349,31 ± 1538,98 | 435,25 ± 1721,07 | <0,01 |
| pH II   | 668,26 ± 2115,48 | 428,20 ± 1690,07 | 557,63 ± 1932,01 | <0,01 |
| PCO2 I  | 38,36 ± 13,62    | 47,14 ± 38,35    | 42,48 ± 28,39    | 0.05  |
| PCO2 II | 41,85 ± 17,66    | 58,06 ± 32,39    | 49,32 ± 26,74    | <0,01 |
| HCO3 I  | 22,08 ± 5,29     | 22,03 ± 9,94     | 22,05 ± 7,81     | 0.02  |
| HCO3 II | 24,22 ± 6,42     | 22,21 ± 10,81    | 23,29 ± 8,76     | <0,01 |

\*Mann-Whitney; DP, desvio padrão. \*Cr: creatinina; Lac: lactato; PCR: proteína C reativa; RNI: tempo de protrombina; pH: potencial hidrogeniônico; PCO2: pressão parcial de gás carbônico; HCO3: bicarbonato.

Fonte: autoria própria, 2023

### Conclusão

Constatou-se forte associação entre pacientes idosos e o risco de mortalidade, sendo o tabagismo fator de risco para aumento de óbitos por COVID-19. Houve inexpressiva associação entre o uso de cloroquina e hidroxiclороquina com o risco de mortalidade. A Azitromicina, embora muitas vezes associadas ao tratamento com hidroxiclороquina apresentou-se como importante fator de risco para evolução ao óbito. Além disso, dados laboratoriais são necessários para a classificação da gravidade da doença e manejo no Centro de Terapia Intensiva desses pacientes. Portanto, fica evidente a importância de exames laboratoriais para a detecção de agravos, prevenção e tratamento eficiente a fim de contribuir para melhoria prognóstica, de acordo com a evolução, manifestações clínicas, comorbidades e exames radiológicos coletados.

### Agradecimentos

Agradecimentos à Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde, ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) pela oportunidade de nos propiciar produzir ciência.

### Referências Bibliográficas

- COLSON, P.; ESTEVES-VIEIRA, V.; GIRAUD-GATINEAU, A.; ZANDOTTI, C.; FILOSA, V.; CHAUDET, H. *et al.* Temporal and age distributions of SARS-CoV-2 and other coronaviruses, Southeastern France. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 20, p. 32133, 2020.
- CORTEGIANI, A.; INGOGLIA, G.; IPPOLITO, M.; GIARRATANO, A.; EINAV, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. **Journal of Critical Care**, v. 57, p. 279–283, jun. 2020.
- DAMLE, B.; VOURVAHIS, M.; WANG, E.; LEANEY, J.; CORRIGAN. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 108, n. 2, p. 201-211, 2020.
- DEVAUX, C.A. *et al.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19. **International journal of antimicrobial agents**, v. 55, n. 5, p. 105938, 2020.
- GAUTRET, P.; MILLION, M.; JARROT, P.A. *et al.* Natural history of COVID-19 and therapeutic options. **Expert. Rev. Clin. Immunol.**, v. 16, n. 12, p. 1159-1184, 2020.

GRIFONI, A.; WEISKOPF, D.; RAMIREZ, S.I. *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, v. 181, p. 1489–1501, 2020.

POLONI, J.A.T. *et al.* Acute kidney injury in patients with COVID-19. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 52, n. 2, p. 160-167, 2020.

SAVRUN, A. *et al.* The predictive role of biomarkers for mortality in COVID-19 patients. **Tropical biomedicine**, v. 38, n. 3, p. 366-370, 2021.

SCHANZER, D.L.; LANGLEY, J.M.; DUMMER, T. *et al.* A composite epidemic curve for seasonal influenza in Canada with an international comparison. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 4, n. 5, p. 295–306, 2010.

SEBOTAIO, M.C. *et al.* Changes in laboratory parameters in patients with COVID-19: a systematic review. **Rev. Ciênc. Med.**, v. 31, e225739, 2022.

ZHANG, JIN-JIN *et al.* Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. **Wiley online library**, v. 76, n. 2, p. 5533-550, 2020.