



Marcadores envolvidos em prognósticos negativos de COVID-19: uma revisão sistemática de literatura

Natália Chaga Coelho¹, Mateus Arakawa Pamplona², Danilo Corazza², Iane de Oliveira Pires Porto³,
Heliara Maria Spina Canela⁴

¹Graduanda do curso de medicina, Universidade de Rio Verde. Aluna de iniciação científica- PIVIC. Email: nat.chaga.coelho@gmail.com.

²Graduando do curso de medicina, Universidade de Rio Verde.

³Co-orientadora, Profa. Dra. Da Faculdade de Medicina de Aparecida de Goiânia, Universidade de Rio Verde.

⁴Orientadora, Profa. Dra. da Faculdade de Medicina de Formosa, Universidade de Rio Verde.

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: A COVID-19 é uma infecção de fácil disseminação provocada pelo SARS-CoV-2. Embora a maioria dos casos tenha evolução satisfatória, parte dos acometidos pode evoluir para casos graves e óbito. Sendo assim, o uso de marcadores laboratoriais que evidenciem a evolução para quadros complicados contribui para o manejo precoce desses pacientes. O presente estudo objetivou a verificação de marcadores que pudessem ser utilizados para esse fim. Para isso, foi conduzida uma revisão sistemática de literatura. Foi possível observar que a quantificação de componentes relacionados à resposta imune, tais como proteína C reativa, D-dímero, Ferritina e lactato desidrogenase, estão associadas à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de múltiplos órgãos, necessidade de ventilação mecânica invasiva, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e morte. Finalmente, o presente estudo evidencia que a fisiopatologia da COVID-19 está relacionada à inflamação excessiva, que não é resolutive e provoca danos aos tecidos.

Palavras-Chave: Diagnóstico laboratorial. Infecção por coronavírus. SARS-CoV-2.

Title Markers involved in negative prognoses of COVID-19: a systematic literature review.

Abstract: COVID-19 is a highly contagious infection caused by SARS-CoV-2. While most cases have a satisfactory outcome, a portion of those affected can progress to severe cases and death. Therefore, the use of laboratory markers that indicate the progression to complicated conditions contributes to the early management of these patients. The present study aimed to verify markers that could be used for this purpose. To do so, a systematic literature review was conducted. It was possible to observe that



the quantification of components related to the immune response, such as C-reactive protein, D-dimer, ferritin, and lactate dehydrogenase, is associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiple organ failure, the need for invasive mechanical ventilation, admission to an intensive care unit (ICU), and death. Finally, this study highlights that the pathophysiology of COVID-19 is related to excessive inflammation, which is not resolving and causes tissue damage.

Keywords: Laboratory diagnosis. Infection from coronavirus. SARS-CoV-2.

Introdução

A COVID-19 é uma infecção de fácil disseminação provocada pelo SARS-CoV-2, encontrado pela primeira vez em pacientes com pneumonia grave em Wuhan na China, no final do ano de 2019. De acordo com o levantamento de dados realizado pela Universidade Johns Hopkins, essa infecção acometeu 676.609.955 pessoas no mundo todo, de 22 de janeiro de 2020 a 10 de março de 2023, contabilizando 6.881.955 óbitos (Scholz *et al*, 2020; Johns Hopkins University, 2021).

A sintomatologia da COVID-19 varia de comprometimento leve a grave e está associada a febre, tosse, mialgia e dispneia, além de manifestações menos comuns como cefaleia, hemoptise e diarreia (Lauxmann *et al*, 2020).

A associação da COVID-19 com fatores de risco, tais como: sexo, idade avançada e presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão e doenças imunológicas, contribuem para maior risco de desenvolvimento da forma grave da doença (Garcia, 2020).

Estudos indicam que a forma grave da doença, caracterizada por insuficiência respiratória progressiva, se deve ao efeito citopático do SARS-CoV-2 nos pneumócitos, somado à resposta inflamatória (Lauxmann *et al*, 2020). Ainda, há indícios de que a fisiopatologia da COVID-19 está relacionada à inflamação excessiva, que não é resolutive e provoca danos aos tecidos (Loftus *et al*, 2021).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi entender quais são os marcadores laboratoriais que podem ser utilizados no prognóstico da forma grave da COVID-19.

Material e Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática cujo protocolo está registrado na *Open Science Framework* (OSF) sob o DOI 10.17605/OSF.IO/PEXUN. O presente estudo foi desenvolvido de acordo com o disposto em *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com o intuito de responder à pergunta de pesquisa: “Quais são os marcadores envolvidos em prognósticos negativos de COVID-19?”.

Para o levantamento bibliográfico, utilizou-se as bases de dados PubMed e SciELO e a seguinte combinação de descritores e operadores booleanos: (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND severe AND prognosis AND (Cytokine Release Syndrome” OR “Inflammation”).

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2021 e julho de 2022, em Português, Inglês e Espanhol, que estivessem relacionados aos objetivos propostos. Foram considerados artigos originais, estudos transversais e estudos de coorte. Foram excluídos os estudos que não estavam relacionados ao tema, que não contemplaram o período de elaboração deste estudo e os que não apresentavam o texto completo disponível. *Preprints*, revisões de literatura, ensaios clínicos, meta-análise de ensaios clínicos e protocolos não foram considerados.

Após a busca, uma triagem foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos da bibliografia. Os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e os que atenderam aos critérios foram analisados.

Após a eleição dos estudos, os dados foram extraídos, sintetizados e inseridos, de forma manual, em um formulário criado no Google *forms*. Foram extraídos dados que permitissem a identificação do estudo, suas principais características e resultados, como os marcadores de inflamação e seu potencial uso no prognóstico da COVID-19 grave.



Resultados e Discussão

O número de documentos recuperados pelo levantamento, bem como a quantidade lida e selecionada para a composição da presente revisão encontra-se na Figura 1.

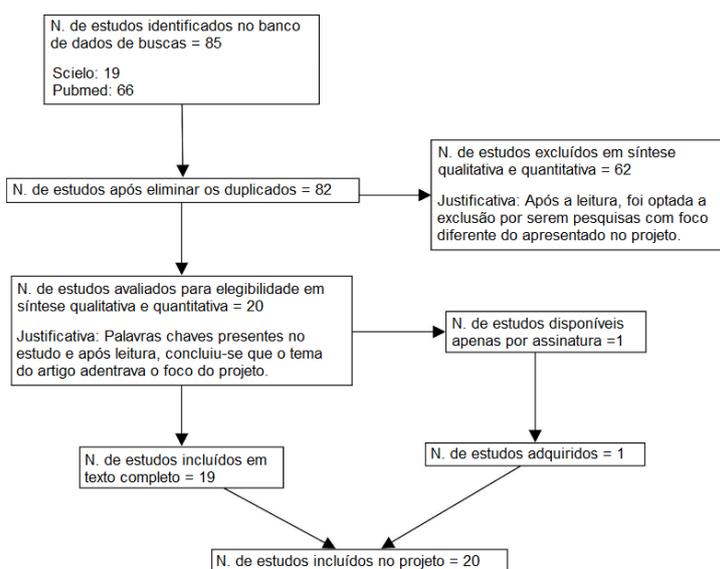


Figura 1 - Fluxograma de triagem e seleção da bibliografia utilizada no presente estudo
Fonte: autoria própria

Durante a análise da bibliografia, vários marcadores laboratoriais foram testados quanto à relação com o desenvolvimento de COVID-19 grave.

A PC-R é um marcador de inflamação amplamente disponível e utilizado e os estudos incluídos nesse trabalho mostraram forte associação do aumento desse índice com a progressão da COVID-19 para formas graves, com necessidade de intervenções como a ventilação mecânica e mortalidade (Alfano *et al*, 2021; Fan *et al*, 2021; Lipcsey *et al*, 2021; Omland *et al*, 2021; Romualdo *et al*, 2021; Sasso *et al*, 2021; Shcherbak *et al*, 2021; Fabris *et al*, 2022).

Níveis elevados de IL-6 estão associados a uma resposta hiperinflamatória, conhecida como "tempestade de citocinas", que pode levar a complicações graves. Além disso, pode ser correlacionada com a gravidade da doença e com desfechos adversos, como a necessidade de ventilação mecânica invasiva, de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade. (Alfano *et al*, 2021; Alvarez *et al*, 2021; Li *et al*, 2021; Lipsey *et al*, 2021; Omland *et al*, 2021; Portacci *et al*, 2021; Sasso *et al*, 2021; Shcherbak *et al*, 2021; Fabris *et al*, 2022). No entanto, embora a IL-6 seja um marcador importante na avaliação da inflamação sistêmica na COVID-19, sua associação direta com a mortalidade hospitalar varia de acordo com os estudos e seu valor prognóstico ainda precisa ser estabelecido (Li *et al*, 2021; Lipsey *et al*, 2021; Portacci *et al*, 2021).

O D-dímero tem se destacado como um elemento crucial na avaliação da resposta inflamatória e da tromboinflamação em pacientes com COVID-19. Vários estudos, incluindo Ahmed *et al*. (2021), Alfano *et al*. (2021), Alvarez *et al*. (2021), Fan *et al*. (2021), Han *et al*. (2021), Lipsey *et al*. (2021), Omland *et al*. (2021), Penttilä *et al*. (2021), Portacci *et al*. (2021), Romualdo *et al*. (2021), Sasso *et al*. (2021), Shcherbak *et al*. (2021), Velazquez *et al*. (2021) demonstraram elevação significativa dos níveis desse marcador em casos graves e críticos da doença, com necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade.

A elevação dos níveis de ferritina tem sido consistentemente associada a casos graves e desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19, desempenhando um papel importante na avaliação da resposta inflamatória sistêmica e na progressão da doença (Alfano *et al*, 2021; Alvarez *et al*, 2021; Fan *et al*, 2021; Mussini *et al*, 2021; Omland *et al*, 2021; Penttilä *et al*, 2021; Portacci *et al*, 2021; Romualdo *et al*, 2021; Sasso *et al*, 2021; Shcherbak *et al*, 2021). FERRITINA Além disso,



esteve relacionada a outros marcadores inflamatórios, como IL-6 e PCR, destacando sua interconexão com os processos inflamatórios subjacentes.

A quantificação de Lactato Desidrogenase (LDH) tem demonstrado relevância significativa em pacientes com COVID-19. Seus níveis elevados foram associados a desfechos clínicos adversos, como insuficiência de órgãos, lesão pulmonar e mortalidade, destacando seu valor como marcador prognóstico na gestão clínica da doença. (Alvarez *et al*, 2021; Fan *et al*, 2021; Lipsey *et al*, 2021; Mussini *et al*, 2021; Omland *et al*, 2021; Penttilä *et al*, 2021; Portacci *et al*, 2021; Romualdo *et al*, 2021; Sasso *et al*, 2021; Shcherbak *et al*, 2021).

Além dos marcadores citados, outros também foram elencados, como IL-8, sST2, CXCL10 e MDW e sua elevação, que indica estado inflamatório excessivo, foi relacionada a desfechos graves e até óbitos.

Conclusão

O presente estudo evidencia que a fisiopatologia da COVID-19 está relacionada à inflamação excessiva, que não é resolutive e provoca danos aos tecidos. Constatou-se que a elevação dos índices PC-R, D-dímero, Ferritina e LDH, além de outros que foram menos estudados, podem ser relacionados a quadros graves dessa condição.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica Voluntário (PIVIC).

Referências Bibliográficas

ALFANO, G.; FERRARI, A.; FONTANA, F.; MORI, G.; MAGISTRONI, R.; MESCHIARI, M.; FRANCESCHINI, E.; MENOZZI, M.; CUOMO, G.; ORLANDO, G. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. **Clinical And Experimental Nephrology**, [S.L.], v. 25, n. 11, p. 1203-1214, 1 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

AHMED, S.; AHMED, Z, A.; RASHID, N. H.; MANSOOR, M.; SIDDIQUI, I.; JAFRI, L. Procalcitonin as a predictor of severity and mortality in a cohort of patients hospitalised with COVID-19. **Malays J Pathol**, v. 43, n. 3, p. 375-380, dec. 2021.

ALCARAZ, A. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 111, p. 211-218, out. 2021. Elsevier BV.

FABRIS, M.; BEN, F.; SOZIO, E.; BELTRAMI, A.; CIFÙ, A.; BERTOLINO, G.; CAPONNETTO, F.; COTRUFO, M.; TASCINI, C.; CURCIO, F. Cytokines from Bench to Bedside: a retrospective study identifies a definite panel of biomarkers to early assess the risk of negative outcome in covid-19 patients. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 4830, 27 abr. 2022. MDPI AG.

FAN, S.; MADURGA, R.; CASTELLANO, J.; RODRIGUEZ-PASCUAL, J.; OBREGON, S.; JIMENO, S.; MONTERO, J.; WICHNER, P.; LÓPEZ-ESCOBAR, A. Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. **Bmc Emergency Medicine**, [S.L.], v. 21, n. 1, 27 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

FAN, X.; ZHU, B.; NOURI-VASKEH, M.; JIANG, C.; FENG, X.; POULSEN, K.; BARADARAN, B.; FANG, J.; ADE, E.; SHARIFI, A. Scores based on neutrophil percentage and lactate dehydrogenase with or without oxygen saturation predict hospital mortality risk in severe COVID-19 patients. **Virology Journal**, [S.L.], v. 18, n. 1, 31 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

GUADIANA-ROMUALDO, L.; ROJAS, C.; MORELL-GARCÍA, D.; ANDALUZ-OJEDA, D.; MULERO, M.; RODRÍGUEZ-BORJA, E.; BALLESTEROS-VIZOSO, A.; CALVO, M.; ALBERT-BOTELLA, L.;



GIRÁLDEZ, A. Circulating levels of calprotectin, a signature of neutrophil activation in prediction of severe respiratory failure in COVID-19 patients: a multicenter, prospective study (calcov study). **Inflammation Research**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 57-67, 30 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

GUADIANA-ROMUALDO, L.; MARTÍNEZ, M.; MULERO, M.; ESTEBAN-TORRELLA, P.; OLIVO, M.; GARCÍA, M.; CAMPOS-RODRÍGUEZ, V.; SANCHO-RODRÍGUEZ, N.; MARTÍNEZ, M.; ALCARAZ, A. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 111, p. 211-218, out. 2021. Elsevier BV.

HAN, R.; SU, H.; GUO, G.; WANG, Q.; MA, J.; LI, Z.; HUANG, S.; NI, Y.; HU, R.; HUANG, D. Prognostic Value of Immune-Inflammatory Index in PSI IV-V Patients with COVID-19. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2021, p. 1-6, 16 ago. 2021. Hindawi Limited.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY AND MEDICINE. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). **Coronavirus resource center**.

LAUXMANN, A. M. et al. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. **Int Braz J Urol**, v. 46, n. 1, p. 6-18. 2020.

LI, H.; ZHANG, J.; FANG, C.; ZHAO, X.; QIAN, B.; SUN, Y.; ZHOU, Y.; HU, J.; HUANG, Y.; MA, Q. The prognostic value of IL-8 for the death of severe or critical patients with COVID-19. **Medicine**, [S.L.], v. 100, n. 11, 19 mar. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

LIPCSEY, M.; PERSSON, B.; ERIKSSON, O.; BLOM, A.; FROMELL, K.; HULTSTRÖM, M.; HUBER-LANG, M.; EKDAHL, K.; FRITHIO, R.; NILSSON, B. The Outcome of Critically Ill COVID-19 Patients Is Linked to Thromboinflammation Dominated by the Kallikrein/Kinin System. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, 22 fev. 2021. Frontiers Media SA.

LO, SASSO, B; GAMBINO, C. M.; SCICHILONE, N.; GIGLIO, R. V.; BIVONA, G.; SCAZZONE, C.; MURATORE, R.; MILANO, S.; BARBAGALLO, M.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. Clinical Utility of Midregional Proadrenomedullin in Patients with COVID-19. **Lab Med**. v. 52, n. 5, p. 493-498, set. 2021.

LOFTUS, T.J. et al. Overlapping but Disparate Inflammatory and Immunosuppressive Responses to SARS-CoV-2 and Bacterial Sepsis: an immunological time course analysis. **Frontiers In Immunology**, v. 12. 2021.

LORÈ, N.; LORENZO, R.; RANCOITA, P.; CUGNATA, F.; AGRESTI, A.; BENEDETTI, F.; BIANCHI, M.; BONINI, C.; CAPOBIANCO, A.; CONTE, C. CXCL10 levels at hospital admission predict COVID-19 outcome: hierarchical assessment of 53 putative inflammatory biomarkers in an observational study. **Molecular Medicine**, [S.L.], v. 27, n. 1, out. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MUSSINI, C.; COZZI-LEPRI, A.; MENOZZI, M.; MESCHIARI, M.; FRANCESCHINI, E.; ROGATI, C.; CUOMO, G.; BEDINI, A.; IADISERNIA, V.; VOLPI, S. Better prognosis in females with severe COVID-19 pneumonia: possible role of inflammation as potential mediator. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 1137-1144, ago. 2021. Elsevier BV.

OMLAND, T.; PREBENSEN, C.; JONASSEN, C.; SVENSSON, M.; BERDAL, J.; SELJEFLØT, I.; MYHRE, P. Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19. **Open Heart**, [S.L.], v. 8, n. 2, dez. 2021. BMJ.



PORTACCI, A.; DIAFERIA, F.; SANTOMASI, C.; DRAGONIERI, S.; BONIELLO, E.; SERIO, F.; CARPAGNANO, G. Galectin-3 as prognostic biomarker in patients with COVID-19 acute respiratory failure. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 187, out. 2021. Elsevier BV.

PENTTILÄ, P.; VAN GASSEN, S.; PANOVSKA, D.; VANDERBEKE, L.; VAN HERCK, Y.; QUINTELIER, K.; EMMANEEL, A.; FILTJENS, J.; MALENGIER-DEVLIÉS, B. High dimensional profiling identifies specific immune types along the recovery trajectories of critically ill COVID19 patients. **Cellular And Molecular Life Sciences**, [S.L.], v. 78, n. 8, p. 3987-4002, 13 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

RIVA, G.; CASTELLANO, S.; NASILLO, V.; OTTOMANO, A.; BERGONZINI, G.; PAOLINI, A.; LUSENTI, B.; MILIĆ, J.; BIASI, S.; GIBELLINI, L. Monocyte Distribution Width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, 16 jun. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

SCHOLZ, J. R. *et al.* COVID-19, Sistema Renina- -Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.115, n.4, 2020.

SHCHERBAK, S.; ANISENKOVA, A.; MOSENKO, S.; GLOTOV, O.; CHERNOV, A.; APALKO, S.; URAZOV, S.; GARBUZOV, E.; KHOBOTNIKOV, D.; KLITSENKO, O. Basic Predictive Risk Factors for Cytokine Storms in COVID-19 Patients. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, 10 nov. 2021. Frontiers Media SA.