

Alterações de parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática

Changes in laboratory parameters in patients with COVID-19: a systematic review

Matheus Coimbra SEBOTAIO¹  0000-0001-9330-9805

Kathleen ASTURIAN¹  0000-0003-3433-0385

Olavo José VICENTE NETO²  0000-0001-9825-6909

RESUMO

O objetivo deste estudo foi identificar e reunir os principais achados disponíveis no começo da pandemia, acerca das alterações laboratoriais de pacientes internados com COVID-19 e discutir a predominância dessas alterações na gravidade do curso da doença. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, restringida a publicações até abril de 2020, utilizando as bases de dados Lilacs e Pubmed. Um total de 381 publicações foram encontradas nas bases de dados consultadas e destas, 17 publicações foram elegíveis para análise conforme os critérios de inclusão e exclusão. Parâmetros laboratoriais como a redução de linfócitos e elevação de D-dímeros, lactato desidrogenase e proteína C reativa parecem estar ligados à infecção pelo SARS-CoV-2 e podem servir como indicadores prognósticos da doença. A linfocitopenia e o aumento de D-dímeros são marcadores relacionados ao agravamento da doença e a desfechos desfavoráveis como óbito.

Palavras-chave: Biomarcadores. COVID-19. Diagnóstico Laboratorial

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São Lucas, Laboratório Clínico. Avenida Ipiranga, n. 6690, Jardim Botânico, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: K. ASTURIAN. E-mail: <asturiank@gmail.com>.

² Serviço de Farmácia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar este artigo/How to cite this article

Sebotaio MC, Asturian K, Vicente Neto OJ. Alterações de parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática. Rev Ciênc Med. 2022;31:e225379. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v31e2022a5379>



ABSTRACT

The objective of this study was to identify and gather the main findings available at the beginning of the pandemic, regarding laboratory alterations of hospitalized patients with COVID-19 and to discuss the predominance of these alterations in the severity of the course of the disease. This is a systematic literature review, restricted to publications until April 2020, using the Lilacs and Pubmed databases. A total of 381 publications were found in the consulted databases and of these, 17 publications were eligible for analysis according to the inclusion and exclusion criteria. Laboratory parameters such as the reduction of lymphocytes and the elevation of D-dimers, lactate dehydrogenase and C-reactive protein appear to be linked to SARS-CoV-2 infection and may serve as prognostic indicators of the disease. Lymphocytopenia and increased D-dimers are markers related to disease worsening and unfavorable outcomes such as death.

Keywords: Biomarkers. COVID-19. Laboratory Diagnosis.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram identificados casos de uma pneumonia de origem desconhecida em Wuhan, Hubei, China. Posteriormente, este patógeno foi identificado como SARS-CoV-2 pertencente ao gênero betacoronavírus, que também inclui o vírus da pneumonia atípica (SARS-CoV) e o vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), sendo responsável pela *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) [1].

Devido ao rápido contágio e mortalidade da COVID-19, em janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública de interesse internacional e, em março do mesmo ano, decretou a pandemia por coronavírus [2]. A doença se alastrou ao longo de dois anos e dados do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins, Maryland, EUA, mostram que até fevereiro de 2022, foram mais de 435 milhões de casos no mundo, com aproximadamente 6 milhões de óbitos [3].

O rápido contágio e disseminação do vírus se dá através da exposição às gotículas infectadas expelidas durante a fala, tosse ou espirros, sendo esse o principal meio de transmissão da doença, porém, o vírus também pode ser transmitido através de fômites, como superfícies e objetos contaminados, o que reforça a necessidade de higiene das mãos e dos ambientes constantemente. Após a infecção, o vírus invade as células hospedeiras através da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e dentro da célula do hospedeiro, acontece a replicação viral e o aumento da expressão da ECA2, resultando em uma rápida evolução da infecção. O sistema imunológico também é estimulado pelo SARS-CoV-2, causando liberação celular e de marcadores inflamatórios, como citocinas e interleucinas, o que em casos mais graves pode levar ao choque séptico, falência múltipla de órgãos e à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [4].

Ao longo de dois anos de pandemia, várias incertezas em relação à nova doença foram compreendidas, inclusive em relação à fisiopatologia e ao tratamento, descobrimento de novas variantes e o desenvolvimento de vacinas. Porém, à época, quando recém identificado o vírus e dada a rápida disseminação e gravidade da doença, estudos do mundo inteiro foram publicados a fim de buscar alternativas para amenizar os problemas causados pelo SARS-CoV-2 e elucidar incertezas em relação ao diagnóstico, prognóstico e tratamento.

Diante dessa casuística, o objetivo deste estudo foi identificar e reunir os principais achados disponíveis no começo da pandemia, acerca das alterações laboratoriais de pacientes internados com COVID-19 e discutir a predominância destas alterações na gravidade do curso da doença.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de literatura através das bases de dados Lilacs e Pubmed, restringida a publicações até abril de 2020. A busca foi realizada utilizando os descritores “*Clinical characteristics*”, “*Clinical findings*”, “*Diagnosis and serology*”, “*Laboratory findings*” AND “SARS-CoV-2” OR “COVID-19”.

Foram critérios de elegibilidade os estudos retrospectivos, incluindo séries de casos, e revisões de literatura (de qualquer tipo), que tinham como desfecho as características laboratoriais de pacientes internados com COVID-19, incluindo comparações entre grupos de pacientes, comorbidades pré-existentes, sobrevida e/ou gravidade. Os estudos foram selecionados nos idiomas português, inglês e espanhol, em uma população de adultos acima de 18 anos e usou-se o acrônimo PICO – “*Patients, Interventions, Comparasion, Outcomes*” – para classificar os grupos estudados [5].

Foram critérios de exclusão os estudos que dissertavam sobre características laboratoriais de pacientes ambulatoriais; artigos que descreviam características de exames de imagem exclusivamente; e estudos que discutiam valor prognóstico de apenas um teste laboratorial.

Títulos e resumos foram avaliados por dois revisores independentes e a leitura na íntegra foi realizada quando havia dúvidas sobre os desfechos dos estudos. Após a leitura dos títulos e resumos, os estudos foram selecionados pelos revisores e as discordâncias, se existentes, foram sanadas por consenso.

Foi usado como instrumento de coleta de dados um formulário padronizado, sendo os dados tabulados em planilha elaborada por meio do *software* Microsoft Excel®. Os resultados estão sumarizados em tabela descritiva e quantitativa de acordo com o número amostral (“n”) de pacientes analisados em cada estudo.

RESULTADOS

Dentre os 381 artigos encontrados, foram removidas as duplicatas e aplicados os critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura de títulos, resumos e texto na íntegra quando necessário, sendo selecionados para análise 17 publicações, como mostra a Figura 1. Todos os estudos selecionados eram retrospectivos, incluindo séries de casos.

Entre os estudos selecionados, dois comparavam características clínicas e laboratoriais de pacientes sobreviventes e não sobreviventes, seis comparavam características de pacientes graves em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e pacientes não graves, dois analisaram casos fatais, e sete analisaram parâmetros laboratoriais de casos confirmados, sendo um deles em profissionais de saúde [1,6-21].

Os parâmetros bioquímicos analisados nos estudos foram: Proteína C Reativa (PCR), Lactato Desidrogenase (LDH), bilirrubinas totais, ureia, creatinina, Creatina Quinase (CK), procacitonina, Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Aminotransferase (AST), ferritina, albumina e glicose. Já os hematológicos e de coagulação foram: hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, D-dímeros, Tempo de Protrombina (TP) e fibrinogênio. Os parâmetros em comum na maioria dos estudos foram indicados de forma qualitativa conforme seus níveis – elevado, reduzido ou normal. O Exame Qualitativo de urina (EQU) foi um parâmetro analisado em apenas um estudo [6].

A revisão obteve um número amostral de 3725 pacientes, sendo 1099 e 34 o maior e o menor, respectivamente, número de pacientes avaliados [1,8]. As Tabelas 1 e 2 mostram as alterações bioquímicas e hematológicas, respectivamente, mais citadas nos estudos e consideradas de maior relevância clínica. As alterações laboratoriais mais frequentes incluíram linfocitopenia, elevação da PCR, aumento de D-dímeros e de LDH.

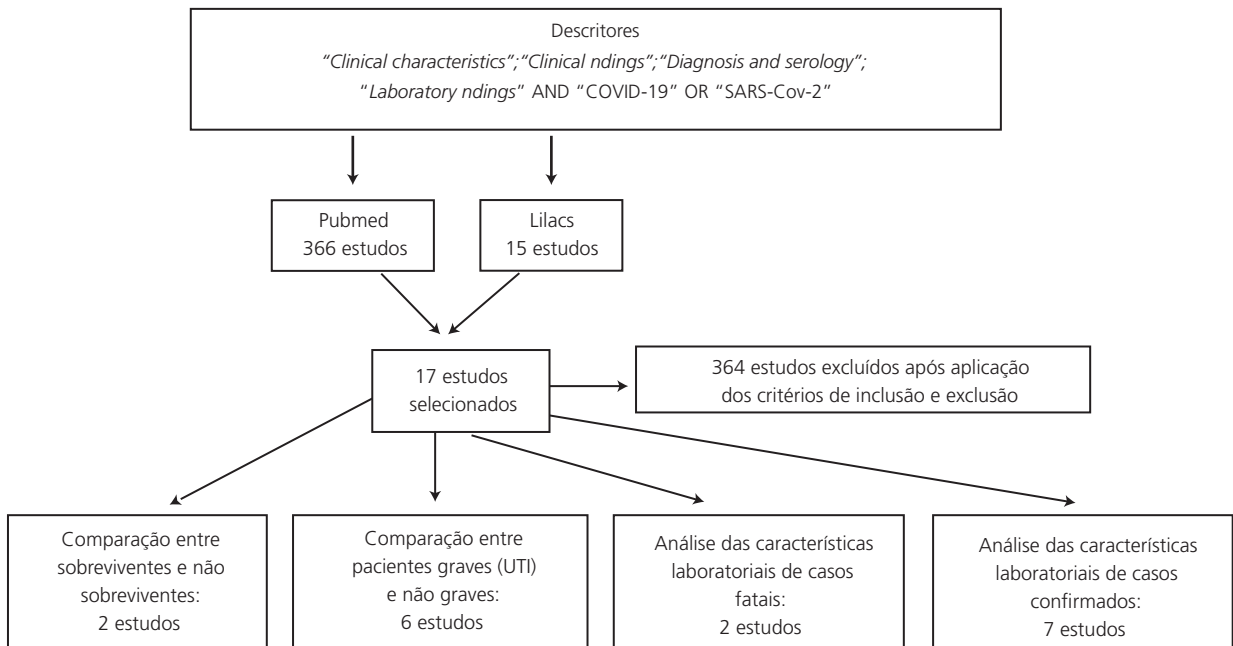


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.

Tabela 1 – Alterações bioquímicas frequentes em pacientes com COVID-19.

Artigo	n	PCR	LDH	Ur	Cr	Proc	ALT	AST	Fer
Guan <i>et al.</i> [1]	1099	↑	–	–	–	↑	↑	↑	–
Lei <i>et al.</i> [8]	34	↑	–	↑	↑	↑	–	–	–
Chen <i>et al.</i> [6]	274	↑	↑	–	–	↑	–	–	↑
Zhou <i>et al.</i> [7]	191	–	↑	–	–	–	↑	–	↑
Wan <i>et al.</i> [9]	135	–	↑	–	–	–	–	↑	–
Huang <i>et al.</i> [10]	41	–	↑	–	–	↑	–	↑	–
Xu <i>et al.</i> [16]	62	–	↑	–	–	–	–	↑	–
Qin <i>et al.</i> [11]	452	↑	–	–	–	↑	–	–	↑
Chen <i>et al.</i> [17]	99	↑	↑	↑	↓	–	↑	↑	↑
Zheng <i>et al.</i> [12]	161	↑	↑	–	–	–	–	–	–
Zhang <i>et al.</i> [18]	95	↑	↑	–	–	–	↑	↑	–
Wang <i>et al.</i> [21]	80	–	↑	–	↑	–	↑	↑	–
Goyal <i>et al.</i> [19]	393	↑	–	–	–	↑	↑	↑	↑
Li <i>et al.</i> [20]	225	↑	–	–	–	–	–	–	–
Wang <i>et al.</i> [13]	125	↑	↑	↓	–	–	↑	↑	–
Tu <i>et al.</i> [14]	174	↑	–	–	–	–	–	–	–
Du <i>et al.</i> [15]	85	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	–

Nota: ↑: Elevado; ↓: Reduzido; –: Não relatado no estudo; ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; Cr: Creatinina; Fer: Ferritina; LDH: Lactato Desidrogenase; n: Número de pacientes no estudo; PCR: Proteína C Reativa; Proc: Procalcitonina; Ur: Ureia.

Como marcadores precoces de gravidade, a linfocitopenia foi observada de maneira persistente em casos graves, da admissão até o desfecho final, quando comparados aos pacientes com sintomas leves e moderados [1,7]. A diminuição dos linfócitos foi citada em 16 artigos de um total de 17 selecionados, ou seja, esse parâmetro foi consensual entre os autores, tanto em casos graves quanto em casos não graves.

Tabela 2 – Alterações hematológicas frequentes em pacientes com COVID-19.

Artigo	n	Leuc	Neut	Linf	PLT	D-dím	TP
Guan <i>et al.</i> [1]	1099	↓	–	↓	↓	↑	–
Lei <i>et al.</i> [8]	34	↑	↑	–	–	↑	–
Chen <i>et al.</i> [6]	274	–	↑	↓	–	↑	–
Zhou <i>et al.</i> [7]	191	–	–	↓	–	↑	–
Wan <i>et al.</i> [9]	135	–	–	↓	–	↑	–
Huang <i>et al.</i> [10]	41	↓	–	↓	–	↑	↑
Xu <i>et al.</i> [16]	62	↓	–	↓	–	–	–
Qin <i>et al.</i> [11]	452	↑	–	↓	–	–	–
Chen <i>et al.</i> [17]	99	↑	↑	↓	–	↑	↓
Zheng <i>et al.</i> [12]	161	↓	–	↓	–	–	–
Zhang <i>et al.</i> [18]	95	↑	↑	↓	–	↑	–
Wang <i>et al.</i> [21]	80	↓	–	↓	–	–	↑
Goyal <i>et al.</i> [19]	393	–	–	↓	↓	↑	–
Li <i>et al.</i> [20]	225	↓	–	↓	–	–	–
Wang <i>et al.</i> [13]	125	↓	–	↓	↓	↑	–
Tu <i>et al.</i> [14]	174	↑	–	↓	–	↑	–
Du <i>et al.</i> [15]	85	↑	↑	↓	↓	↑	↑

Nota: ↑: Elevado; ↓: Reduzido; – : Não relatado no estudo; D-dím: D-dímeros; Leuc: Leucócitos; Linf: Linfócitos; n: Número de pacientes no estudo; Neut: Neutrófilos; PLT: Plaquetas; TP: Tempo de Protrombina.

A elevação de D-dímeros também foi um parâmetro consensual entre os estudos, sendo o seu aumento relacionado ao mau prognóstico na admissão. De acordo com Fei Zou *et al.* [7], a dosagem de D-dímeros acima de 1µg/mL está associada ao óbito. Além disso, Huang *et al.* descreveram que pacientes internados na UTI apresentaram elevação desse teste de coagulação no momento da admissão hospitalar [10]. Marcadores inflamatórios como PCR, ferritina, neutrófilos e procalcitonina também se apresentaram aumentados na admissão hospitalar.

A contagem de leucócitos na admissão hospitalar foi controversa, pois alguns estudos descreveram leucopenia, enquanto outros, leucocitose. Porém, a leucocitose pode representar mau prognóstico e estar associada ao óbito, principalmente em pacientes com infecção secundária [6,7]. A controvérsia em relação ao leucograma também ocorreu quando comparado pacientes graves (internados em UTI) e pacientes não graves, pois foi relatado nos estudos tanto leucocitose, quanto leucopenia. A alteração do leucograma associado com a diminuição de linfócitos foi descrita com maior frequência em pacientes recebendo cuidados de terapia intensiva [1,6,9,11-14,19]. Na hipótese de Zhang *et al.* [18], a leucocitose pode ser resultante da inflamação causada pelo SARS-CoV-2 e parece estar mais presente do que a leucopenia em pacientes com COVID-19.

Marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina e ferritina), marcadores de coagulação (D-dímeros, contagem de plaquetas e TP), marcadores de lesão renal (creatinina, ureia, proteinúria e hemoglobínúria no EQU) e cardíaca (LDH), também estavam acima dos níveis normais em pacientes que necessitaram de cuidados intensivos. O aumento dos marcadores inflamatórios associado às alterações do leucograma sugere uma resposta inflamatória causada pela COVID-19 em pacientes com ou sem infecção secundária, e a elevação dos parâmetros de coagulação, como TP e D-dímeros, parece ser característica de casos graves, refletindo um estado de hipercoagulação e hiperfibrinólise causados pelo vírus [6,8-12,14,17,19,20].

Os resultados laboratoriais de pacientes que evoluíram a óbito foram consensuais entre os autores: linfocitopenia somada à elevação de ALT, AST, LDH, PCR, ferritina, procalcitonina e D-dímeros [6,7,14-16,18]. No estudo de Zhang *et al.* [18], o aumento de AST e ALT não foi significativo nos casos graves e pode ser

resultante de outros fatores como imunidade, inflamação e uso de medicamentos, porém, a maioria dos estudos mostrou que as enzimas hepáticas estavam alteradas.

DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nessa revisão possuem diversas limitações e vieses, que devem ser fortemente considerados. As limitações incluem a escassez de dados, amostragem pequena, informações laboratoriais incompletas e a falta de dados sobre utilização de medicamentos prévios (que pode ter influência sobre determinados parâmetros). Ressalta-se o viés genético, por se tratar de estudos, majoritariamente, em população asiática; o viés linguístico, por se tratar de publicações originalmente escritas em chinês e após traduzidas para publicação; e o viés temporal, pelo fato de ser estudos do começo da pandemia.

Esta revisão apresenta dados importantes do início da pandemia, que pode não refletir à realidade atual. Por conta disso, incluiu-se uma breve discussão acerca dos estudos mais recentes sobre os achados laboratoriais comparando-os com os achados do começo da pandemia.

Kazemi *et al.* [22] escreveram uma revisão sistemática e metanálise incluindo estudos transversais, estudos de coorte e de caso controle, até maio de 2020. Os resultados da metanálise mostraram que pacientes graves apresentaram um aumento significativo da contagem de leucócitos e proteína C reativa, ao passo que a contagem de linfócitos diminuiu. Teimury *et al.* [23] relataram que existe uma relação significativa entre a leucocitose e a linfocitopenia, onde a queda do número de linfócitos está associada à demanda de oxigênio e, conseqüentemente, à gravidade da doença nos pacientes com COVID-19. Esses achados vão ao encontro dos resultados obtidos em nosso estudo, onde a diminuição dos linfócitos e o aumento de PCR foram marcadores importantes da evolução da doença. A alteração do leucograma, embora um resultado controverso no nosso estudo, também foi citado em ambos os artigos.

Linfocitopenia e aumento da PCR também foram resultados encontrados na revisão sistemática e metanálise de Khamis *et al.* [24], bem como o aumento da dosagem de creatinina sérica e de LDH. Essas informações também podem ser acrescidas aos achados de Pink *et al.* [25], que detectaram aumento em marcadores pró-inflamatórios (PCR e procalcitonina) em pacientes com algum tipo de infecção bacteriana sobreposta à COVID-19.

A COVID-19 predispõe a eventos tromboembólicos devido ao excesso de inflamação, lesões celulares e ativação plaquetária [26]. Baseados em diversos estudos, Teimury *et al.* [23] enfatizaram a ocorrência de coagulopatias, como embolia pulmonar e tromboembolismo, em pacientes com COVID-19 e ressaltam a importância da dosagem de marcadores de coagulação, como D-dímeros e contagem de plaquetas, para prognóstico destes pacientes, já que a elevação dos D-dímeros e a plaquetopenia estão relacionadas com casos graves e óbitos.

Um consenso internacional que reuniu estudos até outubro de 2021 sobre biomarcadores de risco trombótico na COVID-19, também descreve que a elevação dos D-dímeros e a plaquetopenia são indicativos de má evolução da doença, o que reitera a necessidade de trombopprofilaxia nas unidades de terapia intensiva. O consenso também evidenciou o desuso do tempo de protrombina como marcador de coagulação na COVID-19, muito utilizado no início da pandemia; porém, atualmente, seus valores se apresentam normais na maioria dos casos, estando raramente prolongado em pacientes graves [26].

Marcadores de Lesão Renal Aguda (LRA), como alteração da creatinina sérica e EQU, podem ser úteis na avaliação de pacientes com COVID-19, como mostra os estudos de Tao Chen, *et al* [6] e Inah, *et al* [27]. A

LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 está associada a maior mortalidade e um pior prognóstico [27]. Na nossa revisão, porém, a creatinina sérica só foi avaliada em quatro estudos e os resultados foram divergentes entre si.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações impostas pelos estudos selecionados, observa-se que alguns parâmetros laboratoriais, como a redução de linfócitos, a elevação de D-dímeros, LDH e PCR, parecem estar ligados à infecção pelo SARS-CoV-2 e podem servir como indicadores prognósticos da doença.

A linfocitopenia e o aumento de D-dímeros são marcadores relacionados ao agravamento da doença e a desfechos desfavoráveis, como óbito. Essas alterações se mostraram presentes no nosso estudo e seguem descritas como alterações frequentes e importantes em estudos mais atuais e robustos, podendo concluir que essa é uma alteração laboratorial de mau prognóstico na COVID-19.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Residência Apoio Diagnóstico e Terapêutico e ao Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

COLABORAÇÕES

Sebotaio MC, é o autor principal do artigo sendo responsável pela escrita integral do texto, concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados. Asturian K, é responsável pela escrita do texto, desenho do estudo, análise e interpretação dos dados. Vicente Neto OJ, é responsável pela concepção, desenho do estudo, revisão crítica ao conteúdo intelectual e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020[citado 2020 Abril 30];382(18):1708-20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
2. World Health Organization. Coronavirus Disease Pandemia. Geneva: World Health Organization; 2020[citado 2020 May 20]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. 2021[citado 2022 Fev 28]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *J Am Med Assoc.* 2020[citado 2020 Jul. 10];324(8):782-93. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
5. Santos C, Pimenta C, Nobre M. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enferm.* 2007;15(3):2-5. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368(1091):1-12. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E Clinical Med.* 2020;21:100331. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>

9. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020;92(7):797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
10. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;28(71):762-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
12. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020[citado 2020 Maio 24];24(6):3404-10. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/20711>
13. Wang R, Pan M, Zhang X, Han M, Fan X, Zhao F, *et al.* Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int J Infect Dis.* 2020;95:421-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>
14. Tu WJ, Cao J, Yu L, Hu X, Liu Q. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1117-20. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06023-4>
15. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, *et al.* Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>
16. 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[citado 2020 junho 15];368(m606):1-7. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606>
17. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
18. 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[citado 2020 Maio 25];21(74):1-10. Disponível em: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01338-8>
19. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, *et al.* Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020[citado 2020 Maio 30];100(1):1-3. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>
20. Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, *et al.* Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127(104363):1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104363>
21. Wang X, Liu W, Zhao J, Lu Y, Yu C, Hu S, *et al.* Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J Hosp Infect.* 2020;105(3):399-403. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.04.019>
22. Kazemi E, Soldoozi Nejat R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12941-021-00420-3>
23. Teimury A, Khameneh MT, Khaledi EM. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00655-6>
24. Khamis AH, Jaber M, Azar A, Al Qahtani F, Bishawi K, Shanably A. Clinical and laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(9):1706-18. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.12.003>
25. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, *et al.* C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection.* 2021;49(5):935-43. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01615-8>
26. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, *et al.* Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol.* 2022 [citado 2020 Fev 20];19:475-95. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41569-021-00665-7>
27. Pecky IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Silva R, *et al.* A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):551-71. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>

Recebido em: 2 de junho de 2021

Versão Final: 01 de março de 2022

Aprovado: 8 de agosto de 2022