

EVOLUÇÃO CLÍNICA ASSOCIADA AOS MARCADORES DE ALTERAÇÃO/LESÃO HEPÁTICA E INFLAMAÇÃO DE PACIENTES COM COVID-19 INTERNOS NO HOSPITAL REGIONAL DO BAIXO AMAZONAS, PARÁ, BRASIL.

¹Marlison Wesley Miranda Viana, acadêmico de Enfermagem da Universidade da Amazônia (UNAMA). E-mail: marlisonmiranda035@gmail.com; ²Deliane dos Santos Soares, acadêmica de Farmácia da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA); ³Yasmin Garcia Silva Corrêa, acadêmica de Biotecnologia da Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA); ⁴Carla Sousa da Silva, enfermeira no Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA) e mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Oeste do Pará (PPGCSA/ISCO/UFOPA); ⁵Katrini Guidolini Martineli, PhD e docente no Instituto de Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); ⁶Vanessa Salete de Paula, PhD e pesquisadora no Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (IOC – Fiocruz/RJ); ⁷Lívia Melo Villar, PhD e pesquisadora no Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (IOC – Fiocruz/RJ); ⁸Luana Lorena Silva Rodrigues, PhD e docente permanente no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Oeste do Pará (PPGCSA/ISCO/UFOPA).

Introdução: A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, isolado em 2019 de pacientes em Wuhan, na China. A COVID-19 se espalhou rapidamente pelo mundo e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) é o desfecho mais complicado que o SARS-CoV-2 pode causar no indivíduo por demandar muitas intervenções médicas e ter maior risco de óbito. O presente estudo tem por objetivo investigar a associação da evolução clínica com os marcadores laboratoriais de alteração/lesão hepática e inflamação de pacientes diagnosticados com COVID-19 internados em clínicas e Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA). **Metodologia:** Trata-se de um estudo de coorte longitudinal retrospectivo realizado a partir da coleta de dados de prontuários eletrônicos de pacientes internos por COVID-19 durante os anos de 2020, 2021 e 2022 em clínicas e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no HRBA, localizado em Santarém-Pará, realizado entre fevereiro e setembro de 2022. Os marcadores de alteração/lesão hepática (MAHs) definidos foram Transaminase oxalacética (AST/TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (ALT/TGP), Gama Glutamil Transferase (gGT), Fosfatase Alcalina (ALP) e Bilirrubinas séricas. Os marcadores da inflamação (MIs) foram Proteína C reativa (PCR), Dímero D (D-dímero), Saturação de Oxigênio (SO₂) e contagem de Linfócitos. Os intervalos de coleta determinados para o acompanhamento longitudinal dos exames laboratoriais de MAHs e MIs foram: na internação (dia zero), 7 dias, 14 dias, 21 dias e 30 dias durante a internação e, ainda, na consulta de retorno ocorrida cerca de 7 dias após a alta hospitalar. Após esta catalogação nos intervalos determinados foi calculada a mediana dos resultados dos hospitalizados para avaliação da evolução clínica com os resultados de MAHs e MIs. **Resultados:** Durante o período de estudo, foram selecionados prontuários de 120 pacientes hospitalizados, sendo por ano, 40 em 2020, 70 em 2021 e 10 em 2022. A média de idade dos pacientes hospitalizados foi de 53 anos, 56,6% (68/120) eram do sexo masculino e 47,5% (57/120) evoluíram a óbito. Observou-se que 91,6% (110/120) dos hospitalizados foram admitidos em UTI por necessitar de ventilação mecânica invasiva (VMI) ou outro suporte ventilatório, enquanto apenas 8,4% (10/120) permaneceram em clínicas destinadas como unidades não-intensivas de COVID durante todo o período de internação. Dos pacientes que evoluíram a óbito, a maioria tinha idade igual ou superior a 60 anos (59,6%; 34/57), sexo masculino (61,4%; 35/57), acompanhados de história de patologia pregressa de hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, malignidade e/ou obesidade (57,9%; 33/57). A mediana dos níveis de MAHs identificados nos intervalos de coleta determinados revelou que 36,6% (44/120), 33,3% (40/120), 19,1%

(23/120), 6,6% (8/120) e 5,0% (6/120) dos pacientes hospitalizados apresentaram alteração de AST/TGO, ALT/TGP, gGT, ALP e Bilirrubinas respectivamente. Enquanto que a mediana dos MIs revelou que 88,3% (106/120), 19,1% (23/120), 15,0% (18/120) e 83,3% (100/120) apresentaram alteração de PCR, D-dímero, SO₂ e contagem de Linfócitos, respectivamente. A progressão temporal dos níveis de MAHs e MIs detalhados na Tabela 1 representa a mediana desses valores com intervalo de confiança de 95% coletado a cada 7 dias ao longo do tempo de internação para cada paciente. Em geral, foi observada uma elevação característica nos marcadores laboratoriais a partir da segunda semana de internação (14 dias) (Tabela 1). Em uma análise comparativa os pacientes das UTIs adulto apresentaram valor mediano nos MAHs de 47,7 U/L para AST/TGO (Referência: 11 a 30 U/L), 54 U/L para ALT/TGP (Referência: 11 a 45 U/L), 136,5 U/L para gGT (Referência: 7 a 58 U/L), 80 U/L para ALP (Referência: 27 a 100 U/L), 0,42 mg/dL para Bilirrubina total (Referência: 1.2 mg/dL); e para os MIs de 26,4 mg/L para PCR (Referência: 5 mg/L), 3.903 ng/mL para D-dímero (Referência: Menor ou igual a 500 ng/mL), 95,5% para SO₂ (Referência: 75 a 99 %) e contagem de Linfócitos a 20/mm³ (Referência: 22 a 45/mm³) (Tabela 1). Em contrapartida, os internos em clínicas apresentaram mediana de MAHs de 51 U/L para AST/TGO (Referência: 11 a 30 U/L), 54 U/L para ALT/TGP (Referência: 11 a 45 U/L), 76 U/L para gGT (Referência: 7 a 58 U/L), 108 U/L para ALP (Referência: 27 a 100 U/L), 0,8 mg/dL para Bilirrubina total (Referência: 1.2 mg/dL); e para MIs de 44,6 mg/L para PCR (Referência: 5 mg/L), 118,0 ng/mL para D-dímero (Referência: Menor ou igual a 500 ng/mL), 95,7% para SO₂ (Referência: 75 a 99 %) e contagem de Linfócitos a 10,6/mm³ (Referência: 22 a 45/mm³) (Tabela 1). A mediana dos resultados nos MAHs e MIs entre os pacientes que evoluíram a óbito revelou alteração de 44 U/L para AST/TGO (Referência: 11 a 30 U/L), 39,5 U/L para ALT/TGP (Referência: 11 a 45 U/L), 114,5 U/L para gGT (Referência: 7 a 58 U/L), 67 U/L para ALP (Referência: 27 a 100 U/L), 0,5 mg/dL para Bilirrubina total (Referência: 1.2 mg/dL), 166,2 mg/L para PCR (Referência: 5 mg/L), 3.042 ng/mL para D-dímero (Referência: Menor ou igual a 500 ng/mL), 96% para SO₂ (Referência: 75 a 99 %) e contagem de Linfócitos a 2,65/mm³ (Referência: 22 a 45/mm³). Em síntese, identificamos uma alta proporção (64,1%; 77/120) de pacientes internos por COVID-19 no HRBA que apresentavam elevações nos níveis de transaminases. Entre os hospitalizados que vieram a óbito, houve um aumento significativo nos níveis de gGT (22,8% 13/57), PCR (92,9% 53/57) e D-dímero (24,5% 14/57) e, diminuição na contagem de Linfócitos (92,9% 53/57).

Tabela 1. Mediana dos marcadores de alteração/lesão hepática (MAHs) e marcadores da inflamação (MIs) de pacientes hospitalizados por COVID-19 entre 2020 e 2022 no Hospital Regional do Baixo Amazonas, Santarém-Pará, Brasil.

Local de internação	Intervalo em dias durante a internação					Intervalo em dias após alta hospitalar	Valores de referência
	0	7	14	21	30		
UTI adulto							
AST/TGO*	52	49.5	45	46	58.5	31	11 a 30 U/L
ALT/TGP*	53	55	51	49	62.5	20.5	11 a 45 U/L
gGT*	136.5	185	102.5	121.5	195	-*	7 a 58 U/L
ALP*	91.5	78	80	79.5	233.5	-*	27 a 100 U/L
BT*	0.5	0.5	0.5	0.35	0.35	0.45	1.2 mg/dL
PCR*	169.0	27.7	17.3	150.7	25.2	5.8	5 mg/L

D-dímero*	4.821	2.582	2.986	>5000	>5000	1.668	Menor ou igual a 500 ng/mL
SO ₂ *	94.5	95	96	93	98	97	75 a 99 %
Linfócitos*	3.45	3.1	11.6	28.4	34.8	29.95	22 a 45/mm ³
UTI neonatal ou pediátrica							
AST/TGO*	59	50	58	49	113	-*	11 a 30 U/L
ALT/TGP*	75	55	48	53	60	-*	11 a 45 U/L
gGT*	-*	193	166	186	204	-*	7 a 58 U/L
ALP*	-*	263	180	185	325	-*	27 a 100 U/L
BT*	0.2	0.7	0.7	1.0	1.8	-*	1.2 mg/dL
PCR*	52.9	83.4	113.1	114.5	94.1	-*	5 mg/L
D-dímero*	4.821	-*	-*	-*	-*	-*	Menor ou igual a 500 ng/mL
SO ₂ *	96	98	89	26	98	-*	75 a 99 %
Linfócitos*	32.6	61.2	20.3	8.1	8.8	-*	22 a 45 / mm ³
Clínicas adulto							
AST/TGO*	39	58	51	39	1.540	-*	11 a 30 U/L
ALT/TGP*	33	68	51	54	4.320	-*	11 a 45 U/L
gGT*	245	2.895	76	65	64	-*	7 a 58 U/L
ALP*	183	102	108	-*	-*	-*	27 a 100 U/L
BT*	0.4	14.0	0.2	0.3	1.2	10.0	1.2 mg/dL
PCR*	24.2	3.7	65.0	108.1	113.9	12.8	5 mg/L
D-dímero*	118.0	-*	-*	-*	-*	-*	Menor ou igual a 500 ng/mL
SO ₂ *	97	96	95.5	-*	95	-*	75 a 99 %
Linfócitos*	4.4	5.2	14.7	6.6	15.3	21.8	22 a 45 / mm ³

*AST/TGO=Transaminase oxalacética, ALT/TGP=Transaminase Glutâmico Pirúvica, gGT=Gama Glutamil Transferase, ALP=Fosfatase Alcalina, BT=Bilirrubina Total, PCR=Proteína C reativa, D-dímero=Dímero D, SO₂=Saturação de Oxigênio, Linfócitos=contagem de Linfócitos no hemograma e -=ausência de resultado de exame laboratorial no prontuário eletrônico.

Considerações finais: Em síntese, o presente estudo demonstrou que durante a pandemia da COVID-19 no único hospital de referência no oeste do Pará a maior parte dos casos de pacientes internos por COVID-19 foram do sexo masculino, com história de doenças pregressas, internos em UTI, dos quais cerca da metade foi a óbito, com elevações mais expressivas nos marcadores laboratoriais de gGT seguida de PCR e D-dímero e, diminuição da contagem de Linfócitos.

Palavras-chaves: SARS-CoV-2; COVID-19; Marcadores hepáticos; Inflamação; Virologia; Saúde Pública

Financiamento: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Oeste do Pará (PPGCSA/ISCO/UFOPA) e Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz (IOC – Fiocruz/RJ).

Referências:

Diaz-Louza C, Barrera-Lopez L, Lopez-Rodriguez M, et al. **Relação longitudinal de lesão hepática com biomarcadores de inflamação em pacientes hospitalizados com COVID-19 usando uma abordagem de modelagem conjunta.** Sci Rep. 2022;12(1):5547. Publicado em 1º de abril de 2022. DOI:10.1038/s41598-022-09290-x. Acesso em: 28 de set.2022.

Fu Y, Zhu R, Bai T, et al. **Características clínicas de pacientes infectados com doença de coronavírus 2019 com bioquímica hepática elevada: um estudo retrospectivo multicêntrico.** Hepatologia. 2021;73(4):1509-1520. DOI: 10.1002/hep.31446. Acesso em: 30 de set.2022.

Yip TC, Lui GC, Wong VW, et al. **A lesão hepática está independentemente associada a resultados clínicos adversos em pacientes com COVID-19.** Intestino. 2021;70(4):733-742. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321726. Acesso em: 02 de out.2022.