

Biomarcadores prognósticos da covid-19 na residência de clínica médica: Um relato de experiência

Covid-19 prognostic biomarkers in medical clinic residence: An experience report

DOI:10.34117/bjdv7n11-297

Recebimento dos originais: 12/10/2021

Aceitação para publicação: 18/11/2021

Daniela Cristina Tiago

Bacharel em Medicina (Universidade Evangélica de Goiás)

Universidade Evangélica de Goiás

Endereço completo: Av. Universitária Km. 3,5 -

Cidade Universitária – Anápolis-GO

E-mail: danielatiago7@gmail.com

Thiago dos Santos Vieira

Médico Emergencista - Pós-graduado em Gestão em Saúde (Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein)

Universidade Evangélica de Goiás

Endereço completo: Av. Universitária Km. 3,5 -

Cidade Universitária - Anápolis-GO

E-mail: thiagodsvieira88@gmail.com

RESUMO

A pandemia do SARS-COV-2 afetou a toda a sociedade e significou um desafio para a ciência. Ainda hoje, o vírus e as consequências das medidas sanitárias para conter seu espalhamento não são totalmente compreendidos. O método diagnóstico por excelência é laboratorial, o RT-PCR, mas não dirime a necessidade da prática clínica, sobretudo para a avaliação da gravidade da doença instalada e do prognóstico em geral. Vários são os exames laboratoriais, ou biomarcadores, para se definir a gravidade do estado de saúde do paciente, necessidade de ventilação mecânica, internação e probabilidade de óbito. Partindo do contexto da residência Clínica Médica da Universidade Evangélica de Goiás e do contato com pacientes infectados com o novo-Coronavírus nos seus serviços ambulatoriais e hospitalares, o objetivo do presente trabalho é relatar a experiência de uma residente com o uso desses biomarcadores na definição prognóstica, comparando a rotina da prática na residência com as informações da literatura médica mais atual sobre este assunto. Os biomarcadores mais utilizados na prática foram PCR - proteína C-reativa, D-dímero, plaquetopenia e linfocitopenia. Na literatura, nota-se que há boas evidências para o uso desses biomarcadores, uma vez que foram os mais citados e referidos com significância estatística para tanto. Conclui-se que a prática na residência de Clínica Médica, quanto a esses biomarcadores, aproxima-se bastante da realidade retratada na literatura científica mais atual e pela necessidade de mais estudos para caracterizar melhor sua relação prognóstica.

Palavras-chave: COVID-19, Biomarcadores, Prognóstico.

ABSTRACT

The SARS-COV-2 pandemic affected the entire society and represented a challenge for science. Even today, the virus and the consequences of sanitary measures for its spread are not fully understood. The diagnostic method par excellence is the RT-PCR, but it does not eliminate the need for clinical practice, especially for the assessment of the severity of the installation and the prognosis in general. There are several laboratory tests, or biomarkers, to define the severity of the patient's health status, need for mechanical ventilation, hospitalization and probability of death. Starting from the context of the Medical Clinic residency at the Universidade Evangélica de Goiás and the contact with patients infected with the novel-Coronavirus in their outpatient and hospital services, the aim of this paper is to report the experience of a resident with the use of these biomarkers in the prognostic definition, comparing the routine of practice in the residency with information from the most current medical literature on this subject. The most used biomarkers in practice were CRP - C-reactive protein, D-dimer, thrombocytopenia and lymphocytopenia. In the literature, it is noted that there is good evidence for the use of these biomarkers, since they were the most cited and with statistical significance. It is concluded that the practice in the Internal Medicine residency regarding these biomarkers is very close to the reality portrayed in the most current scientific literature and due to the need for more studies to better characterize their prognostic relationship.

Keywords: COVID-19, Biomarkers, Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarava o início da pandemia de SARS-COV-2, também chamado COVID-19, no que foi seguida por muitos países. A sociedade como um todo foi atingida por medidas que visavam à contenção do espalhamento do vírus, o que significou importantes alterações em vários determinantes da saúde, em um país com políticas públicas de saúde já deficitárias. Desde o adoecimento em si, pelo número expressivo de contaminados e de mortes, passando pelos impactos sobre a saúde mental dos indivíduos e pelas perdas econômicas, bem como pelas novas dinâmicas de trabalho impostas pelas restrições de circulação de pessoas, o início e o desenrolar da pandemia trouxeram enormes desafios aos cientistas, aos profissionais da saúde e à população de um modo geral.

A comunidade científica respondeu rápido a esse desafio inesperado. Já com mais de um ano do início da pandemia, muito conhecimento se acumulou na forma de estudos, artigos e grupos de trabalho, no esforço de compreender todas as facetas tanto da realidade do próprio vírus SARS-COV-2, quanto de seus impactos sobre a saúde e sobre as determinantes de saúde anteriormente mencionadas. A recomendação do uso de testes para detecção do vírus, como o RT-PCR (real time - polymerase chain reaction), bem como testes imunológicos, não leva, muitas vezes, em consideração a realidade

socioeconômica de várias regiões do mundo, menos favorecidas economicamente, ou verdadeiramente sem recursos básicos de saúde. Também se valorizam testes mais baratos que, de maneira indireta, possam auxiliar o diagnóstico e, mais ainda, servir como avaliadores da gravidade da doença instalada ou para a predição de seu desenvolvimento futuro. Igualmente, busca-se protocolos de diagnóstico clínico (PLATERO; GOMES, 2020). Além dos métodos laboratoriais, buscou-se também meios de diagnóstico e prognóstico através do conhecimento clínico e imagiológico, de modo a possibilitar a melhor atuação médica possível em cada contexto.

As análises laboratoriais fazem parte do tripé do método clínico atual, junto da anamnese e do exame físico. Como tal, são definidoras de metodologias diagnósticas, mas também como forma de obter informação prognóstica e preditora da evolução do paciente. A testagem diagnóstica em massa seria ideal no caso de uma pandemia (LAI; LAM, 2021), mas implementá-la não foi totalmente possível por vários motivos, sendo válido adotar-se métodos clínicos e laboratoriais indiretos, como é o caso dos biomarcadores (MELO et al., 2020). A associação dos laboratoriais confirmatórios com uma boa anamnese e com o exame físico permite, em muitos casos, perceber-se a gravidade da doença e indicar seu prognóstico (SACCO et al., 2020). Na pandemia do novo coronavírus-2019, portanto, os exames laboratoriais, além dos exames diagnósticos, serviram tanto como complementação para o diagnóstico clínico da doença, quanto como preditores de sua gravidade e da probabilidade de boa ou má evolução, orientando condutas nos serviços de saúde (XAVIER et al., 2020).

No contexto da residência em clínica médica nos anos de 2020 e 2021, o acompanhamento de pacientes potencialmente infectados, infectados e sintomáticos com a COVID-19 é rotineiro. Após confirmada a infecção, com os testes adequados associados ao quadro clínico, é igualmente comum que se lance mão de vários exames laboratoriais e de imagem para o acompanhamento do paciente, tendo em vista a percepção clínica e as evidências científicas de sua relação com a gravidade da doença e com o prognóstico. Para um residente, compreender o uso que se faz desses exames é integrar a parte teórica do nosso aprendizado com a sua parte prática, na busca pela melhor abordagem ao paciente e exercício adequado da arte médica.

Tendo isso em vista, o objetivo do presente trabalho é relatar as percepções de uma residente de clínica médica quanto ao uso desses biomarcadores durante os rodízios da residência, comparando-as com as evidências científicas mais atuais sobre esses biomarcadores e sua relação com o prognóstico da infecção pelo SARS-COV-2.

2 OBJETIVOS

Relatar as percepções de uma residente de Clínica Médica da Universidade Evangélica de Goiás quanto ao uso desses biomarcadores durante os rodízios da residência, comparando-as com as evidências científicas mais atuais sobre esses biomarcadores e sua relação com o prognóstico da infecção pelo SARS-COV-2.

3 RELATO DE EXPERIÊNCIA

Durante a residência, os principais locais de contato com pacientes com COVID-19 foram nos hospitais situados na cidade de Anápolis, interior do Estado de Goiás, principalmente no Hospital de Urgências de Anápolis (HUANA), Hospital Evangélico de Goiás (HEG) e Santa Casa de Misericórdia de Anápolis. Nos vários rodízios, esse contato e acompanhamento aconteceu principalmente nas enfermarias gerais e no rodízio de Cardiologia. Nos outros rodízios, que consistem em outras especialidades médicas como Nefrologia, Pneumologia, Gastroenterologia e Endocrinologia e Infectologia, apesar de ter aparecido um ou outro caso de COVID-19 durante os atendimentos ambulatoriais e hospitalares, não foram assim tão numerosos quanto nos primeiros. Em cada um desses rodízios, apesar de se buscar a integralidade orgânica da pessoa humana, como deve ser, e a sua integração com o atendimento médico, o foco em um sistema orgânico ou um modo peculiar de atendimento próprios de cada especialidade significam, de certa forma, uma seletividade de atenção a determinada parte do organismo e a um determinado grupo mais comum de pacientes e de doenças correlatas, com evidentes consequências para o atendimento em si - embora não em sua qualidade, no que tange aos exames laboratoriais. Por isso, a abordagem da clínica geral nas enfermarias e nas unidades de terapia intensiva foram, deste ponto de vista, mais proveitosas para o aprendizado sobre os biomarcadores que ora estudamos.

A COVID-19 é uma doença que afeta principalmente os pulmões. A replicação viral intracelular e a consequente apoptose causa liberação de marcadores da inflamação e substâncias quimiotáticas, que atraem células de defesa do organismo, como neutrófilos, mastócitos e linfócitos que, por sua vez, liberam interleucinas e outras substâncias de alto potencial inflamatório. A imunidade humoral também contribui, gerando anticorpos e atuando para neutralizar o vírus invasor. A fisiopatologia da COVID-19, segundo as metanálises de Zhao (2021) e Tsatsakis (2021), envolve, no entanto, não apenas o acometimento pulmonar, mas uma resposta sistêmica inflamatória mais ou menos intensa, bem como outros comemorativos inflamatórios vasculares, com dano endotelial difuso.

Os mecanismos pelos quais isso acontece ainda não foram totalmente esclarecidos, mas parecem estar relacionados com os receptores para a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), bem como com a proteína S viral, que se utiliza dos receptores transmembrana serina-protease 2 (TMPRSS2) para se fundir com a célula do hospedeiro (TSATSAKIS et al., 2020).

Na enfermaria e unidades de terapia intensiva desses hospitais, em vários momentos estivemos diante de pacientes com suspeita de infecção pela COVID-19 ou confirmadamente infectados. Não raro, em serviços de internação hospitalar e em unidades de terapia intensiva, diante de pacientes intubados, sedados e graves de todas as formas. A apreensão diante desses casos, como médicos, e a necessidade de tomar decisões terapêuticas eficazes, somou-se à apreensão geral de nós mesmos, como pessoas, estarmos expostos a um vírus potencialmente letal, cujo desenvolvimento fisiopatológico é desconhecido e para o qual não há, ainda, tratamento medicamentoso, senão as medidas de suporte para o acometimento multiorgânico e suas consequências (GALLO-MARIN et al., 2021).

Na residência, além de aprendermos a treinar o chamado “olho clínico”, que percebe o estado geral do paciente e integra conhecimentos práticos muitas vezes de difícil teorização, pudemos perceber que, embora não exista ainda um protocolo prognóstico plenamente estabelecido, através da solicitação corriqueira de exames laboratoriais e com base nos conhecimentos prévios de fisiopatologia da infecção viral, pudemos construir um certo protocolo de atuação diante do paciente grave, que nos serviu de orientação geral para as decisões diante de uma doença tão nova como a ocasionada pelo SARS-COV-2.

Os biomarcadores mais utilizados nesses locais na prática clínica da residência para determinar um mau prognóstico foram: PCR - proteína C-reativa, D-dímero e aqueles percebidos no hemograma, como a trombocitopenia e a linfocitopenia. Outros biomarcadores também foram utilizados, conforme peculiaridades do histórico clínico de cada paciente. Acompanhando o restante do país, a dosagem de IL-6 - que apareceu elevada em alguns estudos como sinal de gravidade (MELO et al., 2021), não é corriqueira no sistema público de saúde, tampouco tão facilmente disponível na rede privada, em todo o estado de Goiás. Outros indicadores que estão presentes nos estudos referenciados, mas foram menos mencionados, são exames contidos no coagulograma, como TTPA - tempo de tromboplastina parcial ativada e o coagulograma, TPA - tempo de protrombina. Esses marcadores também alteram-se significativamente e, segundo a

bibliografia consultada, podem, em conjunto com outros exames, ser utilizados para indicar um melhor ou pior prognóstico (HENRY et al., 2020).

A PCR - proteína C-reativa, é uma proteína de fase aguda e indica resposta inflamatória. Em casos leves da doença, a resposta inflamatória é lenta e sem grandes repercussões, com sintomas semelhantes ao de uma gripe ou resfriado comuns, como tosse, coriza esternutações, fadiga etc., e baixos níveis ou nenhuma alteração dessa proteína. Em casos graves, por sua vez, a resposta inflamatória costuma ser rápida e intensa, na chamada “tempestade de citocinas”, com rápida evolução para insuficiência respiratória e demais consequências associadas, acompanhadas por intensa e sustentada elevação desse marcador. Os valores da proteína C-reativa aparecem elevados nos casos graves, tanto pela inflamação pulmonar quanto pela disseminação do SARS-COV-2 em outros tecidos, com consequente resposta inflamatória multissistêmica. No contexto da residência, vários pacientes apresentaram níveis elevados de PCR, sobretudo os graves. No entanto, até mesmo em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves ela apareceu elevada, nem sempre significando piora clínica ou gravidade. Por isso, apesar da associação positiva entre os níveis de PCR, prognóstico e gravidade da doença, seu uso isolado é problemático, uma vez que vários outros processos fisiopatológicos inflamatórios, também são responsáveis pelo aumento de seus níveis séricos, podendo coexistir ou preexistir à infecção pela COVID-19 (TIAN et al., 2020).

Os D-dímeros, ou dímeros-D, são produtos da quebra de fibrina. Sua elevação indica que o organismo está produzindo altas quantidades de fibrina, o que, por sua vez, é um marcador da formação e destruição de coágulo (WHETTON et al., 2020). Tal como no caso da PCR, várias outras patologias e comorbidades podem elevar os níveis de D-dímeros (traumas, coagulopatias, vasculites, sepse etc), que podem ou não estar ligados ou ser desencadeadas pela COVID-19 (HENRY et al., 2020). No estudos consultados, houve relação da elevação dos D-dímeros com o evento fatal com alta significância ($P < 0,00001$). Essa elevação também foi considerada significativa para a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e de ventilação mecânica (ZHAO et al., 2021). Essa informação também se confirmou na prática clínica durante a residência, uma vez que não poucos pacientes mais ou menos graves, inclusive os que evoluíram para óbito, exibiram elevação importante desse biomarcador.

A trombocitopenia, ou plaquetopenia, e a linfocitopenia, também foram indicadas com alta significância para pior prognóstico, necessidade de internação em UTI e morte. O consumo de plaquetas é comum nas infecções virais, por mecanismos ainda não

totalmente compreendidos, mas aparentemente relacionados com a apoptose e lesão endotelial e orgânica provocada pelo vírus replicante intracelular, com liberação de fatores teciduais e atração das plaquetas (HENRY et al., 2020). Tal evento pode ser dramático em alguns casos, predispondo a sangramentos multissistêmicos por um lado e a formação de microtrombos e trombos, por outro, caracterizando grande parte da fisiopatologia do paciente grave. A linfopenia, por sua vez, significa a degradação da resposta imune do paciente e dificuldade de eliminação do vírus, contribuindo para a piora do quadro. Esses marcadores, na prática da residência, são considerados menos especificamente e mais globalmente, em comparação com a PCR e o D-dímero, como sinal de gravidade e orientador das condutas a serem tomadas. Não poucos casos, na residência, chegaram até nos com sinais de trombose, muitos dos quais com evolução fatal.

Apesar de ter sido encontrada correlação significativa desses marcadores com a gravidade da COVID-19, e de esses serem os biomarcadores mais utilizados na definição de gravidade durante os serviços da residência, não é possível basear-se apenas neles para realizar um diagnóstico ou estimar um prognóstico, como não foi o caso da nossa prática. Essa afirmação consta tanto nos trabalhos consultados para comparação, quanto está presente na prática cotidiana. Como foi mencionado anteriormente, todos esses marcadores estão relacionados a várias doenças e síndromes, o que coíbe seu uso isolado na prática clínica. Na residência, foi possível perceber que uma anamnese bem feita, uma história clínica bem colhida e um exame físico bem executados são fundamentais para as decisões terapêuticas que precisam ser tomadas. Parafraseando William Osler, o lugar por excelência para o profissional médico e para o estudante de medicina é a beira de leito, na qual se encontra a fonte semiológica, com a percepção dos sinais clínicos de melhora e piora, mas, sobretudo, percebe-se que se está lidando com um indivíduo humano que sofre de uma maneira peculiar. Os exames laboratoriais e seus marcadores, indicados o presente relato, vem, pois, contribuir e auxiliar com o profissional de saúde da linha de frente, bem como os estudantes da residência - que acompanham esses profissionais, ao qual cabe a responsabilidade pela definição de uma conduta baseada não só nas evidências mais recentes, mas na realidade palpável do indivíduo a sua frente.

Deste modo, percebe-se que conhecer os biomarcadores que se alteram no caso da SARS-COV-2 é fundamental, pois, além do prognóstico, eles tem o poder de agregar informações do estado atual do paciente, orientando intervenções terapêuticas individualizadas e potencialmente mais eficazes. Mais ainda: que é necessário conhecer

todos esses biomarcadores, sem desconhecer que eles são uma parte, não o todo, da definição de gravidade da COVID-19.

4 DISCUSSÃO

Além do relato de experiência em si, também foram realizadas buscas de artigos relevantes e atuais sobre o tema, de modo a dar um aporte teórico e objetivo às reflexões pessoais e, comparativamente, verificar se as percepções colhidas nos campos de prática clínica se adequam às informações obtidas das referências mais científicas sobre o assunto. Foram realizadas buscas, de forma sistemática, nas plataformas PUBMED e SCIELO, e usando as palavras-chaves, em português e inglês *biomarkers*, *COVID-19*, *predictor of mortality*. Foram filtrados, por ferramentas disponíveis nas próprias plataformas de buscas, metanálises, revisões sistemáticas, revisões de literatura e artigos originais em inglês, português e espanhol, realizados nos anos de 2020 e 2021. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e sua contribuição tabulada em planilhas padronizadas, contendo informações sobre o autor, ano da publicação, biomarcadores indicados como relevantes no prognóstico da COVID-19 e seus respectivos valores estatísticos, como sobretudo o *valor p de Pearson*, mas também os valores de *odds ratio*, média ponderada, risco relativo e outras. O intervalo de confiança considerado nesta parte do trabalho foi de 95%, com valor de $p < 0,05$ para significância.

Assim, 24 trabalhos foram sistematicamente utilizados como base para esta parte. Os estudos selecionados variaram quanto ao desfecho primário buscado. A maioria dos artigos estudou, em relação aos biomarcadores, a piora do prognóstico ($n=7$) e o evento morte ($n=8$). Alguns também mencionaram a maior chance do paciente precisar ser internado ($n=5$), ter necessidade de ventilação mecânica ($n=3$) e lesões orgânicas variadas como rins ($n=1$), coração ($n=2$) e fígado ($n=2$) e a taxa de sobrevivência ($n=1$).

Os principais biomarcadores encontrados como preditores de morte ou pior prognóstico foram: PCR - proteína C reativa, D-dímero, trombocitopenia e linfocitopenia. Outros marcadores relacionados a esses eventos foram: redução de interferon-gama, TNF-alfa, IL-2 e IL-4; aumento de IL-6; elevação de procalcitonina, elevação de troponinas, aumento de NT-proBNP, aumento do TTPA, elevação de AST e ALT, elevação de DHL, elevação de CKMB, aumento da ferritina, aumento de neutrófilos e leucócitos, redução da albumina, aumento de bilirrubina total, aumento de uréia, aumento da VHS.

Dos 24 artigos, oito mencionaram a dosagem de D-dímeros, seis mencionaram a PCR - proteína C-reativa e quatro a trombocitopenia e a linfocitopenia, como relacionadas a piores prognósticos. No artigo de Melo (2020), houve, inclusive, significância na associação desses mesmos biomarcadores, o que tem potencial de servir para o estabelecimento de protocolos prognósticos com base nesses exames laboratoriais num futuro próximo.

Para a PCR, encontrou-se, por variadas metodologias estatísticas, os seguintes valores, para gravidade da doença e morte: OR = 3,87, 2,263-6,63 (FIGLIOZZI et al., 2020), $p = 0,01$ (HENRY et al., 2020), DM 53,54, 95% CI: 39,79; 67,29 para gravidade e DM 58,48, 95% CI: 43,35; 73,61 para morte (MELO et al., 2021), 95% CI 46.7-85.9; $P < 0,00001$ (TIAN et al., 2020), AUC = 0,945; $p < 0,05$, IC: 0,93 (WU et al., 2020), aumento de de 75-93% (XAVIER et al., 2020).

Para D-dímero, igualmente, para pior prognóstico e/ou morte os seguintes valores foram encontrados: elevação de D-Dímero OR = 3.7, 1.74-7.89 (FIGLIOZZI et al., 2020), d-Dímero elevado $p < 0,001$ (GALLO MARIN et al., 2021), $p = 0,05$ (HENRY et al., 2020) DM 2,15, 95% CI: 0,68; 3,63 DM 4,64 para gravidade da doença e 95% CI: 3,03; 6,24 para morte (MELO et al., 2021), 95% CI 3,6-5,6, $p < 0,00001$ (TIAN et al., 2020), DM: 0,97 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI 0,65, 1,29); $p < 0,001$ (ZHAO et al., 2021).

Já a trombocitopenia obteve os seguintes valores: OR = 6.23, 1.031-37.67 (FIGLIOZZI et al., 2020), $p = 0,02$ para doença grave e $p < 0,05$ para morte (HENRY et al., 2020), para gravidade da doença DM -24,22, 95% CI: -36,26 -12,18 e para morte DM - 46,68 95% CI: -49,99; - 43,37 (MELO et al., 2021). A linfocitopenia, por sua vez: $p < 0,05$ (HENRY et al., 2020), AUC = 0,945; $p < 0,05$, IC: 0,93 (WU et al., 2020), redução quantitativa de 35-75% (XAVIER et al., 2020), e OR = 3,62, 2,010-6,51 (FIGILIOZZI et al., 2020).

Por sua vez, o aumento dos níveis de IL-6 foi encontrado com significância em $p < 0,001$ em (DELGADO-MURCIA, L; ÁLVAREZ-MORENO, G; GRANADOS-FALLA, C, 2021), para severidade da doença e risco de morte RR 0,54, 95% CI 0,27-0,81, $p < 0,05$ (LI et al., 2020), igualmente, para pior prognóstico DM 28,93, 95% CI: 18,18; 39,69 e para risco de morte DM 70,82, 95% CI: 45,24; 96,4 (MELO et al., 2021), 95% CI 3.6-5.6; $P < 0,00001$ (TIAN et al., 2020).

Marcadores de lesões em órgãos específicos também foram relatadas com significância, principalmente coração, rins e fígado. A elevação de troponinas (GALLO MARIN et al., 2021; LI et al., MALIK et al., 2020; 2020; TIAN et al., 2020) e de NT-

proBNP, para TIAN et al (2020), é um indicativo de pior prognóstico e morte, sobretudo quando o paciente é recebido na unidade de saúde já com essas alterações.

Do mesmo modo, a falência renal, indicada pelos marcadores de lesão renal, como uréia e creatinina (TIAN et al., 2020). A elevação de transaminases (GALLO MARIN et al., 2021; HENRY el al., 2020; TIAN et al., 2020; ZHAO et al., 2021), desidrogenase láctica (GALLO-MARIN et al., 2021; HENRY el al., 2020; TIAN et al., 2020; ZHAO et al., 2021) e de bilirrubina (ZHAO et al., 2021), por sua vez, traduz lesão ou mau funcionamento hepático e também foi significativamente relacionada à gravidade do caso, necessidade de internação e intubação e morte.

5 CONCLUSÕES

Os principais biomarcadores prognósticos para COVID-19 nos rodízios da residência de Clínica Médica foram PCR, D-dímero, plaquetopenia e linfocitopenia. Esses mesmos biomarcadores são referidos com significância na literatura científica atual como importantes ferramentas prognósticas. Outros biomarcadores foram referidos do mesmo modo na literatura consultada e, igualmente, são utilizados na prática da residência. Alguns corriqueiros, como os marcadores de lesão cardíaca, renal e hepática, bem como testes do coagulograma. Outros, incomuns de se ver na prática, como dosagem sérica de IL-6, significativamente aumentada nos casos graves. Portanto, a prática na referida residência de Clínica Médica, quanto ao uso desses biomarcadores, aproxima-se bastante da realidade retratada na literatura científica.

Por variação metodológica na aferição dessa associação e de sua significância nos trabalhos consultados, e pela própria metodologia do presente trabalho, nem o uso isolado nem o uso combinado desses biomarcadores estão indicados para definir cabalmente o prognóstico do paciente, sem que se faça uma correlação adequada com o quadro clínico percebido semiologicamente. Tais testes, no entanto, servem de orientação para o médico da linha de frente, que tem de tomar decisões rápidas e com as melhores evidências disponíveis, mesmo que elas venham acompanhadas de grandes incertezas, como as que surgiram no desenrolar da pandemia.

Deste modo, o aprendizado na residência, obtido em conjunto com o conhecimento dos preceptores, o estudo prévio necessário e o contato com os pacientes, foi bastante proveitoso por vários motivos, dentre os quais, por permitir a percepção da possibilidade de se realizar uma prática baseada em evidências, mesmo diante de uma situação tão delicada e nova quanto a da pandemia na qual ainda estamos, bem como da

necessidade da manter íntegro o tripé do método clínico para uma prática médica coerente.

REFERÊNCIAS

DELGADO-MURCIA, L; ÁLVAREZ-MORENO, C; GRANADOS-FALLA, D. Citoquinas pro y anti-inflamatorias en la infección por SARS-CoV-2, en población de Colombia. *Infectio*, v. 25, n. 2, p. 94-100, 2021.

FIGLIOZZI, S et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation*, v. 50, n. 10, p. e13362, 2020.

GALLO-MARIN, B et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, v. 31, n. 1, p. 1-10, 2021.

HENRY, B et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, 2020.

HENRY, B et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *The American journal of emergency medicine*, v. 38, n. 9, p. 1722-1726, 2020.

LI, X et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Critical care*, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2020.

LAI, C; LAM, W Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 538, p. 226-230, 2021.

MALIK, P et al. Elevated cardiac troponin I as a predictor of outcomes in COVID-19 hospitalizations: a meta-analysis. *Infez Med*, v. 28, p. 500-506, 2020.

MELO, A. et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 16, n. 6, p. e0253894, 2021.

MISHRA, A et al. A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID-19. *Heart & Lung*, v. 49, n. 6, p. 848-852, 2020.

OLALEKAN, A et al. COVID-19 rapid diagnostic test could contain transmission in low- and middle-income countries. *African Journal of Laboratory Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1-8, 2020.

PLATERO, K; GOMES, F. Números estatísticos e realidades: Uma proposta de reflexão sobre a pandemia de Covid-19 no Brasil. *DILEMAS: Revista de Estudos de Conflito e Controle Social-Reflexões na Pandemia*, p. 1-11, 2020.

SACCO, G et al. Symptoms of COVID-19 among older adults: systematic review of biomedical literature. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, v. 18, n. 2, p. 135-140, 2020.

TIAN, W et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 10, p. 1875-1883, 2020.

TSATSAKIS, A et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food and Chemical Toxicology*, v. 146, p. 111769, 2020.

WHETTON, A. et al. Proteomics and informatics for understanding phases and identifying biomarkers in COVID-19 disease. *Journal of proteome research*, v. 19, n. 11, p. 4219-4232, 2020.

WU, S et al. Identification and validation of a novel clinical signature to predict the prognosis in confirmed coronavirus disease 2019 patients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 12, p. 3154-3162, 2020.

XAVIER, A. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, 2020.

ZHAO, R et al. Associations of D-Dimer on Admission and Clinical Features of COVID-19 Patients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 1678, 2021.