

Fatores preditivos para evolução grave do paciente com COVID-19**Predictive factors for severe evolution in patient with COVID-19**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-342

Recebimento dos originais: 01/08/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Lucas Antônio Garcia de Carvalho

Graduando em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: lucasgarcia2895@gmail.com

Abner Fernandes da Silva

Médico formado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Campus Betim

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: abner.silva.93@gmail.com

Anna Luiza Campos de Castro

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves

Endereço: Av. Leite de Castro, 1101, Fábricas, São João del Rei, MG, 36301-182

E-mail: annaluizacastro@hotmail.com

Bruno Severo de Castro Lippe

Graduando em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba

Endereço: Rua Joubert Wey, 290, Bairro Jardim Faculdade, Sorocaba, São Paulo, CEP: 18030-070

E-mail: brunolippe@hotmail.com

Felipe Yoneda Reyes

Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba

Endereço: Rua Joubert Wey, 290, Bairro Jardim Faculdade, Sorocaba, São Paulo, CEP: 18030-070

E-mail: felipeyonedareyes@gmail.com

Gabriel Yoshiaki Hata

Graduando em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba

Endereço: Rua Joubert Wey, 290, Bairro Jardim Faculdade, Sorocaba, São Paulo, CEP: 18030-070

E-mail: gabriel.hata@hotmail.com

Isabella de Moura Magalhães

Graduanda em Medicina, pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves

Endereço: Av. Leite de Castro, 1101, Fábricas, São João del Rei, MG, 36301-182

E-mail: isabellammagalhaes@hotmail.com

Marina Mattuella Debenetti

Médica formada pela Universidade de Caxias do Sul

Endereço: Rua Buarque de Macedo 2606, Centro, Garibaldi -RS, CEP: 95720-000

E-mail: marina_debenetti@hotmail.com

Matheus Lorenzetti Peron

Graduando em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Campus Sorocaba
Endereço: Rua Joubert Wey, 290, Bairro Jardim Faculdade, Sorocaba, São Paulo, CEP: 18030-070
E-mail: matheus_peron@hotmail.com

Victório de Moura Magalhães

Médico formado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Endereço: Alameda Salvaterra 200, Salvaterra, Juiz de Fora – MG, CEP 36.033-003
E-mail: victoriommagalhaes@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Discutir através de uma revisão da literatura, as principais alterações ao exame físico, exames laboratoriais e de imagem que sugerem uma evolução desfavorável para pacientes acometidos pela COVID-19. **Revisão bibliográfica:** A avaliação clínica do paciente evidenciou febre, tosse e dispneia como os principais achados nos pacientes acometidos pela COVID-19, sendo a dispneia o único associado à evolução grave. Os exames de imagem estudados na estratificação de risco desses doentes são TC de tórax e Raio-X de tórax, sendo o primeiro relevante quanto ao prognóstico quando há presença de achados que incluem padrão tomográfico em vidro fosco, broncograma aéreo e espessamento de septo interlobular. Quanto aos exames laboratoriais, alterações hematológicas, bioquímicas, marcadores teciduais e de resposta inflamatória sistêmica foram estudadas, com destaque para a diminuição da hemoglobina, a leucocitose neutrofílica, a linfopenia, a plaquetopenia, aumento de ureia e creatinina, o aumento de biomarcadores cardíacos, AST, ALT, BT, bem como a elevação do D-dímero, do PCT, do LDH e citocinas (IL-6 e TNF- α). **Conclusão:** Foi possível evidenciar a existência de fatores preditivos para evolução grave da COVID-19. Dentre esses, achados ao exame clínico, em exames de imagem e em exames laboratoriais fizeram-se presentes.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2, COVID-19, fatores de risco, biomarcadores, prognóstico

ABSTRACT

Objective: To discuss, through a literature review, the main changes to physical examination, laboratory and imaging tests that suggest an unfavorable evolution for patients affected by COVID-19. **Bibliographic review:** The clinical evaluation of the patient showed fever, cough and dyspnoea as the main findings in patients affected by COVID-19, with dyspnoea being the only one associated with severe evolution. The imaging tests studied in the risk stratification of these patients are chest CT and chest X-ray, the first being relevant in terms of prognosis when there are findings that include ground-glass tomography, air bronchogram and interlobular septal thickening. As for laboratory tests, hematological and biochemical changes, tissue markers and systemic inflammatory response were studied, with emphasis on the decrease in hemoglobin, neutrophilic leukocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia, increase in urea and creatinine, the increase in cardiac biomarkers, AST, ALT, BT, as well as the elevation of D-dimer, PCT, LDH and cytokines (IL-6 and TNF- α). **Conclusion:** It was possible to evidence the existence of predictive factors for severe evolution of COVID-19. Among these, findings on clinical examination, imaging tests and laboratory tests are present.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, risk factors, biomarkers, prognosis

1 INTRODUÇÃO

A família dos coronavírus (CoV), representada por vírus RNA encapsulados, é dividida em seis espécies que podem infectar os seres humanos. Duas delas têm origem zoonótica e são relacionadas com doenças possivelmente fatais: a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZHU N, et al., 2020). Ao final de 2019, uma nova espécie de coronavírus foi identificada após um surto de pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan, na província de Hubei, China, correspondendo a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e sendo a doença nomeada pela OMS como COVID-19 (PARK S, 2020).

A epidemia causada pelo Sars-Cov-2 atingiu dimensões maiores do que os demais coronavírus, sendo atualmente considerada uma pandemia, que conta com mais de seis milhões de pessoas acometidas pela doença e mais de 350.000 mortes relacionadas (GUPTA S, et al., 2020). Muito disso se dá pela alta taxa de transmissão da doença, através do contato direto ou indireto com indivíduos infectados, por meio de secreções ou gotículas respiratórias (LI X, et al., 2020; ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020).

O espectro clínico da COVID-19 é amplo e varia de infecção assintomática, sintomas respiratórios superiores leves à pneumonia grave com insuficiência respiratória. Dessa forma, diversas alterações em exames de imagem, laboratoriais e sinais e sintomas dos pacientes na admissão, podem ser fortes indicativos de evolução grave da doença e serão discutidas mais detalhadamente ao longo deste estudo. (ZHOU F, et al., 2020)

O objetivo do presente artigo é discutir, por meio de uma revisão narrativa, quais são os principais sinais, sintomas e exames complementares que sugerem um pior prognóstico no paciente acometido pela COVID-19.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O paciente grave com Covid-19

Cheng ZJ e Shan J (2020) definiram a forma grave da COVID-19 como sendo aquela que possivelmente cursa com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), sepse ou choque (que não serão abordadas nesta revisão), bem como aqueles casos que necessitaram de ventilação mecânica ou de cuidados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Deste modo, por englobar as diversas definições de gravidade encontradas na literatura, optou-se por considerar neste trabalho os mesmos parâmetros citados acima.

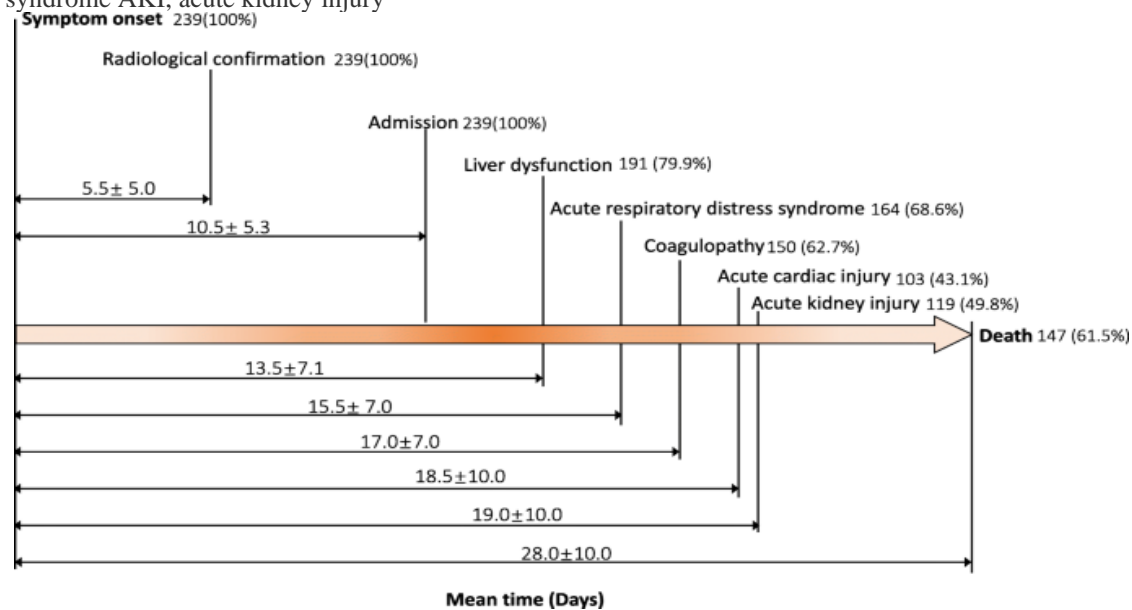
Uma metanálise, contou com as informações de cerca de 19 artigos e foi capaz de analisar as manifestações clínicas iniciais de mais de 780 pacientes já diagnosticados com COVID-19. Dentre 656

pacientes, os sintomas mais prevalentes foram febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%), reforçando a importância dos sintomas iniciais mais prevalentes na evolução da COVID-19. Além disso, o estudo demonstrou que do total dos pacientes em questão, 20,3% necessitaram de internação em UTI; 32,8% apresentaram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), 6,2% evoluíram com choque, e cerca de 13,9% dos pacientes hospitalizados evoluíram para óbito (RODRIGUEZ-MORALES AJ, et al., 2020).

Uma outra metanálise englobou sete estudos com um total de 1813 pacientes e definiu que os sintomas mais prevalentes associados a doença que culminou em admissão em UTI foram, também, tosse, febre e dispneia. Dessa forma, a presença de dispneia acarreta uma chance 6,6 vezes maior do paciente evoluir para a necessidade de internação em UTI em comparação com aqueles que não apresentam o sintoma. A presença de tosse também foi associada a uma maior chance de evolução ruim, porém sem associação com a necessidade de cuidados intensivos ou com complicações graves como a SDRA. Os demais sinais, sintomas e alterações do exame físico analisados não se mostraram preditores relacionados à forma grave da COVID-19. De acordo com esse estudo, o tempo médio entre o início da doença e o aparecimento de dispneia foi de 5 a 8 dias, e o tempo médio entre o início da doença até a sua internação em UTI foi de 10 a 12 dias. Assim, conclui-se que a dispneia foi o único sintoma preditor de evolução grave, estando associado ainda à duração do sintoma no período que antecedeu a admissão hospitalar (JAIN V e YUAN JM, 2020).

A febre foi o sinal mais comumente identificado, em 93,5% (n=188) de um total de 201 pacientes doentes, contudo, diferentemente da dispneia, deve-se avaliar a febre de forma mais minuciosa. Apenas a febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) foi associada ao maior número de complicações, como a Síndrome do Desconforto Respiratório Grave, porém se mostrou menos prevalente no grupo de pacientes que evoluíram à óbito (WU C, et al., 2020). Outro aspecto importante que corrobora o conceito apresentado acima está presente em uma metanálise que conta com 30 estudos avaliados e cerca de 3027 indivíduos acometidos pelo SARS-CoV-2, na qual concluiu que, uma vez que a resposta imunológica do paciente é baixa, a temperatura corporal pode se manter normal, o que não significa que a doença é leve ou controlada. Por esse motivo, as variações térmicas do paciente não devem ser utilizadas isoladamente como preditivos de doença grave, ainda que a febre tenha sido relacionada à evolução para SDRA. Devendo então fazer parte de uma avaliação geral, levando em conta principalmente as funções pulmonares associadas (ZHENG Z, et al., 2020).

Clinical course of critically ill patients with COVID-19. COVID-19, coronavirus disease 2019; ARDS, acute respiratory distress syndrome AKI, acute kidney injury



Fonte: adaptado de Xu J (2020)

Exames de imagem na avaliação do paciente com Covid-19

Uma metanálise com 13 estudos e 2.738 pacientes sintomáticos, dentre os quais 2.386 tinham alterações no exame de TC de tórax de cortes finos, o padrão mais encontrado o de vidro fosco 85.49% (IC: 64.74%-97.89%), estando associado à consolidações em 58.42% (IC: 48.46%-67.58%). Outros padrões relevantes encontrados que corroboram com a evolução grave dos pacientes são espessamento de septo interlobular em 48.46% (IC: 11.44%-86.19%), espessamento pleural em 52.46% (IC: 15.53%-87.54%) e broncograma aéreo em 46.46% (IC: 17.76%-76.95%). As distribuições dessas lesões pulmonares foram observadas sendo bilaterais em 81.80% (IC 73,94%-88.51%). Ressalta também que a radiografia de tórax não tem sensibilidade para diagnosticar opacidades em vidro fosco, estando normais no início da doença. O estudo em questão concluiu que pacientes com achados concomitantes na TC de tórax, principalmente vidro fosco junto a consolidações, apresentam um pior prognóstico (BAO C, et al., 2020).

De forma semelhante e trazendo resultados concordantes com os já descritos, outra metanálise de 34 estudos retrospectivos que estudou a imagem de tomografia de tórax em 4121 pacientes já internados, mostrou que o padrão de vidro fosco esteve presente em 68.1% (IC: 56.9%-78.2%), seguido por alterações de broncograma aéreo em 44,7% (IC: 32.9%-56.8%) e consolidações em 32% (IC: 21.5%-43.4%). O acometimento bilateral foi mais prevalente, em 73,8% (IC: 65.9%-81.1%), além de lesão multilobar em 67,3% (IC: 54.8%-78.7%). O estudo concluiu que a tomografia de tórax se mostra de grande importância principalmente em pacientes que apresentaram rt-PCR viral negativo, porém

sintomáticos. A estratificação de risco pela tomografia possibilita abordagem precoce do caso, melhorando suas condições prognósticas (ZHU J, et al., 2020).

Avaliação laboratorial do paciente com Covid-19

A análise laboratorial dos pacientes acometidos pela COVID-19, demonstrou uma série de fatores característicos e capazes de sinalizar uma evolução desfavorável à doença, dentre eles podemos destacar alterações hematológicas, bioquímicas, marcadores teciduais e de resposta inflamatória sistêmica. A infecção pelo SARS-CoV-2 induz uma excessiva e prolongada resposta por diversas citocinas inflamatórias em alguns indivíduos, efeito conhecido como tempestade inflamatória. Essa resposta exacerbada induz SDRA e disfunção de múltiplos órgãos, podendo levar à deterioração e morte desses indivíduos (YE Q, et al., 2020).

O acometimento hematológico foi relatado em uma metanálise realizada com 21 estudos e 3377 pacientes com COVID-19, que comparou parâmetros laboratoriais de pacientes graves e pacientes que evoluíram à morte, destacando a leucocitose neutrofilica junto à diminuição das contagens de hemoglobina, linfócitos, eosinófilos e plaquetas como um dos principais achados de maior relevância. Em pacientes com uma maior gravidade foi observado um decréscimo de linfócitos CD4 e CD8, contribuindo para a suspeita de que a linfocitose é essencial na eliminação de células infectadas pelo vírus (HENRY B, et al., 2020). Outro estudo também destacou que a linfopenia foi encontrada em 67 a 90% dos pacientes e a leucocitose com neutrofilia foi associada como um marcador de pior prognóstico da doença (GUPTA A, et al., 2020). A trombocitopenia também foi associada a uma correlação de aproximadamente cinco vezes maior risco de se desenvolver formas graves da COVID-19 (LIPPI G, et al., 2020).

Quanto às alterações bioquímicas e de biomarcadores encontradas podemos destacar elevações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (BT), Ureia, Creatinina, lactato desidrogenase (LDH), Mioglobina e CK-MB em pacientes com acometimento mais grave pela COVID-19 (HENRY B, et al., 2020).

A injúria miocárdica foi avaliada por meio da análise de biomarcadores cardíacos, os quais se apresentaram acima do limite superior de normalidade em cerca de 20-30% dos pacientes graves internados (GUPTA A, et al., 2020). O acometimento hepatobiliar foi analisado em uma revisão sistemática aplicada sobre 12 estudos (n=1267), a qual identificou a prevalência de injúria hepática em cerca de 19% dos pacientes, com aumento de ALT em 18% e AST de 20%, além do aumento de bilirrubina total em cerca de 6% dos estudos analisados (MAO R, et al., 2020). Níveis elevados de bilirrubina na admissão hospitalar também foram associados a uma pior evolução da doença e

progressão para estado crítico. Entretanto, as alterações de bilirrubina ao longo da evolução dos pacientes com SARS-CoV-2 ainda são incertas (GUPTA A, et al., 2020).

A COVID-19 se apresentou bastante associada com coagulopatia, sendo marcada pela elevação dos níveis de D-dímero e fibrinogênio, mas com menores acometimentos no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcialmente ativada e contagem de plaquetas nos estágios iniciais de infecção. A elevação de D-Dímero em pacientes recém admitidos, a qual foi reportada em 46% dos pacientes internados, e o aumento dos níveis durante a internação foi associada a uma maior mortalidade na COVID-19 (GUPTA A, et al., 2020). O aumento de D-dímero provavelmente indica uma resposta inflamatória severa acompanhada por um estado de hipercoagulabilidade secundário (AL-ANI F, et al., 2020). Níveis séricos de D-dímero maiores que 0,5 mg/L foram indicativos de hipercoagulabilidade sanguínea, sugerindo um estado de deterioração do paciente (ZHENG Z, et al., 2020).

A procalcitonina (PCT) foi relacionada a um risco quase cinco vezes maior de desenvolver infecção grave, sendo que a possível explicação está relacionada a produção e liberação por fontes extra tireoidianas de procalcitonina, a qual é enormemente amplificada durante infecções bacterianas e ativamente sustentada pelo aumento das concentrações de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (LIPPI G e PLEBIANI M, 2020).

Diante do exposto, as alterações laboratoriais mais características de evolução desfavorável e pior prognóstico do paciente com COVID-19 foram: alterações hematológicas de leucocitose com neutrofilia acompanhada da diminuição da contagem de linfócitos e plaquetas; elevações bioquímicas e de marcadores de lesão tecidual como ALT, AST, BT, ureia, creatinina, CK-MB, LDH, D-dímero e PCT; assim como a produção orgânica excessiva de interleucinas e mediadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α .

3 CONCLUSÃO

O único achado clínico que foi associado a uma evolução grave do paciente acometido por COVID-19 foi a presença de dispneia. A presença de febre, embora frequente em pacientes com sintomatologia mais relevante, não teve associação à necessidade de cuidados em terapia intensiva. Em relação aos exames de imagem, apenas a TC de tórax mostrou-se um exame importante para a estratificação de risco, evidenciando um impacto positivo no prognóstico do doente, caso seja utilizada de forma precoce. Já os achados laboratoriais associados ao desfecho grave do paciente foram: leucocitose com neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, elevações bioquímicas e marcadores de lesão

tecdual como AST, ALT, BT, ureia, creatinina, LDH, CK-MB, D-dímero e PCT; assim como a produção excessiva de interleucinas e mediadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α .

REFERÊNCIAS

1. AL-ANI, F.; CHEHADE, S.; LAZO-LANGNER, A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. **Thrombosis Research**, v. 192, p. 152–160, 2020.
2. BAO, C. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Radiology**, v. 17, n. 6, p. 701, 2020.
3. CHENG, Z. J; SHAN J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. **Infection**, v. 48, p. 155-163, 2020.
4. GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017-1032, 2020.
5. GUPTA, S. et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. **JAMA internal medicine**, 2020.
6. HENRY, B. M. 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.
7. JAIN, V.; YUAN, J. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Public Health**, v. 65, n. 5, p. 1, 2020.
8. LI, X. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 110-118, 2020.
9. LIPPI, G.; PLEBANI, M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 505, p. 190, 2020.
10. LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M.. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, v. 506, p. 145–148, 2020.
11. MAO, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The lancet Gastroenterology & hepatology**, vol. 5, n. 7, p. 667-678, 2020.
12. PARK, S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). **Clinical and experimental pediatrics**, v. 63, n. 4, p. 119, 2020.

13. RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 34, p. 101623, 2020.
14. ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, v. 109, p. 102433, 2020.
15. WU, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 1-11, 2020.
16. XU, J. et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-11, 2020.
17. YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. **Journal of infection**, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.
18. ZHENG, Z. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. 16–25, 2020.
19. ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062. 2020.
20. ZHU, J. et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 891-902, 2020.
21. ZHU, N. et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020.