

## Associação entre exames laboratoriais e mau prognóstico em pacientes infectados pelo novo coronavírus.

Association between laboratory tests and poor prognosis in patients infected with the new coronavirus.

Asociación entre pruebas de laboratorio y mal pronóstico en pacientes infectados por el nuevo coronavirus.

Deysianne Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Keylla Talitha Fernandes Barbosa<sup>2</sup>, Fabiana Maria Rodrigues Lopes de Oliveira<sup>3</sup>, Maria Hellen Ferreira Brasil<sup>4</sup>, Yanne Jannine Gomes Araújo Morais<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, Cuité, Paraíba, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal da Paraíba – UFPB, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** A doença causada pelo novo coronavírus, covid-19, responsável pelo desencadeamento de uma síndrome aguda do sistema respiratório, foi detectada inicialmente na província de Wuhan, na China. A doença pode cursar de diferentes formas entre os indivíduos, variando desde casos assintomáticos até graves.

**Objetivo:** Objetivou-se investigar a associação entre resultados de exames laboratoriais e mau prognóstico em pacientes infectados pelo novo coronavírus.

**Métodos:** Trata-se de estudo transversal, do tipo documental retrospectivo, desenvolvido em unidades de pronto atendimento do município de João Pessoa, Paraíba. A amostra foi composta por 187 pacientes. A coleta de dados foi realizada no período entre junho e agosto de 2020, subsidiada por instrumento estruturado contendo informações referentes aos dados sociodemográficos, exames laboratoriais, desfechos em saúde e o instrumento *News-FAST-COVID*. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva de natureza univariada para todas as variáveis. Realizou-se ainda, a análise inferencial, por meio do teste exato de *Fischer*, *T-Student* e correlação de *Spearman*.

**Resultados:** Observou-se associação estatisticamente significativa entre óbito e as seguintes variáveis: acidose metabólica ( $p = 0,004$ ); SDRA moderada ( $p = 0,017$ ); hipocapnia ( $p = 0,002$ ); bicarbonato baixo ( $p = 0,034$ ); leucocitose ( $p = 0,029$ ); aumento de uréia ( $p = 0,003$ ) e de creatinina ( $p = 0,042$ ); lactato ( $p < 0,001$ ); e proteína c-reativa ( $p = 0,002$ ). Em relação aos valores obtidos no *News-FAST-COVID*, observou-se correlação estatística positiva com as variáveis: leucócitos, proteína c-reativa, D-dímero, uréia, creatinina, sódio, troponina e CKMB. Em contrapartida, evidenciou-se correlação negativa entre o escore *News-FAST-COVID* e pH, relação P/F e plaquetas.

**Conclusão:** Conclui-se que os resultados de exames laboratoriais e sintomas clínicos estudados possuem relação com a infecção pelo novo coronavírus. Assim, destaca-se que conhecer esses fatores auxilia na identificação precoce do mau prognóstico, além de dar suporte na tomada de decisão clínica dos profissionais da saúde envolvidos na assistência.

**Palavras-chave:** Coronavírus; Covid-19; Diagnóstico laboratorial; Enfermagem.

Correspondência:  
Deysianne Ferreira da Silva  
Empresa Brasileira de  
Serviços Hospitalares, João  
Pessoa, Paraíba, Brasil.  
Email:  
dey13jp@hotmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** The disease caused by the novel coronavirus, COVID-19, which triggers an acute respiratory syndrome, was initially detected in the province of Wuhan, China. The disease can present in different forms among individuals, ranging from asymptomatic to severe cases.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the association between laboratory test results and poor prognosis in patients infected with the novel coronavirus.

**Methods:** This is a cross-sectional, retrospective documentary study developed in emergency care units in the city of João Pessoa, Paraíba. The sample consisted of 187 patients. Data collection was carried out between June and August 2020, supported by a structured instrument containing information regarding sociodemographic data, laboratory tests, health outcomes, and the News-FAST-COVID instrument. Data were analyzed using univariate descriptive statistics for all variables. Inferential analysis was also performed using Fisher's exact test, Student's t-test, and Spearman's correlation.

**Results:** A statistically significant association was observed between death and the following variables: metabolic acidosis ( $p = 0.004$ ); moderate ARDS ( $p = 0.017$ ); hypocapnia ( $p = 0.002$ ); low bicarbonate ( $p = 0.034$ ); leukocytosis ( $p = 0.029$ ); increased urea ( $p = 0.003$ ) and creatinine ( $p = 0.042$ ); lactate ( $p < 0.001$ ); and C-reactive protein ( $p = 0.002$ ). Regarding the values obtained in News-FAST-COVID, a positive statistical correlation was observed with the variables: leukocytes, C-reactive protein, D-dimer, urea, creatinine, sodium, troponin, and CKMB. On the other hand, a negative correlation was found between the News-FAST-COVID score and pH, P/F ratio and platelets.

**Conclusion:** It was concluded that the results of laboratory tests and clinical symptoms studied are related to infection by the new coronavirus. Thus, it is highlighted that knowing these factors helps in the early identification of poor prognosis, in addition to supporting the clinical decision-making of health professionals involved in care.

**Keywords:** Coronavirus; COVID-19; Laboratory diagnosis; Nursing.

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad causada por el nuevo coronavirus, covid-19, responsable de desencadenar un síndrome agudo del sistema respiratorio, fue detectada inicialmente en la provincia de Wuhan, China. La enfermedad puede ocurrir de diferentes maneras entre los individuos, desde casos asintomáticos hasta casos graves.

**Objetivo:** El objetivo fue investigar la asociación entre los resultados de las pruebas de laboratorio y el mal pronóstico en pacientes infectados con el nuevo coronavirus.

**Métodos:** Se trata de un estudio documental retrospectivo, transversal, desarrollado en unidades de atención de emergencia de la ciudad de João Pessoa, Paraíba. La muestra estuvo compuesta por 187 pacientes. La recolección de datos se realizó entre junio y agosto de 2020, apoyado en un instrumento estructurado que contiene información sobre datos sociodemográficos, pruebas de laboratorio, resultados de salud y el instrumento News-FAST-COVID. Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva univariada para todas las variables. También se realizó análisis inferencial mediante la prueba exacta de Fischer, T-Student y correlación de Spearman.

**Resultados:** Se observó asociación estadísticamente significativa entre la muerte y las siguientes variables: acidosis metabólica ( $p = 0,004$ ); SDRA moderado ( $p = 0,017$ ); hipocapnia ( $p = 0,002$ ); bicarbonato bajo ( $p = 0,034$ ); leucocitosis ( $p = 0,029$ ); aumento de urea ( $p = 0,003$ ) y creatinina ( $p = 0,042$ ); lactato ( $p < 0,001$ ); y proteína C reactiva ( $p = 0,002$ ). En relación a los valores obtenidos en News-FAST-COVID, se observó correlación estadística positiva con las variables: leucocitos, proteína c reactiva, dímero D, urea, creatinina, sodio, troponina y CKMB. Por otro lado, hubo una correlación negativa entre la puntuación News-FAST-COVID y el pH, la relación P/F y las plaquetas.

**Conclusión:** Se concluye que los resultados de las pruebas de laboratorio y los síntomas clínicos estudiados están relacionados con la infección por el nuevo coronavirus. Por lo tanto, se destaca que conocer estos factores ayuda en la identificación temprana de un mal pronóstico, además de apoyar la toma de decisiones clínicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención.

**Palabras-clave:** Coronavirus; Covid-19; Diagnóstico laboratorial; Enfermería.

## INTRODUÇÃO

A doença causada pelo novo coronavírus, responsável pelo desencadeamento de uma síndrome aguda do sistema respiratório, foi detectada inicialmente no ano de 2019, na província de Wuhan, China (WOLFEL *et al.*, 2020). Em janeiro de 2020, a cepa SARS-CoV-2 foi isolada com sucesso por pesquisadores e denominada como doença do coronavírus 2019 (covid-19), pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Poucos meses depois, em 11 de março de 2020, frente aos altos índices de contaminação em diferentes continentes, a OMS definiu a infecção por covid-19 como uma emergência em saúde pública de importância mundial, declarando estado de pandemia (WOLFEL *et al.*, 2020; OMS, 2020; GORBALENVA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 infectou mais de 18 milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, os primeiros casos foram identificados em fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, sudeste do país. De acordo

com o Ministério da Saúde (MS), são mais de três milhões de casos confirmados em todo o país, com 106.523 óbitos, até o dia 14 de agosto de 2020. Deste modo, o vírus alcançou uma taxa de letalidade de 3,3% (OMS, 2020; GORBALENVA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020; BRASIL, 2020).

De acordo com a vivência internacional, observa-se que cerca de 1% dos infectados cursam como assintomáticos, ao passo que, 80% serão oligossomáticos, evoluindo com uma apresentação leve da doença e não necessitando de hospitalização. No entanto, é possível projetar que 20% dos expostos desenvolverão a forma grave da patologia e irão demandar assistência hospitalar, dentre os quais pelo menos 5% serão encaminhados aos cuidados intensivos e 2,3% necessitará de ventilação mecânica invasiva (VMI) (RAFAEL *et al.*, 2020).

Considerando isto, os diversos sintomas clínicos subjetivos podem ser interpretados com maior segurança por meio da avaliação de resultados de exames laboratoriais, a exemplo dos biomarcadores. Estudos demonstram o valor preditivo dos exames laboratoriais, sobretudo em clientes que cursam com formas graves e desfechos desfavoráveis para a saúde. Dentre os exames avaliados na literatura, observa-se proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), gasometria arterial, contagem de plaquetas e de leucócitos, lactato desidrogenase, D-dímero, troponina cardíaca e marcadores renais (LIU *et al.*, 2020; MUHAMMED *et al.*, 2020; BHATRAJU *et al.*, 2020).

Destaca-se que, apesar de tratar-se de um vírus com baixa letalidade, possui alta infectividade e, dessa forma, pode atingir um grande número de pessoas, e proporcionalmente, ocasionar grandes impactos na saúde pública. Os relatórios dos países que iniciaram a pandemia antes do Brasil, a exemplo da China, Itália e Estados Unidos, sugerem um elevado percentual de casos graves que provocam saturação dos serviços de saúde, e, por conseguinte, aumento da taxa de mortalidade (HUANG *et al.*, 2020).

Considerando as ponderações ora expostas e o caráter inédito e singular da referida infecção, faz-se necessário o conhecimento dos marcadores laboratoriais e sua associação com desfechos de saúde, a exemplo de alta e óbito. Dessa forma, busca-se obter dados objetivos ao longo do curso da doença, que possam prever um mau prognóstico e viabilizar, assim, embasamento teórico-científico mais sólido para o desenvolvimento das ações de saúde e orientar a tomada de decisão envolvendo os tratamentos intensivos e a alocação de recursos humanos e materiais, permitindo intervenções mais precoces. Neste contexto, a presente investigação objetivou investigar a associação entre resultados de exames laboratoriais e mau prognóstico em pacientes infectados pelo novo coronavírus.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, exploratório, descritivo, do tipo documental retrospectivo, com abordagem quantitativa, desenvolvido a partir de dados secundários obtidos por meio da análise de prontuários de duas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) do município de João Pessoa, Paraíba, Brasil. Tais serviços são de referência para atendimento de pacientes acometidos por covid-19.

A população do estudo compreendeu todos os indivíduos com sintomas gripais internados no serviço ora citado durante o período de abril a junho de 2020, totalizando 314 pessoas. A determinação da amostra probabilística se deu por meio da técnica de amostragem simples, considerando a seguinte fórmula:  $n = Z^2 PQ/d^2$ , sendo  $n$  = tamanho amostral mínimo;  $Z$  = variável reduzida;  $P$  = probabilidade de encontrar o fenômeno estudado;  $Q = 1 - P$ ;  $d$  = precisão desejada. Adotou-se  $p = 50\%$ , por se tratar de uma avaliação multidimensional, e parâmetro de erro amostral de 5%.

Para tanto, foram incluídos na pesquisa indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos que foram admitidos no setor amarelo ou vermelho das referidas unidades de emergência. Contudo, foram excluídos do presente estudo pacientes que não obtiveram o diagnóstico laboratorial de covid-19 e prontuários que apresentavam elevado número de informações subnotificadas. Dessa forma, a amostra final foi constituída por 187 participantes.

A coleta de dados foi realizada no período entre junho e agosto de 2020, mediante a análise dos prontuários, disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) das unidades investigadas. Utilizou-se um instrumento estruturado contemplando questões pertinentes aos objetivos propostos para o estudo, como dados sociodemográficos (idade, sexo e estado civil), exames

laboratoriais e desfecho clínico (alta, transferência para unidade de referência e óbito). Para avaliar a gravidade do paciente, foi utilizado o escore *News-Fast-COVID*, desenvolvido pela Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba (SES-PB) com o principal objetivo de direcionar a decisão clínica. O referido escore foi adaptado do *National early warning score (NEWS)* e avalia a presença de comorbidades, índice de SpO<sub>2</sub>, frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), temperatura, idade e nível de consciência. A pontuação pode variar de zero a cinco e estratifica a gravidade em quatro níveis de risco: baixo (0-1); intermediário (2); intermediário com comprometimento respiratório (1-2, associado a alteração de frequência respiratória ou saturação) e alto ( $\geq 3$ ) (BRASIL, 2020).

Os dados coletados foram compilados e armazenados no *software Microsoft Office Excel* e posteriormente importados para o sistema computacional *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0, por ser adequado ao alcance dos objetivos do estudo e por possibilitar a precisão e generalização dos seus resultados. A análise dos dados efetivou-se por meio da estatística descritiva de natureza univariada para todas as variáveis. Para dados categóricos, analisou-se a distribuição de frequência absoluta e relativa. No tocante às variáveis contínuas, determinou-se a média, amplitude e desvio-padrão.

Com o objetivo de avaliar a associação entre as variáveis categóricas, empregou-se o teste *Qui-quadrado*, com nível de significância estatística de  $p < 0,05$  e intervalo de 95% (IC:95%) de nível de confiança. Frente a impossibilidade da realização do referido teste, optou-se por utilizar o teste exato de *Fisher*. Posteriormente, empregou-se aos subgrupos o teste de normalidade *Shapiro-Wilk* e, nos casos em que as hipóteses de normalidade não foram satisfeitas, optou-se por testes não-paramétricos.

Para a comparação dos valores obtidos por meio dos exames laboratoriais em diferentes grupos, considerou-se apenas os indivíduos que evoluíram com alta da unidade secundária ou óbito. Diante da normalidade da variável dependente, utilizou-se o teste *T-Student*, considerando valores de significância estatística com  $p < 0,05$ . O teste de correlação de *Spearman* foi utilizado para medir o grau de correlação linear entre duas variáveis, considerou-se que "*r*" variou de  $+1/-1$ , para correlações positivas ou negativas e quando  $r=0$  a correlação foi considerada nula. Para verificar a força de correlação, considerou-se: 0 – ausência de correlação; 0 a 0,30 – correlação fraca; 0,30 a 0,70 – correlação moderada;  $> 0,70$  – correlação forte. Em todos os testes, considerou-se nível de significância de 5% (X-AKOGLU, 2018).

Cabe destacar que durante todo o processo da pesquisa, especialmente na fase da coleta de informações empíricas, foram observados os aspectos éticos que normatizam a pesquisa envolvendo seres humanos dispostos na Resolução 466/2012 do CNS/MS/BRASIL, especialmente o sigilo e a confidencialidade das informações. A presente pesquisa foi apreciada e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário de João Pessoa sob o parecer nº 4.077.113.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação a caracterização da amostra, prevaleceram os indivíduos do sexo masculino 103 (55,2%) e casados 101 (54,2%). A média de idade entre os pacientes foi de 63,29 anos (DP  $\pm$  17,09), com faixa etária variando de 21 a 110 anos. A maioria dos pacientes 84 (48,3%) obteve o diagnóstico da infecção viral por meio do exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), enquanto 83 (47,7%) dos indivíduos foram diagnosticados através da realização do teste rápido e apenas 07 (4,0%) realizaram o exame de sorologia.

Quanto à gravidade clínica, 82 (43,7%) apresentaram classificação alta no *News-Fast-COVID*, seguido por intermediário com comprometimento respiratório 51 (27,6%); intermediário 33 (17,7%) e baixo 21 (11,5%). Os valores obtidos no referido escore variou entre zero e cinco, com média de 2,67 (DP  $\pm$  1,07). Em relação aos desfechos de saúde, 125 (66,7%) pacientes foram transferidos para serviços de referência; 32 (17,2%) receberam alta médica e 30 (16,1%) vieram a óbito.

No que se refere aos valores obtidos na gasometria, 60 (43,5%) não apresentaram alterações na análise ácido-básico; 61 (44,2%) evidenciaram pressão de O<sub>2</sub> dentro dos padrões de normalidade; 93 (67,3%) revelaram hipocapnia; 67 (49,6%) apresentaram níveis baixos de bicarbonato; observou-se,

ainda, normalidade na relação P/F em 43 (30,7%) prontuários e 45 (64,3%) demonstraram valores normais de lactato (Tabela 1).

Tabela 01: Distribuição do resultado da gasometria arterial em pacientes acometidos por COVID-19.

Variáveis	n	%
<b>Análise ácido-básico</b>		
Sem alteração	60	43,5
Alcalose respiratória	22	15,9
Acidose metabólica	17	12,3
Alcalose metabólica	13	09,4
Alcalose mista	13	09,4
Acidose mista	07	05,1
Acidose respiratória	06	04,3
Total	138	100
<b>Pressão de O<sub>2</sub></b>		
Normal	61	44,2
Hiperóxia	51	36,9
Hipóxia	26	18,9
Total	138	100
<b>Pressão de CO<sub>2</sub></b>		
Hipocapnia	93	67,3
Normal	34	24,7
Hipercapnia	11	08,0
Total	138	100
<b>Bicarbonato</b>		
Baixo	67	49,6
Normal	42	31,1
Alto	26	19,3
Total	135	100
<b>Relação P/F</b>		
Normal	43	30,7
SDRA moderada	35	25,0
SDRA leve	32	22,9
SDRA grave	30	21,4
Total	140	100
<b>Lactato</b>		
Normal	45	64,3
Aumentado	25	35,7
Total	70	100

Obs.: O número total de cada variável é determinado pela apresentação dos dados no prontuário.

Quanto aos exames laboratoriais, a maioria dos pacientes apresentaram valores dentro da normalidade para: leucócitos 97 (56,4%), plaquetas 136 (79,1%), ureia 74 (51,03%), creatinina 47 (53,4%), sódio 72 (52,8%), potássio 119 (86,2%), troponina 46 (70,8%) e CKMB 21 (61,8%). Observou-se aumento nos valores de lactato desidrogenase 40 (93%), neutrófilos 100 (58,1%) e proteína c-reativa 145 (90,6%); e valores diminuídos para linfócitos típicos 117 (68%) (Tabela 2).

Tabela 02: Distribuição dos exames laboratoriais realizados em pacientes acometidos por COVID-19.

Variáveis	n	%
<b>Lactato desidrogenase</b>		
Aumentado	40	93,0
Normal	03	07,0
Total	43	100
<b>Leucócitos</b>		
Normal	97	56,4
Leucocitose	65	37,8
Linfocitose	10	05,8

Total	172	100
<b>Neutrófilos</b>		
Alto	100	58,1
Normal	70	40,7
Baixo	02	01,2
Total	172	100
<b>Linfócitos típicos</b>		
Baixo	117	68,0
Normal	53	30,8
Alto	02	01,2
Total	172	100
<b>Plaquetas</b>		
Normal	136	79,1
Diminuído	32	18,6
Aumentado	04	02,3
Total	172	100
<b>Proteína c-reativa</b>		
Aumentado	145	90,6
Normal	14	08,8
Diminuído	01	0,6
Total	160	100
<b>Ureia</b>		
Normal	74	51,03
Aumentado	64	44,13
Diminuído	07	04,84
Total	145	100
<b>Creatinina</b>		
Normal	47	53,4
Aumentado	30	34,1
Diminuído	11	12,5
Total	88	100
<b>Sódio</b>		
Normal	72	52,8
Diminuído	62	44,6
Aumentado	05	03,6
Total	139	100
<b>Potássio</b>		
Normal	119	86,2
Aumentado	12	08,7
Diminuído	07	05,1
Total	138	100
<b>Troponina</b>		
Normal	46	70,8
Aumentado	19	29,2
Total	65	100
<b>CKMB</b>		
Normal	21	61,8
Aumentado	13	38,2
Total	34	100

Obs.: O número total de cada variável é determinado pela apresentação dos dados no prontuário.

No que diz respeito a associação entre os desfechos clínicos e os resultados obtidos nos exames laboratoriais, observou-se associação estatisticamente significativa entre óbito e as seguintes variáveis: acidose metabólica ( $p = 0,004$ ); SDRA moderada ( $p = 0,017$ ); hipocapnia ( $p = 0,002$ ); bicarbonato baixo ( $p = 0,034$ ); leucocitose ( $p = 0,029$ ); aumento de uréia ( $p = 0,003$ ) e de creatinina ( $p = 0,042$ ); lactato ( $p < 0,001$ ) e proteína c-reativa ( $p = 0,002$ ) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 03: Associação entre os desfechos clínicos e resultados obtidos por meio de exames laboratoriais em pacientes acometidos por COVID-19.



Variáveis	Desfecho			p-valor*
	Alta	Óbito	Transferência	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>pH</b>				
Normal	05 (25,0)	06 (28,6)	49 (50,5)	<b>0,004</b>
Acidose respiratória	01 (05,0)	02 (09,5)	03 (03,1)	
Alcalose respiratória	03 (15,0)	02 (09,5)	17 (17,5)	
Acidose metabólica	04 (20,0)	06 (28,6)	07 (07,2)	
Alcalose metabólica	03 (15,0)	01 (04,8)	09 (09,3)	
Acidose mista	-	04 (19,0)	03 (03,1)	
Alcalose mista	20 (20,0)	-	09 (09,3)	
Total	20 (100)	21 (100)	97 (100)	
<b>Relação P/F</b>				
Normal	08 (40,0)	03 (13,0)	32 (33,0)	<b>0,017</b>
SDRA leve	04 (20,0)	01 (04,3)	27 (27,8)	
SDRA moderada	04 (20,0)	10 (43,5)	21 (21,6)	
SDRA grave	04 (20,0)	09 (39,1)	17 (17,5)	
Total	20 (100)	23 (100)	97 (100)	
<b>PCO<sub>2</sub></b>				
Normal	04 (20,0)	05 (25,0)	25 (25,8)	<b>0,002</b>
Hipercapnia	-	06 (30,0)	05 (05,2)	
Hipocapnia	16 (80,0)	09 (45,0)	67 (69,1)	
<b>HCO<sub>3</sub></b>				
Baixo	07 (35,0)	16 (80,0)	44 (46,3)	<b>0,034</b>
Normal	07 (35,0)	03 (15,0)	32 (33,7)	
Alto	06 (30,0)	01 (05,0)	19 (20,0)	
Total	20 (100)	20 (100)	95 (100)	
<b>Leucócitos</b>				
Normal	17 (56,7)	09 (34,6)	71 (61,2)	<b>0,029</b>
Leucocitose	11 (36,7)	17 (65,4)	37 (31,9)	
Linfocitose	02 (06,7)	-	08 (06,9)	
Total	30 (100)	26 (100)	116 (100)	
<b>Ureia</b>				
Normal	16 (57,1)	05 (21,7)	53 (55,8)	<b>0,003</b>
Aumentado	12 (42,9)	18 (78,3)	35 (36,8)	
Diminuído	-	-	07 (07,4)	
Total	28 (100)	23 (100)	95 (100)	
<b>Creatinina</b>				
Normal	12 (80,0)	06 (46,2)	29 (48,3)	<b>0,042</b>
Aumentado	03 (20,0)	07 (53,8)	20 (33,3)	
Diminuído	-	-	11 (18,3)	
Total	15 (100)	13 (100)	60 (100)	

Obs.: \*Teste exato de Fisher

Tabela 04: Distribuição dos resultados dos exames laboratoriais em relação aos desfechos clínicos ajustados dos pacientes acometidos por COVID-19.

Variáveis	Desfecho clínico		p-valor*
	Alta	Óbito	
	Média ± DP	Média ± DP	
<b>pH</b>	7,45±0,11	7,24±0,21	<b>&lt;0,001</b>
<b>Relação P/F</b>	294,9±181,5	165,2±160,1	<b>0,018</b>
<b>Lactato desidrogenase</b>	622,6±157,0	1671,2±767,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Leucócitos</b>	9215,0±5421,6	14635,7±6447,1	<b>0,001</b>
<b>Proteína c-reativa</b>	36,40±3,39	82,09±6,26	<b>0,002</b>
<b>Ureia</b>	49,50±3,56	99,68±6,78	<b>0,004</b>

Obs.: \*Teste T-Student

Em relação aos valores obtidos no *News-FAST-COVID*, observou-se correlação estatística positiva e fraca com as variáveis: leucócitos, proteína c-reativa e sódio, indicando que quanto maior o valor no escore, maiores também seriam os valores obtidos nos referidos exames; correlação positiva e moderada entre o escore e os valores de ureia e creatinina; positiva e forte com o D-dímero. Em contrapartida, evidenciou-se correlação negativa e fraca entre o escore e pH, relação P/F e plaquetas, demonstrando que quanto maior a gravidade expressa no escore, menor os valores obtidos nestes parâmetros (Tabela 5).

Tabela 05: Correlação entre os resultados dos exames laboratoriais e a pontuação obtida através do *News-Fast-COVID* por meio do Teste de Correlação de Spearman.

Variável	News-FAST-COVID	
	R	p-valor
Ph	- 0,19	0,021
Relação P/F	- 0,23	0,006
Leucócitos	0,14	0,050
Plaquetas	- 0,22	0,003
Proteína c-reativa	0,16	0,037
D-Dímero	0,90	0,005
Ureia	0,34	<0,001
Creatinina	0,42	<0,001
Sódio	0,17	0,033
Troponina	0,12	0,331
CKMB	0,15	0,372

Observou-se que o desfecho óbito obteve associação estatisticamente significativa com quadros de acidose metabólica e níveis diminuídos de bicarbonato sérico, parâmetros avaliados por meio da análise da gasometria arterial. Ressalta-se que este desequilíbrio ácido-básico, em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, está relacionado a casos de maior gravidade, conforme evidenciado em literatura pertinente (FERNANDES *et al.*, 2023).

A acidose metabólica caracteriza-se por valores de bicarbonato sérico ( $\text{HCO}_3$ ) menor que 22mEq/L, que pode ou não vir acompanhado da elevação nos níveis de hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) (LEON; TANGRI, 2020). No curso do processo infeccioso ocasionado pela covid-19, observa-se vasodilatação generalizada mediada pelas citocinas pró-inflamatórias. Tal mecanismo ocasiona extravasamento de fluidos em todas as regiões do corpo, resultando em edema generalizado. Por conseguinte, observa-se diminuição da pressão arterial e do débito cardíaco, os quais provocam redução na taxa de filtração glomerular (TFG), tornando a excreção realizada pelo sistema renal insuficiente e ineficaz. Com a retenção de ácidos não voláteis, o pH torna-se cada vez mais ácido e o indivíduo fica mais suscetível ao agravamento e consequentemente, ao óbito (ZIEHR *et al.*, 2020).

Ao analisar os resultados obtidos por meio da gasometria arterial, foi verificado uma associação entre os valores diminuídos da relação pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) e a fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ), e o desfecho óbito. A relação entre  $\text{PaO}_2$  e a  $\text{FiO}_2$  é uma medida de oxigenação utilizada para estimar a SDRA, considerada leve quando os valores se apresentam entre 200 mmHg e 300 mmHg; SDRA moderada com  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 100 mmHg e 200 mmHg; e SDRA grave quando a relação entre parâmetros ora citados estão  $\leq 100$  mmHg (CAPELA *et al.*, 2024). Estudo realizado em Boston com 66 pacientes acometidos por covid-19 demonstrou que 85% destes apresentavam resultados sugestivos de SDRA, sendo a maioria classificada como leve a moderada (ZIEHR *et al.*, 2020). Ademais, estudo realizado na Lombardia (Itália), com 1.591 pacientes com teste positivo para a doença, identificou que 781 (49,1%) destes apresentaram a SDRA, sendo 445 (28%) classificada como moderada, semelhante aos achados do presente estudo (GRASSELLI *et al.*, 2020).

O predomínio de SDRA tem sido relatado na infecção por SARS-CoV-2 em decorrência das lesões de natureza inflamatória. O conjunto de mediadores que efetivam essa resposta, em consequência ao dano tecidual, incluem a IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , sendo a primeira liberada por células epiteliais e endoteliais e



a segunda produzida pela infiltração de monócitos, macrófagos e neutrófilos. Para que a regulação desse mecanismo ocorra, é necessário que o antagonista do receptor da IL-1 atue efetivamente. Porém, na ocorrência da infecção, esse mecanismo regulatório ocorre de forma lentificada em comparação a velocidade de produção dos mediadores inflamatórios, tornando, assim, a resposta excessiva (CAVALLI *et al.*, 2020).

A exacerbação dessa resposta favorece o aumento da permeabilidade nos vasos sanguíneos, que ocasiona edema intersticial e dificulta a perfusão do oxigênio e do gás carbônico, realimentando o estado de hipóxia tecidual, aspecto central do processo inflamatório causado pelo SARS-CoV-2. Neste contexto, evidenciou-se no presente estudo, a ocorrência da hipocapnia, caracterizada por níveis de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) inferiores a 35mmHg, sobretudo entre os pacientes que evoluíram para o óbito (SANDOVAL, 2016). Quadros de hipocapnia podem ser evidenciados em clientes que apresentam dano alveolar difuso com espessamento intersticial, sendo este um dos responsáveis por comprometer a homeostase da troca gasosa exercida pelo indivíduo. Ademais, a hiperventilação, atelectasia e consolidação são comumente responsáveis pelo referido distúrbio na afecção por SARS-CoV-2 (OTTESTAD; SOVIK, 2020).

No que se refere a avaliação das células brancas, a quantidade de leucócitos apresentou-se elevada, sendo a leucocitose significativamente associada aos pacientes que evoluíram para óbito nos serviços investigados. Corroborando este achado, pesquisa realizada na China com 452 pacientes, identificou aumento do número de leucócitos em 5,6% dos casos graves, além de aumento em 4,9% nos casos não graves (CHUAN *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a literatura evidencia a associação entre a gravidade e aumento no número de células brancas, sendo este marcador importante indicador da evolução clínica da doença (ROP *et al.*, 2024). Destaca-se que os resultados são facilmente obtidos através de hemograma durante o estágio inicial da doença, proporcionando assim, uma classificação de gravidade e direcionamento da abordagem terapêutica (CHI *et al.*, 2020; GROTO *et al.*, 2021; FERREIRA *et al.*, 2023).

Com relação aos marcadores renais, os níveis de ureia e creatinina apresentaram-se elevados predominantemente nos pacientes que evoluíram para óbito. Achados semelhantes ao encontrado em estudo prospectivo, realizado com 701 pacientes em Wuhan, o qual observou elevação de ureia e creatinina em 13,1% e 14,4% da população investigada, respectivamente (CHENG *et al.*, 2020). Nesse ínterim, coorte prospectiva com 709 pacientes no sudeste do Brasil indicou que os níveis de creatinina estiveram maiores no grupo de pacientes graves (BARBOSA *et al.*, 2023).

Fisiopatologicamente, esse acometimento grave desencadeado nos pacientes que são infectados pelo SARS-CoV-2 decorre da ação inflamatória exacerbada exercida nos tecidos renais, sendo, a IL-6 a principal citocina pró inflamatória desse mecanismo. Destaca-se também que, a principal porta de entrada utilizada pelo vírus é a Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA II), presente nos pulmões, coração e rins. Portanto, frente à disfunção renal ocorre alteração nas taxas de filtração, e por conseguinte, nos valores dos referidos marcadores (RODRIGUES *et al.*, 2020; ).

Além do exposto, os pacientes acometidos por covid-19 apresentaram relação significativa entre os resultados de exames laboratoriais e desfecho, como os índices de lactato desidrogenase (LDH) associados aos pacientes que evoluíram para óbito. Estudos no Irã e na Turquia identificaram valores mais elevados de lactato naqueles que evoluíram com maior gravidade (AKHAVIZADEGAN *et al.*, 2021; GAMSIZKAN *et al.*, 2022). Ainda nesse contexto, pesquisa multicêntrica realizada com 1.099 pacientes correlaciona a extensão dos danos apresentados nos indivíduos com os níveis elevados de lactato (GUAN *et al.*, 2020). Ademais, há ainda, relação entre o biomarcador com as imagens apresentadas nas tomografias, indicando quadros clínicos mais graves (XIONG *et al.*, 2020).

A LDH trata-se de uma enzima que possui a responsabilidade de converter o piruvato em lactato durante o metabolismo da glicose. Logo, a apresentação em níveis elevados indica que está ocorrendo necrose de membrana celular, comum em infecções virais e pulmonares, refratária na infecção por SARS-CoV-2 (FERRARI *et al.*, 2020).

Outro biomarcador que esteve significativamente relacionado a mortalidade, conforme apresentado neste estudo, foi a Proteína c-reativa. Trata-se de uma proteína plasmática produzida no

figado, considerado um importante marcador inflamatório e preditor de gravidade, conforme observou-se em um estudo realizado na China, em que os valores elevados de proteína c-reativa demonstraram maior efetividade em identificar pacientes com quadro grave em comparação as imagens de tomografia, que não subsidiou a diferenciação entre casos leves e graves (CHAOCHAO *et al.*, 2020).

Nesse íterim, estudo retrospectivo realizado em Wuhan identificou níveis significativamente mais elevados (57,9mg/L) de proteína c-reativa em pacientes graves comparados aos não graves (33,2mg/L) (ZIEHR *et al.*, 2020). Outra investigação com abordagem semelhante, realizada com 140 pacientes, demonstrou que os indivíduos que apresentaram níveis de proteína c-reativa superiores a 41,8mg/L apresentaram formas graves da doença (LIU *et al.*, 2020). Pesquisa realizada em São Paulo, Brasil, evidenciou que durante o processo de internação houve aumento de 40% dos níveis de proteína c-reativa em pacientes que evoluíram ao óbito, enquanto houve redução de 69,2% nos que tiveram alta hospitalar (SILVA *et al.*, 2022).

Além disso, com vistas a mensurar a gravidade clínica do paciente, esta pesquisa utilizou o escore do *News-Fast-COVID* que demonstrou correlação positiva com alguns marcadores investigados, como os leucócitos, proteína c-reativa, D-dímero, uréia, creatinina e sódio. O quantitativo de leucócitos, proteína c-reativa, ureia e creatinina, foram anteriormente discutidos como associados ao pior desfecho, o que está de acordo com o observado no referido escore, visto que quanto pior o estado clínico do paciente durante a admissão no serviço de saúde, maior é a tendência de evoluir para o óbito. Em contrapartida, o potencial de hidrogênio (pH), relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e plaquetas foram negativamente associados, ou seja, quanto menor os valores laboratoriais apresentados maior a gravidade do paciente (LIU *et al.*, 2020).

No que se refere ao pH, considera-se normal quando este encontra-se entre 7,35 a 7,45, sendo classificado como ácido quando sua apresentação está inferior a referência e alcalino quando sobressai os índices de normalidade (COSTA *et al.*, 2020). Com relação a relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , estudo realizado com 10 pacientes com testes positivos para covid-19 identificou valor médio de  $169 \pm 37,4$ , sendo realizada intubação invasiva em 70% destes, demonstrando assim, a gravidade anteriormente citada. Este achado encontra estreita relação entre o déficit da perfusão de oxigênio e o gás carbônico, que irá interferir diretamente na troca gasosa, representada na gasometria pelos valores da medida de oxigenação (PONCE *et al.*, 2020).

Quanto ao estado de coagulação observado em pacientes acometidos pelo novo coronavírus, destaca-se que os dados aqui apresentados demonstram incremento nos valores mensurados do D-dímero, o que está associado ao aumento de coagulação. Pesquisas em capitais do nordeste e sudeste brasileiro apresentaram resultados semelhantes (BARBOSA *et al.*, 2023; FERREIRA *et al.*, 2023). Nesse sentido, estudo de coorte retrospectivo realizado com 343 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, encontrou associação entre os níveis elevados de D- dímero e os índices de mortalidade, reforçando a relação entre essa alteração laboratorial e a gravidade do processo infeccioso (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020).

Em contrapartida, evidenciou-se quadros de plaquetopenia entre os pacientes investigados no presente estudo, o que está estritamente relacionado ao aumento da probabilidade de eventos hemorrágicos. Investigação multicêntrica na Espanha revelou que a diminuição da contagem de plaquetas esteve associada aos maiores índices de mortalidade hospitalar (GUALDIANA-ROMUALDO *et al.*, 2021).

Tal fato ocorre devido a atuação das citocinas pró-inflamatórias nas células endoteliais, diminuindo a capacidade de anticoagulação e estimulando um perfil pró-coagulante, ativando, assim, a cascata de coagulação. A ativação desta, por sua vez, favorece a liberação de D-dímero, subproduto da degradação da fibrina. Tal ativação endotelial ocorre em diversos locais do corpo, causando coagulação intravascular disseminada. Este aumento de agregação plaquetária, por conseguinte, desencadeia um elevado consumo dos fatores de coagulação desvelado pela plaquetopenia e consequente aumento da possibilidade de eventos hemorrágicos (LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Destacam-se como limitações deste estudo o desenho do tipo transversal, o qual não permite estabelecer relações de causa e efeito entre as variáveis. Ademais, ao analisar os prontuários, foi observada a subnotificação de alguns dados, ocasionando lacunas na obtenção das informações. A subnotificação em prontuários é uma limitação comum em estudos que utilizam dados secundários, uma vez que a falta de informações completas pode impactar diretamente a análise e a interpretação dos resultados. Sendo assim, tal fato pode ter influenciado a relevância estatística dos fatores que não apresentaram significância, bem como a força de correlação entre as variáveis investigadas. Embora os prontuários que apresentaram um elevado número de informações subnotificadas tenham sido retirados do estudo, é reconhecido que lacunas no registro de alguns dados limitam a abrangência das conclusões, uma vez que podem introduzir vieses, comprometendo a representação precisa do perfil e das condições dos pacientes estudados.

## CONCLUSÃO

A presente pesquisa possibilitou a percepção da importância da realização de uma avaliação conjunta entre sintomatologia e resultados laboratoriais de pacientes acometidos pela covid-19, tendo em vista as associações identificadas entre os desfechos clínicos e gravidade da doença.

Ressalta-se que os resultados desse estudo demonstram o valor preditivo atribuído aos biomarcadores laboratoriais e evidenciam sua importância para embasar a terapêutica para a patologia em questão. Ademais, as associações apresentadas reforçam a gravidade relacionada a infecção pelo SARS-CoV-2, bem como, dão ênfase a importância da atuação de uma equipe multiprofissional.

Considerando que a covid-19 se trata de uma doença complexa ainda em curso, é importante a realização de novos estudos em outras regiões do Brasil e do mundo, sobretudo aqueles com delineamento prospectivo, com vistas a garantir abordagens baseadas em evidências científicas, contribuindo para uma terapêutica eficiente, garantindo melhor prognóstico para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

AKHAVIZADEGAN, H. *et al.* Can laboratory tests at the time of admission guide us to the prognosis of patients with COVID-19? **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 62, n.2, p. 321-325, 2021.

BARBOSA, D. A. *et al.* Alterações bioquímicas de pacientes com COVID-19. **Acta Paul Enferm.**, v. 36, p. 1-10, 2023.

BHATRAJU, P. K. *et al.* Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region: Case Series. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2012-2022, 2020.

BRASIL. Governo do Estado da Paraíba. **Protocolo clínico: Centro Estadual de Disseminação de Evidências em Saúde do COVID-19 da SES-PB**. João Pessoa, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Painel Coronavírus**. Brasília, 2020.

CAVALLI, G. *et al.* Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 2, n. 6, p. 325-331, 2020.

CAPELA, R. C. *et al.* Avaliação das classificações de gravidade na síndrome do desconforto respiratório agudo na infância pelo Consenso de Berlim e pelo Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. **Critical Care Science**, v. 36, p. 1-8, 2024.

CHAOCHAO, T. *et al.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 856-862, 2020.

CHENG, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, v. 97, n. 5, p. 829-838, 2020.

CHI, Z. *et al.* A Novel Scoring System for Prediction of Disease Severity in COVID-19. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 318, 2020.

COSTA, A. C. O. *et al.* Knowledge of the graduants of the Nursing course in the interpretation of blood gasometry in a university center of the interior of Pernambuco. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-19, 2020.

FERNANDES, E. S. *et al.* Ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo causada pela COVID-19: o manejo do fisioterapeuta. **J. Health Biol Sci**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2023.

FERRARI, D. *et al.* Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n. 7, p. 1095-1099, 2020.

FERREIRA, R. F. A. *et al.* Análise do perfil de pacientes na segunda onda de COVID-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva respiratória. **Cadernos Escola de Saúde Pública**, v. 17, p. 1-6, 2023.

GAMSIZKAN, Z. *et al.* The Use of Predictive Laboratory Tests in Rapid Triage of COVID-19 Pandemic Outpatient Clinic Patients. **Clin Lab.**, v. 1, n. 68, 2022.

GORBALENYA, A. E. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. **Nature Microbiology**, v. 5, p. 536-544, 2020.

GRASELLI, G. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1574-1581, 2020.

GROTO, A. D. *et al.* Avaliação de exames laboratoriais e sintomatologia de pacientes com diagnóstico molecular positivo (RT-qPCR) para COVID-19 internados em Unidade de Terapia Intensiva em um município do Oeste do Paraná. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. 1-8, 2021.

GUADIANA-ROMUALDO, L. G. *et al.* Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study). **Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation**, v. 81, p. 1-7, 2021.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

LEON, S. J.; TANGRI, N. Metabolic acidosis in patients with kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 1, p. 266-267, 2020.

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, n.1, p. 145-148, 2020.

LIU, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 1-5, 2020.

- LIU, X. *et al.* Analysis of clinical features and early warning signs in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. **Plos ONE**, v.15, n.6, p. 1-12, 2020.
- MCMICHAEL, T. M. *et al.* Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2005-2011, 2020.
- MUHAMMED, K. *et al.* The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. **Life Sciences**, v. 254, p. 1-12, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Novo Coronavírus (2019-nCoV): relatório de situação, 22**. Organização Mundial da Saúde, 2020.
- OTTESTAD, W.; SOVIK, S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine?. **British Journal of Anaesthesia**, v. 125, n. 3, p. 280-281, 2020.
- PONCE, P. *et al.* The COVID-19 Campaign at the Polyvalent Intensive Care Unit of Hospital CUF Infante Santo. **Gazeta Médica**, v. 7, n. 2, p. 92-100, 2020.
- RAFAEL, R. M. R. *et al.* Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? **Revista Efermagem UERJ**, v. 28, p. 1-6, 2020.
- RODRIGUES, C. M. B. *et al.* COVID-19: sistema renal e cardíaco. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, p. 60-61, 2020.
- ROP, L. *et al.* Accuracy of routine laboratory tests to predict mortality and deterioration to severe or critical COVID-19 in people with SARS-CoV-2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, p. 1-289, 2024.
- SANDOVAL, D. M. Hiperlactatemia por estados de hiperventilación y alcalosis respiratoria: reporte de tres casos y revisión de la literatura. **Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva**, v. 30, n. 3, p. 204-208, 2016.
- SILVA, G. F. R. *et al.* Comparação dos perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos: alta hospitalar e óbito. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. 1-18, 2022.
- WOLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 465-469, 2020.
- X-AKOGLU, H. User's guide to correlation coefficients. **Turkish Journal of Emergency Medicine**, v. 18, n. 3, p. 91-93, 2018.
- XIONG, Y. *et al.* Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. **Investigative Radiology**, v. 55, n. 6, p. 332-339, 2020.
- ZHANG, L. *et al.* D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1324-1329, 2020.
- ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.
- ZIEHR, D. R. *et al.* Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 12, p. 1560-1564, 2020.