



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JOSÉ ALBERTO CRUZ ALBINO SANTOS**

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS HEPÁTICAS CAUSADAS PELA COVID-19:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**RECIFE**

**2022**

JOSÉ ALBERTO CRUZ ALBINO SANTOS

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS HEPÁTICAS CAUSADAS PELA COVID-19:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Coordenação do curso de  
Farmácia da Universidade Federal de  
Pernambuco como requisito parcial para a  
obtenção do título de Graduando em  
Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Brandão

**RECIFE**

**2022**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, José Alberto Cruz Albino.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS HEPÁTICAS CAUSADAS PELA  
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / José Alberto Cruz Albino  
Santos. - Recife, 2022.

34 : il., tab.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. COVID-19. 2. Alterações hepáticas. 3. Alterações laboratoriais. I. Brandão,  
Ricardo. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**



Aprovada em: 04/11/2022.

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** RICARDO BRANDÃO  
Data: 04/11/2022 12:50:13-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

**Prof. Dr. Ricardo Brandão**  
**(Presidente e Orientador)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** SILVANA CABRAL MAGGI  
Data: 07/11/2022 16:49:36-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

**Profa. Ma. Silvana Cabral Maggi**  
**(Examinadora)**  
**Universidade Federal de Pernambuco**

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ANDREZA FERREIRA DE MACEDO  
Data: 06/11/2022 18:30:21-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

**Andreza Ferreira de Macêdo**  
**(Examinadora)**  
**Hospital de Aeronáutica de Recife**

---

**Giovanna Thaís Campos de Oliveira**  
**(Suplente)**  
**Farmácias Pernambuco**

## **AGRADECIMENTOS**

Meus agradecimentos serão primeiramente na questão espiritual, pois sem o auxílio de Deus e Nossa Senhora não teria chegando onde estou. A santa igreja me fez quem sou hoje e devo toda minha vida a sua história e tradições. A família é o segundo pilar da vida do homem, nela somos educados e formados, e sem ela minha trajetória seria bem diferente, agradeço de forma muito especial a minha mãe, pois ela fez tudo que era possível para minha formação como farmacêutico, sem ela nada disso seria possível. Por fim, agradeço todos os colegas e amigos que conheci nesses 5 anos, meu eterno agradecimento.

## RESUMO

O vírus SARS-CoV-2 proporcionou o início de uma das maiores pandemias evidenciadas no mundo, alcançando todos os continentes em poucos meses. Os órgãos governamentais dos países adotaram medidas de contenção para o avanço da infecção, que corresponderam a redução de locomoção, o fechamento de distintos estabelecimentos e locais, a promoção da higienização e o incentivo da educação individual e coletiva com o uso de materiais de proteção. O surgimento da COVID-19 está marcado na história como uma das doenças mais contagiosas existentes, com sintomas comumente associados às síndromes gripais, como a febre, a tosse seca, a dor de garganta, o cansaço e a perda olfativa e palatina. Diante de uma doença com fisiopatologia abrangente e consequentes alterações em distintos órgãos do corpo, especificamente o fígado, o seguinte trabalho buscou descrever as principais alterações laboratoriais hepáticas resultantes da infecção e desenvolvimento da COVID-19. Foi feita uma busca na literatura usando os descritores selecionados, dos 375 artigos disponíveis, 25 foram selecionados como material de estudo. Os artigos selecionados proporcionaram uma evidente mudança nos diversos marcadores relacionados ao fígado, entre eles o ALT, AST, GGT, ALP, Ferritina e outros. As elevações e reduções das substancias proporcionam uma enorme quantidade de complicações e doenças que o paciente Covid está sujeito. A partir de todos esses dados foi possível traçar um possível perfil hepático no paciente da COVID-19, e nesse contexto o farmacêutico com toda a equipe hospitalar necessita tomar várias medidas preventivas e eficazes com a saúde do enfermo.

**Palavras-chave:** COVID-19; alterações hepáticas; alterações laboratoriais.

## **ABSTRACT**

The SARS-CoV-2 virus provided the beginning of one of the biggest pandemics in the world, reaching all continents in a few months. The governmental bodies of the countries adopted containment measures to prevent the spread of infection, which corresponded to the reduction of locomotion, the closing of different establishments and places, the promotion of hygiene and the encouragement of individual and collective education with the use of protective materials. The emergence of COVID-19 is marked in history as one of the most contagious diseases in existence, with symptoms commonly associated with flu syndromes, such as fever, dry cough, sore throat, fatigue and loss of smell and palate. Faced with a disease with comprehensive pathophysiology and consequent changes in different organs of the body, specifically the liver, the following study sought to describe the main hepatic laboratory changes resulting from the infection and development of COVID-19. A literature search was carried out using the selected descriptors, of the 375 articles available, 25 were selected as study material. The selected articles provided an evident change in several liver-related markers, including ALT, AST, GGT, ALP, Ferritin and others. The elevations and reductions of substances provide a huge amount of complications and diseases that the Covid patient is subject to. From all these data it was possible to draw a possible liver profile in the COVID-19 patient, and in this context the pharmacist with the entire hospital team needs to take several preventive and effective measures with the patient's health.

**Keywords:** COVID-19; hepatic changes; laboratory changes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Fluxograma da metodologia.....</b>	<b>18</b>
--	-----------

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Estimativa dos parâmetros bioquímicos hepáticos por artigo.....	23
---	----

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Caracterização dos estudos abordados .....	19
---	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>ACE2</b>	Enzima Conversora de Angiotensina 2
<b>ALP</b>	Fosfatase Alcalina
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferase
<b>AST</b>	Aspartato Transaminase
<b>BRAs</b>	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>GGT</b>	Gama Glutamil Transferase
<b>IECAs</b>	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>SARS-CoV-2</b>	Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2
<b>SDRA</b>	Síndrome do Desconforto Respiratório
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Geral.....	14
2.2 Específicos .....	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	15
3.1 Inflamação.....	15
3.2 Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial X COVID-19.....	15
3.3 Outros biomarcadores clínicos .....	16
4. METODOLOGIA .....	17
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	19
5.1 Alterações laboratoriais hepáticas resultantes da COVID-19.....	23
5.1.1 ALT (TGP) e AST (TGO).....	23
5.1.2 GGT e ALP.....	25
5.1.3 Bilirrubina .....	26
5.1.4 Proteína C e IL-6.....	26
5.1.5 Ferritina e Albumina .....	27
5.2 A influência das comorbidades e terapias farmacológicas.....	28
6. CONCLUSÃO .....	30
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, que detém manifestações de efeitos primários no sistema respiratório. Assim, os pacientes acometidos pela infecção desenvolvem sintomas associados ao processo de respiração, com tosse e dispneia, e em quadros mais graves, o surgimento de pneumonia (SHAVEISI-ZADEH et al., 2022).

Com um alcance abrangente, a COVID-19 resultou em elevada mortalidade em todo o mundo. Seus fatores de risco são de curta e longa implicação, e as suas consequências estimam-se a curto, médio e longo prazo entre os pacientes afetados pela infecção (JEWELL et al., 2021).

No Brasil, desde o primeiro caso de infecção confirmada até julho de 2021, a taxa de mortalidade e contaminação pela COVID-19 apresentaram números significativos, com 551.835 mortes e mais de 19 milhões de casos confirmados. O país tornou-se uma das referências negativas pelo o impacto da doença em sua população, como o segundo país com maior número de óbitos no mundo (PONTES et al., 2022).

As alterações fisiológicas desenvolvidas pelo SARS-CoV-2 não implicam apenas aos órgãos componentes do sistema respiratório, mas também aos órgãos secundários, como os rins e o fígado. Danos renais e hepáticos podem ser ocasionados, pois o vírus incita quadros inflamatórios exacerbados, e assim, acarreta lesões teciduais com depósitos de citocinas pró-inflamatórias (OLEA et al., 2022).

O tecido hepático é um dos alvos observados na patologia da COVID-19, pois uma das evidências é a correlação da entrada do vírus no organismo a partir das enzimas que convertem a angiotensina 2 (ACE2). Essa enzima é expressa em vários órgãos do corpo, mas o tecido hepático, principalmente os colangiócitos, apresentam uma produção bem mais alta em comparação com os demais, tornando o fígado um alvo de alto grau de cuidado pela equipe hospitalar (XIANG et al., 2021).

O fígado desempenha diversas funções no nosso organismo, entre eles podemos citar a síntese de proteínas e enzimas, além da metabolização de diversos metabólitos. Sua elevada complexidade, principalmente das atividades realizadas no ser humano, faz com que esse órgão sempre esteja em observação e cuidado, pois elevadas modificações acarretaria uma enorme quantidade de problemas (VASIMAHMED LALA; ZUBAIR; MINTER AFILIAÇÕES, [s.d.]).

Pacientes recém acometidos pela doença passam a demonstrar sintomas de caracterização aguda, mas com o fortalecimento da virulência, torna-se possível a mudança na caracterização das manifestações, passando ao estado de cronicidade. O tempo de internação é dependente da resposta do indivíduo frente aos mecanismos fisiopatológicos, e desta forma, torna-se possível que apresente o estado agudo e crônico ainda em seu internamento. Portanto, o monitoramento do paciente coloca-se como uma atividade hospitalar de suma importância, a fim de observar melhorias, promover o rastreamento e prevenir possíveis declínios em sua saúde, bem como ao surgimento de outras alterações secundárias de importante manejo clínico (KIM; PARK; LEE, 2021).

Diante do grande número de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, torna-se necessário descobrir e compreender as alterações ocasionadas pelo vírus no organismo, a fim de obter-se meios que possibilitem a redução no número de mortes por essa doença (PONTES et al., 2022).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

- Analisar e relacionar as alterações laboratoriais hepáticas em pacientes com COVID-19

- 

### **2.2 Específicos**

- Descrever as principais alterações laboratoriais hepáticas observadas nos pacientes com COVID-19;
- Avaliar a influência de terapias farmacológicas e comorbidades frente às alterações laboratoriais hepáticas.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1 Inflamação**

O SARS-CoV-2, vírus responsável pelo desenvolvimento da COVID-19, detém capacidade de induzir ao fenômeno que descreve-se como "tempestade inflamatória", originando o processo inflamatório exacerbado em todo o corpo. A trombose, corresponde a um dos achados fisiopatológicos mais comuns relacionados à doença, pois o vírus ao grudar-se nas artérias e veias, desencadeia uma resposta inflamatória com o surgimento de alterações em formato de "bolinhas" resultando em obstrução dos vasos. Desta forma, o deslocamento das obstruções detém capacidade de chegarem-se a distintos órgãos pelo o corpo, dando origem às alterações trombóticas com significativa mortalidade, como exemplo, a trombose pulmonar (MOHAMMED et al., 2022).

#### **3.2 Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial X COVID-19**

Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial correspondem às doenças mais comuns na população brasileira, tendo como prevalência de 6,2% e 21,4%, respectivamente no ano de 2013. Foi observada uma considerável relação com a COVID-19, pois indivíduos diabéticos e hipertensos infectados pelo SARS-CoV-2 responderam com uma maior gravidade da doença. O receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina), as disfunções hepáticas e as inflamações crônicas estabeleceram-se como os três principais fatores para o desenvolvimento grave da doença. O receptor ACE2 seria a porta de entrada do vírus no organismo, que conduziria à inativação da angiotensina II evitando respostas inflamatórias, mas promovendo uma situação desfavorável, pois com sua maior expressão, maior permissividade é incitada ao microrganismo. E como sabe-se, os portadores de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial detém maior expressão de receptores ACE2, principalmente nos rins e pulmões, órgãos mais acometidos e lesionados pela doença. Outro biomarcador clínico de suma importância para a COVID-19, compreende a Hipertensão Arterial, pois é fator de risco para morbimortalidade da doença (STOPA et al., 2018).

### 3.3 Outros biomarcadores clínicos

Quando é citado os marcadores hepáticos, não é levado em conta apenas aqueles que descrevem a função hepática, mas também enzimas e substâncias que interagem e tem sua origem no tecido hepático. Dentre os principais marcadores temos a aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (ALP), albumina, bilirrubina, entre outros (VASIMAHMED LALA; ZUBAIR; MINTER AFILIAÇÕES, [s.d.]

Tem como marcador preditivo para uma evolução da Síndrome do Desconforto Respiratório (SDRA), a identificação da ALT - Alanina Aminotransferase. A sua elevação detém a possibilidade de ter relação com uma pré-diabetes ou diabetes, síndrome Metabólica ou Distúrbio Hepático. Desta forma, é possível utilizá-lo como preditor da evolução desfavorável da COVID-19, porém seu aumento isolado sem uma doença metabólica prévia não é válido como referência de agravamento, pois não será caracterizado como uma lesão hepática (MOHAMMED et al., 2022).

O aumento de interleucina 6 (IL-6) e a diminuição da contagem de linfócitos seriam outros biomarcadores relacionados com a COVID-19. A inflamação persistente e exacerbada da doença estaria interrelacionada com os marcadores clínicos e outros fatores (MOHAMMED et al., 2022).

#### 4. METODOLOGIA

O trabalho propõe-se como uma revisão sistemática de literatura. Como Edna (2007) descreve em seu estudo, a revisão sistemática é estabelecida sob a busca da resposta de uma pergunta, utilizando de métodos e critérios na identificação, seleção e na avaliação crítica dos estudos abordados. A elaboração de um estudo sistemático é traçado em pontos de extrema importância, entre eles temos a formação da pergunta norteadora, busca dos estudos, análise crítica do material, coleta de dados, interpretação dos dados e aprimoramento do estudo (ROTHER et al., 2007).

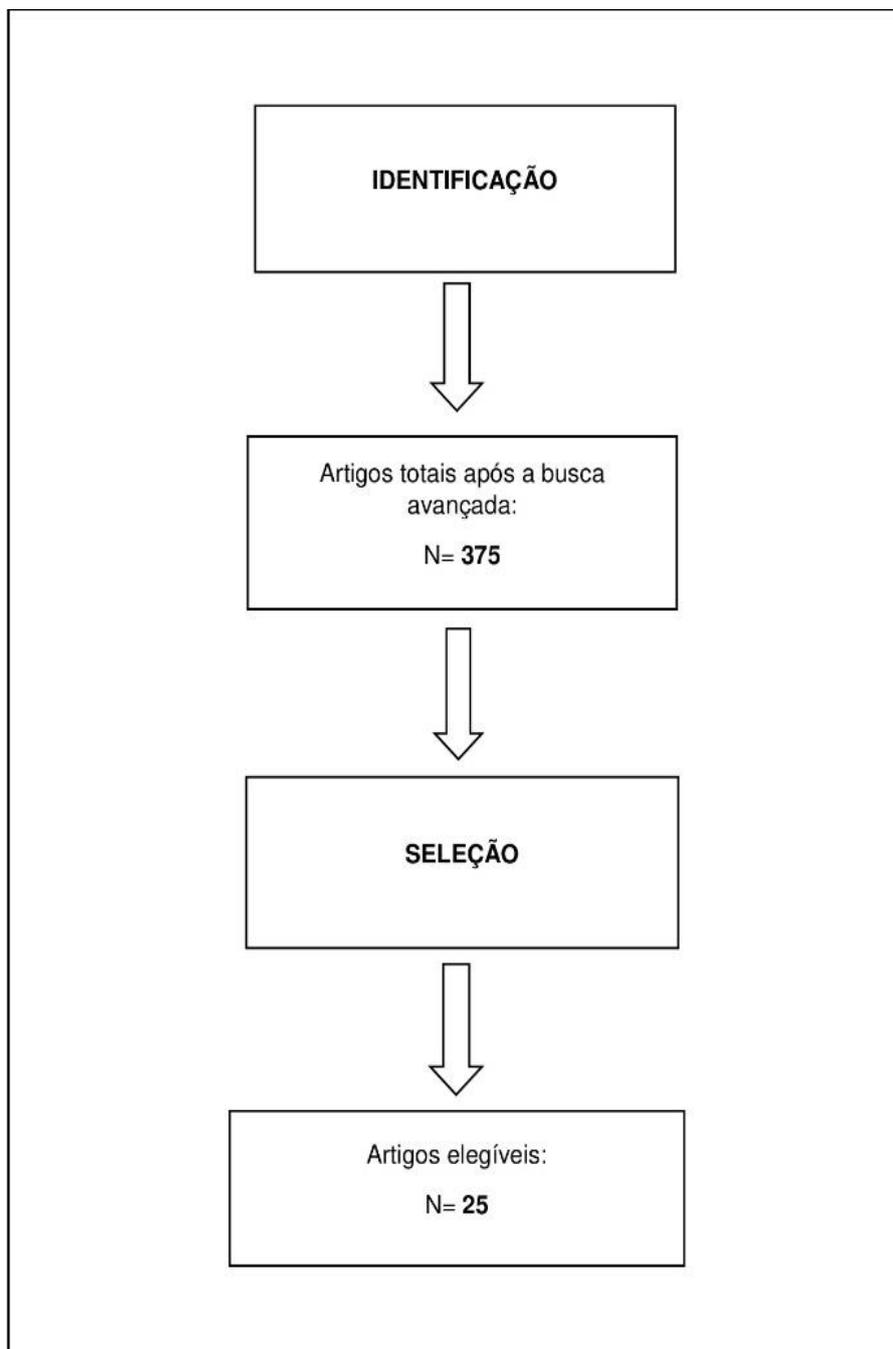
Com a finalidade de responder à pergunta norteadora “O que a literatura aborda acerca das alterações laboratoriais hepáticas causadas pela COVID-19?”, realizou-se a busca nas bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e ARCA-Fiocruz.

A busca avançada utilizou-se de descritores em inglês *COVID-19 and liver changes and laboratory changes*, nos anos 2020 e 2021. A revisão narrativa propôs abordar a busca, observação, integração, mapeamento e análise dos artigos sob determinada temática.

Posteriormente à busca avançada, os artigos científicos foram analisados e lidos segundo os critérios de inclusão estabelecidos: acesso completo, artigos de pesquisa, temática proposta e idiomas como o inglês e/ou o português. Os critérios de exclusão compreenderam: artigos de revisão, tese ou dissertação, fuga da temática proposta, fora da margem temporal estabelecida e de outros idiomas.

Desta forma, a figura 1 - Fluxograma da metodologia, foi construída para melhor entendimento da construção da pesquisa no trabalho.

**Figura 1** - Fluxograma da metodologia



Fonte: Próprio autor, 2022

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos resultantes após a busca avançada, compreenderam 375 publicações, das quais 25 produções científicas foram selecionadas, como demonstra no – **Quadro 1** – Estudos científicos abordados, após os critérios de seleção inseridos.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos abordados (continua)

TÍTULO	OBJETIVO	AUTOR
B1- Avaliação da função hepática em pacientes sintomáticos com COVID-19	Foi investigar as alterações no teste de função hepática em pacientes com COVID-19 internados no hospital e sua associação com a gravidade da doença, tempo de internação e desfecho dos pacientes	(Singhai et al., 2021))
B2- Alterações dinâmicas nos parâmetros da função hepática em pacientes com doença por coronavírus 2019: um estudo retrospectivo multicêntrico	Investigar o papel clínico desempenhado pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2).	Zeng et al., 2021)
B3- Lesão tubular renal aguda induzida por COVID-19 associada à elevação da citocina inflamatória sérica	Investigar a lesão tubular avaliando marcadores tubulares e sua associação com a gravidade da doença de Coronavírus 2019 (COVID-19).	(Fukao et al., 2021))
B4- Prevalência de lesão hepática em 445 pacientes com experiência em centro único da doença do vírus Corona-19 do sul da Índia	Por apresentar dados escassos da Índia, o objetivo é investigar sobre a prevalência de lesão hepática em pacientes com doença do vírus corona 2019 (COVID-19).	(Saithanya murthi et al., 2021)
B5-Uma alta porcentagem de pacientes recuperados do COVID-19, mas liberados com testes de função hepática anormais	Revelar as alterações dos testes de função hepática durante a hospitalização e seu significado clínico em pacientes com COVID-19.	(Gan et al., 2021)
B6-Recuperação da função hepática de pacientes com COVID-19 após a alta, um estudo de acompanhamento	Foi observar a recuperação da função hepática de pacientes com COVID-19 após a alta.	(An et al., 2021)

Quadro 1 – Caracterização dos estudos abordados (continua)

TÍTULO	OBJETIVO	AUTOR
B7-Características clínicas e fatores de risco de lesão e função hepática associadas ao COVID-19: Uma análise retrospectiva de 830 casos	Foram investigar as alterações dos parâmetros (ALT, AST) em LI e determinar os fatores de risco para LI em uma coorte de 830 pacientes com COVID-19.	(F. Chen et al., 2021)
B8-Correlação da proporção fígado-baço, escores de TC de pulmão, achados clínicos e laboratoriais de pacientes com COVID-19 com duas tomografias consecutivas	Foi avaliar as alterações na atenuação hepática durante o curso da doença e correlacionar a relação fígado-baço , achados clínicos, laboratoriais e escores de Tomografia Computadorizada (TC) pulmonar de pacientes com COVID-19 que fizeram duas TCs de tórax consecutivas.	(Guler et al., 2021)
B9-Associação de IECA/BRA, citocinas inflamatórias e drogas antivirais com disfunção hepática em pacientes com hipertensão e COVID-19	Investigar se IECA/BRA agrava a lesão hepática e a associação de citocinas inflamatórias e antivirais com disfunção hepática em pacientes com hipertensão e COVID-19.	(Xiang et al., 2021)
B10-A infecção por SARS-CoV-2 induz uma resposta dupla em testes de função hepática: associação com mortalidade durante a hospitalização	Analisar o exame histopatológico de 37 pacientes que morreram com complicações do Covid-19.	Bernal-Monterde et al., 2020a
B11-Biomarcadores anormais relacionados ao fígado em pacientes com COVID-19 e o papel da pré-albumina	Foi avaliar a distribuição de biomarcadores anormais relacionados ao fígado em pacientes com doença por coronavírus (COVID-19) e explorar o valor prognóstico de enzimas hepáticas elevadas e capacidade sintética anormal do fígado em relação à mortalidade do paciente.	(Li, T. et al., 2020)
B12-A associação entre marcadores de lesão hepática e resultados clínicos em pacientes com COVID-19 em Wuhan	Avaliar as mudanças dinâmicas na função hepática e a relação entre dano hepático e prognóstico em pacientes com COVID-19.	(Huang, H. et al., 2020)
B13 -Monitoramento dinâmico dos índices de função hepática e características clínicas em três tipos de pacientes com COVID-19	Analisar os índices de função hepática de pacientes com COVID-19 para explorar a características das alterações da função hepática em pacientes com diferentes gravidades.	(Chen, C. et al., 2020)

Quadro 1 – Caracterização dos estudos abordados (continua)

TÍTULO	OBJETIVO	AUTOR
B14- Análise das características clínicas, tratamentos medicamentosos e prognósticos de 136 pacientes com doença de coronavírus 2019	Relatar as características clínicas, tratamentos e prognósticos do COVID-19.	(Yang, Q. et al., 2020)
B15- Associação de diabetes com gravidade e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo retrospectivo unicêntrico	Foi investigar a associação do diabetes com gravidade e mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China	(Sun, D. et al., 2020)
B16- A análise aprofundada dos parâmetros laboratoriais revela a interação entre sexo, idade e inflamação sistêmica em indivíduos com COVID-19	Foi realizar uma análise multidimensional entre os parâmetros laboratoriais de rotina e o impacto do sexo e da idade nesses perfis.	(tem-Caten et al., 2021)
B17-Mecanismos fisiopatológicos da lesão hepática em COVID - 19	Foi examinar o papel potencial do envolvimento do fígado na infecção e patologia por COVID-19.	(Nardo et al., 2021)
B18-Lesão hepática na endotelopatia induzida por trans-sinalização por COVID - 19 e IL-6	Foi investigar se a trans-sinalização de IL-6 nas células endoteliais sinusoidais do fígado (LSECs) leva à endotelopatia (um estado pró-inflamatório e prócoagulante) e lesão hepática no COVID-19.	(McConneil et al., 2021)
B19- Valor prognóstico dos parâmetros bioquímicos do fígado para mortalidade por COVID - 19	Uma análise abrangente da relação entre os parâmetros bioquímicos do fígado e a mortalidade por COVID-19.	(Ye et al., 2021)
B20- Visão geral demográfica e clínica de pacientes hospitalizados com COVID - 19 durante os primeiros 17 meses da pandemia na Polônia	Analisar a demografia, os primeiros sintomas de infecção, os parâmetros laboratoriais e a manifestação clínica de pacientes com COVID-19 hospitalizados durante os primeiros 17 meses da pandemia na Polônia (março de 2020 a junho de 2021)	(Flisiak et al., 2022)
B21- Insuficiência hepática no COVID - 19: A sobrecarga de ferro é o gatilho perigoso?	Fazer uma relação entre O COVID-19 é frequentemente associado a níveis séricos de ferritina aumentados, e a hiperferritinemia mostrou se correlacionar com a gravidade da doença	(del Nonno et al., 2021)

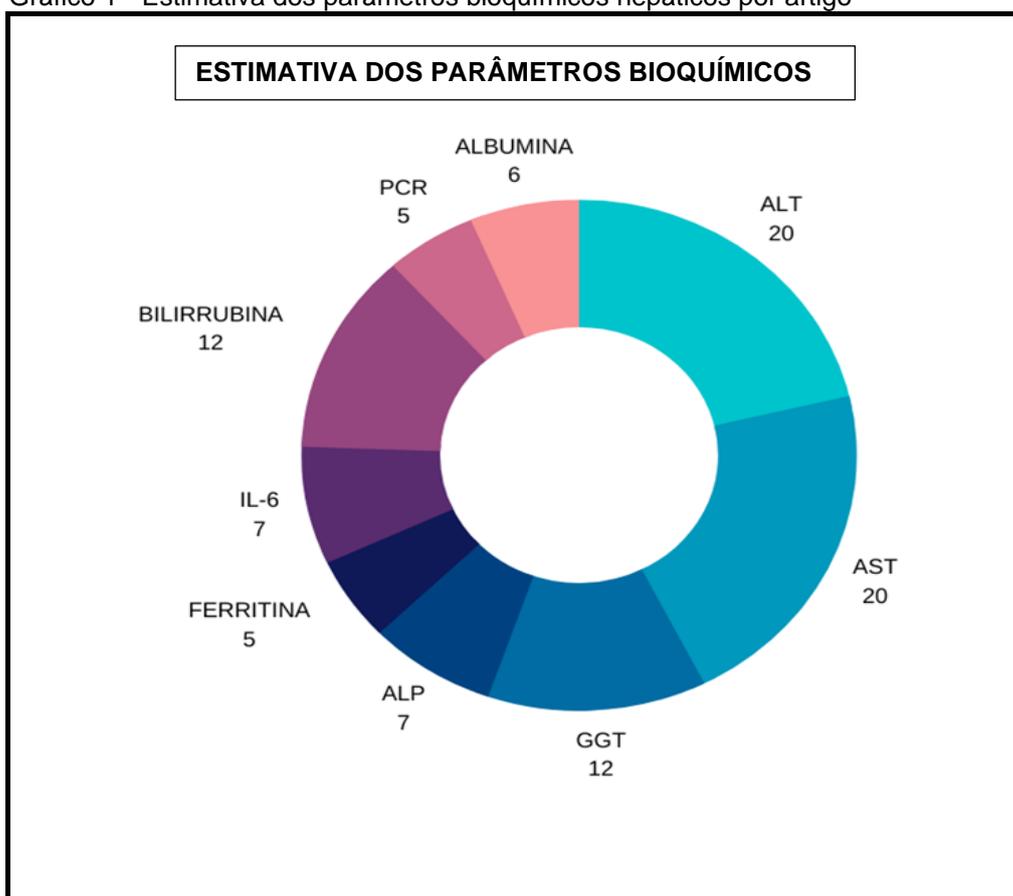
Quadro 1 – Caracterização dos estudos abordados (conclusão)

TÍTULO	OBJETIVO	AUTOR
B22- Padrão de lesão hepática em pacientes adultos com COVID - 19: uma análise retrospectiva de 105 pacientes.	Examinar um total de 105 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 confirmado no Hospital Ditan de Pequim entre 12 de janeiro e 17 de março de 2020 e relacionar com padrões de mudança de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total (TBil).	(Wang, Q. et al., 2020)
B23- Características clínicas de pacientes com COVID - 19 com complicações: implicações para o manejo.	Foi identificar as características clínicas de pacientes com COVID-19 com e sem complicações para orientar o tratamento e prever o prognóstico.	(Lan et al., 2021)
B24-Teste de função hepática anormal em pacientes infectados com coronavírus (SARS - CoV - 2): um estudo retrospectivo de centro único da Espanha.	Foram extrair e analisar os prontuários eletrônicos contendo indicadores clínicos relacionados à lesão hepática em 799 pacientes confirmados para COVID-19 internados em um hospital de Madri (Espanha).	(Benedé-Ubieto et al., 2021)
B25- Análise retrospectiva de testes laboratoriais em 54 pacientes com pneumonia por novo coronavírus de 2019 do tipo grave ou crítico.	É realizar uma análise na coleção de dados clínicos de 54 pacientes adultos hospitalizados diagnosticados com COVID-19 no distrito de Zhongfa Xincheng, na China, no Hospital Tongji da Universidade de Ciência e Tecnologia de Huazhong, de 28 de janeiro de 2020 a 11 de fevereiro de 2020.	(Y. Li et al., 2020)

Fonte: Próprio autor, 2022

O **gráfico 1** – Foi construído com a finalidade de demonstração da estimativa dos principais biomarcadores clínicos alterados pela COVID-19.

Gráfico 1 - Estimativa dos parâmetros bioquímicos hepáticos por artigo



Fonte: Próprio autor, 2022

Em relação aos estudos escolhidos na construção da revisão narrativa, observou-se que as alterações laboratoriais hepáticas ocorreram majoritariamente aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, em distintos hospitais de várias partes do mundo. Os indivíduos acometidos pela COVID-19 com desenvolvimento de alterações laboratoriais hepáticas, abrangeu uma população heterogênea de pacientes, mas principalmente os portadores de doenças crônicas.

Assim, o trabalho proposto busca descrever as principais alterações laboratoriais hepáticas em pacientes acometidos pela COVID-19.

## 5.1 Alterações laboratoriais hepáticas resultantes da COVID-19

### 5.1.1 ALT e AST

Segundo distintos autores, a Alanina Aminotransferase (ALT) é uma das principais alterações laboratoriais observadas nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (BERNAL-MONTERDE et al., 2020b; GAN et al., 2021; GULER et al., 2021; LAN et al., 2021; MCCONNELL et al., 2021; YANG et al., 2020). A enzima ALT juntamente com a Aspartato Transaminase (AST), compõem um importante e sensível marcador de lesão hepática, não limitando-se apenas à COVID-19, mas também em outras alterações fisiológicas (CHEN et al., 2021).

Vários autores afirmaram que o grau da doença faz com que a enzima ALT esteja presente ou ausente, e que a sua elevação estaria associada aos estados leves à moderado da infecção (Chen et al., 2021).

Contudo, outros autores relataram a sua elevação em casos graves ou até ao falecimento do indivíduo acometido pela doença (HUANG et al., 2020; WANG et al., 2020; YE et al., 2021).

Como descrevem diversos autores, a enzima Aspartato Transaminase (AST) quase sempre encontra-se elevada por decorrência da COVID-19 (AN et al., 2021b; GAN et al., 2021; GULER et al., 2021; LI et al., 2020a). Entretanto, ressalta-se que quando comparada à ALT, demonstrou-se com um perfil de maior elevação. Desta forma, colocando-se como imprescindível marcador de alteração laboratorial frente à COVID-19 (BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; BERNAL-MONTERDE et al., 2020a; GAN et al., 2021; SAITHANYAMURTHI; MUNIRATHINAM; ANANTHAVADIVELU, 2021).

Outro ponto importante narrado entres as produções científicas, é que a elevação da enzima AST relaciona-se à gravidade da infecção, assim como no falecimento dos pacientes infectados (CHEN et al., 2020; GAN et al., 2021; HUANG et al., 2020; YE et al., 2021). A condição de hipóxia no aumento das enzimas ALT e AST, demonstrou-se como um ponto considerável diante da infecção, pois uma das medidas de suporte para a síndrome respiratória correspondera ao processo de intubação do paciente (BERNAL-MONTERDE et al., 2020a).

A especificidade dessas enzimas possibilita um possível diagnóstico para uma patologia, apenas utilizando dessas modificações laboratoriais. A ALT é uma enzima quase que específica para lesões hepáticas, diferente da AST, pois é encontrado em células cardíacas e celulares. Logo, quando ocorre uma lesão no tecido hepático, essas enzimas extravasam para corrente sanguínea e são detectadas pelos exames bioquímicos. Uma elevação conjunta entre a AST e ALT denuncia um dano hepático, como uma possível cirrose, isquemia, esteato-hepatite, entre outras possibilidades (CAI et al., 2020).

### **5.1.2 GGT e ALP**

A Gama Glutamil Transferase (GGT) revelou-se como o terceiro marcador hepático de maior relevância, seguido apenas das enzimas AST e ALT. Vários autores citaram a sua elevação nos pacientes infectados pelo o SARS-CoV-2 (AN et al., 2021a; BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; BERNAL-MONTERDE et al., 2020a; GAN et al., 2021; SINGHAI; PAVAN; PANDA, 2021; TEN-CATEN et al., 2021; ZENG et al., 2021).

A gravidade da COVID-19 e o falecimento dos pacientes acometidos, demonstraram-se pontos importantes associados com o aumento da enzima GGT (AN et al., 2021b; CHEN et al., 1101, 2021; YE et al., 2021). Em contrapartida, um estudo relatou que nenhuma alteração na enzima GGT foi observada (WANG et al., 2020).

A Fosfatase Alcalina (ALP), assim como as outras enzimas descritas anteriormente, expressou-se com uma elevação significativa na doença estudada, muitas vezes correlacionada com a enzima GGT (AN et al., 2021a; BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; BERNAL-MONTERDE et al., 2020a; GAN et al., 2021; XIANG et al., 2021). Detectou-se uma importante elevação da ALP em pacientes graves, e sendo assim, a enzima foi colocada como marcador favorável na triagem dos cuidados intensivos (BERNAL-MONTERDE et al., 2020a). Em apenas um estudo não foi demonstrado uma alteração nesse marcador (SINGHAI; PAVAN; PANDA, 2021).

A GGT e ALP ambas são marcadores da colestase biliar, a elevação dos dois em conjunto sugere uma lesão nas vias biliares, podendo ser uma obstrução (colestase biliar) como foi dito, uma infecção (colangite) ou deriva de uma lesão de

grave impacto no fígado como a cirrose. Contudo, esses marcadores individualmente não são totalmente específicos das vias biliares, pois no coração e no pâncreas também são encontradas a GGT, logo uma elevação solitária dessa enzima pode retratar um prejuízo em outro órgão (GOESSLING; FRIEDMAN, 2005).

### **5.1.3 Bilirrubina**

Comparada aos outros parâmetros bioquímicos, a presença da bilirrubina é discorrida de forma diferente, pois detém a possibilidade de aumentar de maneira direta, indireta ou total, os autores em quase total unanimidade trouxeram os valores da bilirrubina total. Tornou-se evidente como a substância sofrera alterações pelo SARS-CoV-2, com uma elevação bem característica (BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; BERNAL-MONTERDE et al., 2020b; DENG et al., 2021; WANG et al., 2020; ZENG et al., 2021). Nos casos graves da COVID-19, que direcionaram ao falecimento do paciente, narrou-se um aumento substancial da Bilirrubina(CHEN et al., 1101; WANG et al., 2020; YE et al., 2021). Outros autores trouxeram uma visão diferente, pois relataram poucas alterações ou níveis normais da substância (CHEN et al., 2021; HUANG et al., 2020; SAITHANYAMURTHI; MUNIRATHINAM; ANANTHAVADIVELU, 2021).

A bilirrubina indireta tem origem no baço, após sua formação nesse órgão, a indireta é direcionada para o fígado com o intuito de sua conjugação para gerar a bilirrubina direta, e por fim sua excreção. O doseamento de cada bilirrubina possibilita uma indagação em qual órgão o coronavírus está atuando com maior vigor. A elevação das duas bilirrubinas denuncia o fígado como um órgão lesionado, pois o acúmulo da indireta sugere uma lesão hepática e sua causa é a baixa metabolização. Já o aumento da direta é levado a pensar em cálculos biliares, uma deficiência da eliminação pela bile (SINGH; KORITALA; JIALAL, 2022).

### **5.1.4 Proteína C e IL-6**

A proteína C reativa é um marcador sintetizado pelo fígado, com alguns autores abordando a sua elevação frente à COVID-19. A sua ligação com a IL-6 também foi relatada por alterarem o nível da resposta inflamatória no organismo. Os dois marcadores demonstraram-se com valores acima da normalidade, frente aos casos graves da infecção (CHEN et al., 2020; FUKAO et al., 2021; GAN et al., 2021; TEN-CATEN et al., 2021; XIANG et al., 2021; YANG et al., 2020) (FLISIAK et al., 2022; LAN et al., 2021; LI et al., 2020b; MCCONNELL et al., 2021; NARDO et al., 2021).

Mesmo levando em consideração que a proteína c reativa e a interleucina 6 são marcadores de baixa especificidade, a literatura estudada no trabalho indicou como dois marcadores recorrentes durante a infecção do vírus Sars-CoV-2. É observado a presença elevada em todas as fases da doença, decorrente de uma reação hepática frente a mediadores citoquímicos. A IL-6 é produzida por células do sistema imune, diferentemente da proteína c reativa, mas atua de forma bem relevante no tecido hepático estimulando a expressão de diversas proteínas inflamatórias (FUKAO et al., 2021).

### **5.1.5 Ferritina e Albumina**

A Ferritina e a Albumina também são duas proteínas sintetizadas pelo fígado, e por corresponder a um dos órgãos mais acometidos pela COVID-19, os seus índices demonstraram-se diferentemente alterados. A Ferritina apresentou uma elevação bem protuberante nos pacientes cuja a doença encontrava-se na forma mais agressiva, nos casos graves-intermediários e no óbito do indivíduo (BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; BERNAL-MONTERDE et al., 2020a; DEL NONNO et al., 2021; LI et al., 2020b; TEN-CATEN et al., 2021).

Contudo, a Albumina comportou-se diferentemente de todos os marcadores anteriores, pois a sua alteração correspondeu a sua redução. Observou-se que a perda da expressão da proteína tornou-se mais evidente ao paciente sem melhorias prognósticas até ao seu falecimento (AN et al., 2021a; BERNAL-MONTERDE et al., 2020a; CHEN et al., 2020, 2021; LI et al., 2020a; WANG et al., 2020).

A diminuição da albumina sérica possibilitaria diversas disfunções, entre elas o controle da osmolaridade do corpo, mas a fator mais importante é sua função no transporte de diversos metabólitos, entre eles os ácidos graxos. Ainda sobre o transporte, seria evidente um baixo transporte no sistema circulatório de fármacos, pois a albumina exerce essa importante função da ligação e distribuição dos fármacos para os demais tecidos (BERNAL-MONTERDE et al., 2020).

A ferritina tem como principal papel o armazenamento do ferro do organismo, sua elevação leva ao excesso de ferro e por consequência uma atividade oxidativa nas células, principalmente os hepatócitos, acarretando uma lesão hepática. Essa toxicidade pelo acúmulo do ferro no fígado conduz a um exacerbado dano e morte celular chamado de ferroptose (DEL NONNO et al., 2021).

Diante da descrição dos parâmetros bioquímicos alterados frente à COVID-19, pode-se observar de maneira geral, um perfil de alteração laboratorial. A maioria dos marcadores hepáticos analisados nos estudos, revelaram-se com um padrão de aumento, com exceção da Albumina, marcada com um perfil de redução. Isto denota, a variabilidade de resposta fisiológica do organismo diante da infecção, e aponta para maiores resoluções sobre as alterações laboratoriais hepáticas.

## **5.2 A influência das comorbidades e terapias farmacológicas**

Observou-se que, não apenas as alterações dos marcadores bioquímicos ocorreram frente à infecção, mas também às influências de terapias farmacológicas e pela presença de alterações já estabelecidas (DENG et al., 2021).

Em análise comparativa, paciente portador de Diabetes Mellitus em relação ao paciente não crônico, revelou-se mais predisponível ao desenvolvimento de quadros infecciosos e a gravidade da doença. O estudo demonstrara, que a comorbidade mais evidente associada a COVID-19 correspondeu a Diabetes Mellitus. Diante dos marcadores no fígado mais afetados frente à infecção pelo SARS-CoV-2, a Albumina revelou-se reduzida de forma mais evidente ao portador crônico em

relação ao não crônico. Quanto à Bilirrubina total, ocorrera considerável elevação em comparação à Bilirrubina direta (DENG et al., 2021).

Outra comorbidade significativa presente nos pacientes admitidos compreendia a Hipertensão Arterial. Em relação à doença, torna-se importante descrever a farmacoterapia característica ao controle da pressão arterial, a saber as classes dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRAs). Tais medicamentos inseridos nas descritas classes farmacológicas, detêm uma importante relação com o vírus SARS-CoV-2, pois induzem a uma maior expressão dos receptores ACE2, receptores que são a porta de entrada do vírus no organismo. Tal combinação possibilita uma maior facilidade de infecção ao paciente e, logo, favorece o agravamento da doença. Relatou-se um aumento nos seguintes marcadores hepáticos: A ALT, a AST, a ALP em uma menor elevação, bem como a Bilirrubina. Marcadores da inflamação como o IL-6, Proteína C e Ferritina também foram relatados pelo autor (XIANG et al., 2021).

De fato, nota-se que a presença de doenças estabelecidas em pacientes acometidos pela COVID-19 fortalece à gravidade da infecção. Desta forma, o manejo clínico de doenças crônicas coloca-se como atuação clínica imprescindível no cuidado do paciente infectado pelo SARS-CoV-2.

A terapia medicamentosa aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, normalmente compreendia a uma conjuntura de três a quatro medicamentos de distintas classes farmacológicas. Entre os medicamentos inseridos na farmacoterapia COVID-19, os artigos abordaram diversos exemplos, a saber: Hidroxicloroquina, Azitromicina, Oseltamivir, Ritonavir, Lopinavir e Arbidol. A partir da informação, estudos relataram alteração nas enzimas AST e ALT, e assim associaram com o plano terapêutico do paciente (BENEDÉ-UBIETO et al., 2021; ZENG et al., 2021). Entretanto, outros autores discordaram, não relatando alterações em ALT, AST e GGT, advindas dos fármacos inseridos na terapia farmacológica de paciente acometido pela doença (BERNAL-MONTERDE et al., 2020b; CHEN et al., 2020; LI et al., 2020a).

Apesar de discordâncias nos estudos analisados, a farmacoterapia para a COVID-19 detém fundamental importância no enfrentamento da doença. O Farmacêutico, como profissional do medicamento, possui capacidade e expertise na promoção do cuidado à saúde do paciente e no uso racional dos medicamentos.

## 6. CONCLUSÃO

O estudo proposto possibilitou de forma eficaz a confirmação que o fígado é um órgão de alto grau de lesão na COVID-19. As várias mudanças observadas são de extrema importância, pois as enzimas e substâncias de decorrência hepáticas afetam o organismo como um todo, possibilitando agravos e alto número de mortalidades. Logo, o papel do hospital, entrando em destaque para o farmacêutico, é tomar medidas preventivas, tentando sempre evitar que esses marcadores sejam muito expressivos, contudo, mesmo que ocorram as alterações, utilize de suas ferramentas, na medida do que seja possível, para regularizar e contornar as diversas consequências resultantes.

A revisão proposta, busca descrever as alterações laboratoriais hepáticas adquiridas ou agravadas nos pacientes acometidos pela COVID-19 durante o internamento. As modificações observadas serão materiais de estudo para auxiliarem também no diagnóstico de doenças secundárias, que possam surgir aos pacientes durante ou após a admissão hospitalar.

## REFERÊNCIAS

- AN, Y. W. et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 1, p. 176–186, 2021a.
- AN, Y. W. et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 1, p. 176–186, 2021b.
- BENEDÉ-UBIETO, R. et al. Abnormal liver function test in patients infected with coronavirus (Sars-cov-2): A retrospective single-center study from Spain. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 5, p. 1–18, 1 mar. 2021.
- BERNAL-MONTERDE, V. et al. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: Association with mortality during hospitalization. **Biomedicines**, v. 8, n. 9, 1 set. 2020a.
- BERNAL-MONTERDE, V. et al. SARS-CoV-2 infection induces a dual response in liver function tests: Association with mortality during hospitalization. **Biomedicines**, v. 8, n. 9, 1 set. 2020b.
- CAI, Q. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. **Journal of Hepatology**, v. 73, n. 3, p. 566–574, 1 set. 2020.
- CHEN, C. et al. Dynamic liver function indexes monitoring and clinical characteristics in three types of COVID-19 patients. 2020.
- CHEN, F. et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. **Annals of Hepatology**, v. 21, 1 mar. 2021.
- DEL NONNO, F. et al. Hepatic failure in COVID-19: Is iron overload the dangerous trigger? **Cells**, v. 10, n. 5, 1 maio 2021.
- DENG, Y. P. et al. Association of diabetes with severity and mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective study. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 65, n. 5, p. 596–608, 29 out. 2021.
- FLISIAK, R. et al. Demographic and clinical overview of hospitalized COVID-19 patients during the first 17 months of the pandemic in Poland. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 1, 1 jan. 2022.
- FUKAO, Y. et al. COVID-19-induced acute renal tubular injury associated with elevation of serum inflammatory cytokine. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 25, n. 11, p. 1240–1246, 1 nov. 2021.

- GAN, Q. et al. A High Percentage of Patients Recovered From COVID-19 but Discharged With Abnormal Liver Function Tests. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 17 mar. 2021.
- GOESSLING, W.; FRIEDMAN, L. S. EDUCATION PRACTICE Increased Liver Chemistry in an Asymptomatic Patient. 2005.
- GULER, E. et al. Correlation of liver-to-spleen ratio, lung CT scores, clinical, and laboratory findings of COVID-19 patients with two consecutive CT scans. **Abdominal Radiology**, v. 46, n. 4, p. 1543–1551, 1 abr. 2021.
- HUANG, H. et al. The association between markers of liver injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Wuhan. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 6, p. 1051–1059, 1 set. 2020.
- JEWELL, P. D. et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. **BMC Nephrology**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2021.
- KIM, H. W.; PARK, M.; LEE, J. H. Clinical evaluation of the rapid standard q covid-19 ag test for the screening of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 42, n. 1, p. 100–104, 2021.
- LAN, F. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with complications: implications for management. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 12, 2021.
- LI, T. et al. Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 5, p. 272–278, 1 set. 2020a.
- LI, Y. et al. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. **Laboratory Investigation**, v. 100, n. 6, p. 794–800, 1 jun. 2020b.
- MCCONNELL, M. J. et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. **Journal of Hepatology**, v. 75, n. 3, p. 647–658, 1 set. 2021.
- MOHAMMED, S. A. et al. **Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome—systematic review and meta-analysis. Egyptian Liver Journal** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2022.
- NARDO, A. D. et al. **Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. Liver International** Blackwell Publishing Ltd, , 1 jan. 2021.
- OLEA, B. et al. SARS-CoV-2 N-antigenemia in critically ill adult COVID-19 patients: Frequency and association with inflammatory and tissue-damage biomarkers. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 1, p. 222–228, 1 jan. 2022.

PONTES, L. et al. Perfil clínico e fatores associados ao óbito de pacientes COVID-19 nos primeiros meses da pandemia. **Escola Anna Nery**, v. 26, 2022.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x Revisão narrativa. [s.d.].

SAITHANYAMURTHI, H. V.; MUNIRATHINAM, M.; ANANTHAVADIVELU, M. Prevalence of liver injury in 445 patients with Corona Virus Disease-19-Single-centre experience from southern India. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 40, n. 3, p. 303–308, 1 jun. 2021.

SHAVEISI-ZADEH, F. et al. Changes in liver enzymes and association with prognosis in patients with COVID-19: a retrospective case–control study. **Journal of International Medical Research**, v. 50, n. 7, 1 jul. 2022.

SINGH, A.; KORITALA, T.; JIALAL, I. **Unconjugated Hyperbilirubinemia**. [s.l.] StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2022.

SINGHAI, A.; PAVAN, GS.; PANDA, S. Evaluation of liver function in symptomatic COVID-19 patients. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 10, n. 9, p. 3252, 2021.

STOPA, S. R. et al. Prevalence of arterial hypertension, diabetes mellitus, and adherence to behavioral measures in the city of São Paulo, Brazil, 2003-2015. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 10, 2018.

SUN, D. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center’s observational study. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 3, p. 251–259, 1 jun. 2020.

TEN-CATEN, F. et al. In-depth analysis of laboratory parameters reveals the interplay between sex, age, and systemic inflammation in individuals with COVID-19. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 105, p. 579–587, 1 abr. 2021.

VASIMAHMED LALA, A.; ZUBAIR, M.; MINTER AFILIAÇÕES, D. A. **Testes de função hepática Atividade de Educação Continuada**. 2022.

WANG, Q. et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: A retrospective analysis of 105 patients. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, 7 jun. 2020.

XIANG, D. et al. Association of ACEI/ARB, inflammatory cytokines, and antiviral drugs with liver dysfunction in patients with hypertension and COVID-19. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 43, n. 4, p. 305–310, 2021.

YANG, Q. et al. **Analysis of the clinical characteristics, drug treatments and prognoses of 136 patients with coronavirus disease 2019**. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics** Blackwell Publishing Ltd, , 1 ago. 2020.

YE, L. et al. Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. **Annals of Hepatology**, v. 21, 1 mar. 2021.

ZENG, Q. L. et al. Dynamic changes in liver function parameters in patients with coronavirus disease 2019: a multicentre, retrospective study. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.