



CURSO DE MEDICINA

GABRIEL SOUZA FONTES AYRES

**AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS DECORRENTES DA INFECÇÃO
POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2022

GABRIEL SOUZA FONTES AYRES

**ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DE ALTERAÇÕES HEPÁTICAS DECORRENTES DA
INFECÇÃO POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de graduação em Medicina.

Orientador: Dra. Maria Conceição Galvão Sampaio.

Salvador

2022

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2 é o vírus responsável pela doença do coronavírus 19 (COVID-19), que foi descoberta em dezembro de 2019 em Wuhan, China. A partir disso, houve uma grande repercussão global e em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19 em todo o mundo. A COVID-19 têm se mostrado capaz de afetar focos extrapulmonares, atingindo órgãos como coração, rins, fígado, trato gastrointestinal e cérebro. O fígado, que é responsável por vários processos fisiológicos, tem sido alvo desta infecção, e estudos recentes mostraram que alterações hepáticas têm sido observadas em pacientes hospitalizados com COVID-19 em sua forma sintomática. **Objetivo:** Descrever a ocorrência de alterações hepáticas decorrentes da infecção por COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática que utilizou a metodologia sistematizada a partir do protocolo *PRISMA*, com busca realizada nas bases de dados *PubMed* e *Scielo* e com a qualidade dos estudos avaliada pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS). **Resultados:** **Foram selecionados**, nesta revisão, 3 estudos publicados no ano de 2020 com 5.936 indivíduos avaliados, tendo predominado o gênero masculino com idade média de 62 anos. Destes, 36,62% apresentaram aumento sérico de AST durante a infecção por COVID-19. **Conclusão:** As alterações hepáticas foram evidenciadas em todos os estudos revisados, destacando alterações mais robustas para os níveis de AST. Piores prognósticos estiveram relacionados com os indivíduos que apresentaram comprometimento hepático durante a infecção por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. Fígado. Enzimas.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is the virus responsible for coronavirus disease 19 (COVID-19), which was discovered in December 2019 in Wuhan, China. From this, there was a great global repercussion and in March 2020, the World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 pandemic worldwide. COVID-19 has been shown to affect extrapulmonary foci, reaching organs such as the heart, kidneys, liver, gastrointestinal tract, and brain. The liver, which is responsible for several physiological processes, has been the target of this infection, and recent studies have shown that liver changes have been observed in hospitalized patients with COVID-19 in its symptomatic form. **Objective:** To describe the occurrence of liver changes resulting from COVID-19 infection. **Methods:** Systematic review that used the systematic methodology based on the PRISMA protocol, with a search performed in PubMed and Scielo databases and with the quality of the studies evaluated by the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). **Results:** In this review, 3 studies published in 2020 were selected with 5,936 evaluated individuals, with a predominance of males with a mean age of 62 years. Of these, 36.62% had increased serum AST during COVID-19 infection. **Conclusion:** Liver changes were evidenced in all studies reviewed, highlighting more robust changes for AST levels. Worse prognoses were related to individuals who had hepatic impairment during COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19. Liver. Enzyme.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
4	METODOLOGIA	12
4.1	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	12
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
4.3	SELEÇÃO DE ESTUDOS	14
4.4	EXTRAÇÃO DE DADOS	15
5	RESULTADOS	16
5.1	BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS	16
5.2	CARACTERÍSTICA GERAL DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E POPULAÇÃO	17
5.3	METODOLOGIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	18
5.4	RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR COVID-19 E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS	18
5.5	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	19
6	DISCUSSÃO	20
7	CONCLUSÃO	23
8	REFERÊNCIAS	24

1. INTRODUÇÃO:

O SARS-CoV-2 é vírus responsável pela doença do coronavírus 19 (COVID-19), que foi descoberta em dezembro de 2019 em Wuhan, China. Desde a sua identificação, houve uma disseminação do vírus para outros países em distintos continentes, e em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia de COVID-19 em todo o mundo. As manifestações clínicas relativas à infecção por este vírus, variam desde pequenos quadros assintomáticos a pneumonias graves, associadas a síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), que também pode ser acompanhada por eventos tromboembólicos graves, choque e falência múltipla de órgãos.^[1] Entretanto, a maioria dos pacientes infectados, desenvolvem a forma assintomática ou evoluem com sintomas leves, incluindo febre, tosse, anosmia, ageusia, dor de cabeça e diarreia.^[2]

A COVID-19 têm se mostrado capaz de afetar focos extrapulmonares, atingindo órgãos como coração, rins, fígado, trato gastrointestinal e cérebro.^[3] O fígado, que é responsável por vários processos fisiológicos, como metabolização de macronutrientes, regulação do volume sanguíneo, suporte ao sistema imunológico, controle endócrino das vias de sinalização de crescimento, homeostase de lipídios e colesterol e a quebra de compostos xenobióticos, tem sido alvo de estudos para compreender uma possível relação entre a infecção por COVID-19 e alterações a nível clínico e molecular deste órgão.^[4]

Estudos recentes mostraram que alterações hepáticas têm sido observadas em pacientes hospitalizados com COVID-19 em sua forma sintomática, onde frequentemente estão presentes casos de hipoalbuminemia e elevação de transaminases, Gama GT e bilirrubina. ^[2,5] A gravidade da doença parece se correlacionar com as alterações encontradas no perfil hepático do paciente, havendo uma prevalência de aspartato aminotransferase (AST) elevada nos pacientes mais graves quando comparados com aqueles pacientes que cursam um quadro leve da doença.^[6]

Na China, foram relatados casos de pacientes que se recuperaram da COVID-19 na forma grave e que tiveram sinais clínicos hepáticos relevantes, como escurecimento e hiperpigmentação do rosto.^[7] Tais manifestações estão relacionadas

a uma função hepática anormal, cuja origem pode ser diversa, como uma disfunção hepática impedindo a inativação do estrogênio, hipofunção adrenocortical ou aumento de ferro na corrente sanguínea.^[7]

Até o presente momento, muitos estudos ^[2,5,7] têm se voltado predominantemente para a elucidação de questões relacionadas à COVID-19 e suas repercussões pulmonares e extrapulmonares. Diante disso, faz-se necessário expandir a investigação e aprofundar o conhecimento desse emergente fenômeno. Nessa perspectiva, o presente estudo busca descrever a ocorrência de alterações hepáticas em decorrência da infecção por COVID-19, com ênfase na compreensão da fisiopatologia da doença, buscando também contribuir para o planejamento e elaboração de políticas voltadas para a superação desse problema.

2. OBJETIVO:

Descrever a ocorrência de alterações hepáticas decorrentes da infecção por COVID-19.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição, histórico e impactos da COVID-19 no mundo

Os coronavírus fazem parte de uma grande família de vírus frequentemente encontradas em diferentes espécies de animais, incluindo o homem. [8] Em dezembro de 2019, o mundo passou a conhecer e ter que lidar com a nova doença coronavírus 2019 (COVID-19). Iniciada em Wuhan, China, a doença alastrou-se muito rapidamente por todo o globo, gerando impactos principalmente em diversos hábitos sociais. Devido a sua alta transmissibilidade, medidas de restrição foram adotadas por muitos países a fim de conter a infecção e evitar o colapso dos sistemas de saúde. [9]

Com a instauração de medidas de isolamento social, a maioria das consultas médicas presenciais precisaram ser adaptadas para uma realidade com menos exposição para os pacientes e médicos, adotando-se o acompanhamento de pacientes por telemedicina ou telefone. [10]

A maioria dos pacientes com infecção por *SARS-CoV-2*, estimado em 81%, permanecem assintomáticos ou apresentam sintomas leves incluindo febre, tosse, anosmia e dor de cabeça. Entretanto, cerca de 15% desenvolvem doença pulmonar que pode levar a um comprometimento respiratório e à progressão para vários órgãos, coagulopatias e até mesmo a morte. [19-21]

3.2 Alterações hepáticas clínicas na COVID-19

Diante desse cenário, diversos pacientes hepatopatas e portadores de doenças crônicas, como a cirrose hepática, precisaram estar mais atentos a sinais e sintomas de alerta de cirrose descompensada e sintomas compatíveis com COVID-19, para assim serem encaminhados e tratados de forma urgente. [10]

Adicionalmente, pacientes portadores de cirrose possuem altas taxas de descompensação hepática em razão de insuficiência hepática crônica e aguda que acompanham o curso desta doença principalmente após a infecção por *SARS-CoV-2*. [1]

O hepatotropismo do *SARS-CoV-2* tem se relacionado com a proteína spike do vírus que se liga a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para conseguir entrar na célula e iniciar o processo de multiplicação intracelular. [1] Em razão de haver muito mais expressão de ACE2 nas células do ducto biliar, quando comparada a outras

células do órgão, a lesão hepática de COVID-19 parece relacionar o seu dano com maior intensidade nas células do ducto biliar.^[11]

3.3 Alterações hepáticas laboratoriais na COVID-19

Os testes laboratoriais realizados em pacientes hospitalizados com COVID-19 têm evidenciado uma disfunção hepática comum entre os infectados, cursando com elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aminotransferase (AST) em 16-53% dos pacientes. ^[13]

Qingxian (2020), conduziu uma investigação recente onde os pacientes com exames hepáticos alterados na admissão apresentavam um risco aumentado de progredir para a forma grave da doença infecciosa durante a hospitalização. ^[12] Por esta razão, é importante reconhecer os fatores que envolvem a associação entre a infecção por COVID-19 e o seu hepatotropismo celular.

Frequentemente os níveis séricos de AST excedem os níveis de ALT durante o curso da COVID-19, e a explicação para isso permanece ainda definida de forma incompleta, sinalizando uma possibilidade de estar relacionada a uma disfunção mitocondrial provocada pela COVID-19. ^[14]

Ainda não há um consenso frente ao motivo da elevação de enzimas hepáticas em pacientes infectados com SARS-CoV-2, e este é um assunto ainda debatido. Dentre as possibilidades mais aceitas para este aumento, considera-se associação com resultados adversos, incluindo choque, terapia intensiva e ventilação mecânica. ^[15, 16]

Além disso, ainda existem alternativas que suscitam um possível motivo para o aumento dessas enzimas hepáticas, bem como hepatite isquêmica, congestão hepática relacionada a cardiomiopatia e liberação de transaminase devido a rabdomiólise. ^[17]

A cirrose hepática foi associada com o aumento da mortalidade em pacientes com a síndrome respiratória aguda grave, dado que os pacientes cirróticos possuem um sistema imunológico em disfunção e, portanto, possuem piores resultados quando em estado crítico. ^[11]

Assim como a cirrose, outras doenças hepáticas pré-existentes em pacientes com COVID-19 se associam com um aumento da mortalidade em pacientes com síndrome respiratória aguda grave. [18]

Dentre as principais causas de deterioração do quadro desses pacientes, existem especulações quanto a contribuições de inflamação sistêmica, distúrbios de coagulação e disfunção imunológica. Por outro lado, desde o início da pandemia houve uma preocupação de que a doença hepática crônica pré-existente pudesse predispor a resultados ruins após a infecção com o *SARS-CoV-2*, particularmente devido à sobreposição de fatores de risco para COVID-19 grave e doença hepática crônica pré-existente, por exemplo: idade, obesidade e diabetes.

4. METODOLOGIA:

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura seguindo as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A investigação foi realizada no período de 21 de março de 2021 a 18 de setembro de 2021, no banco de dados da *MEDLINE/PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Biblioteca CENTRAL (Cochrane). Foi utilizado o dicionário *Medical Subject Heading (MeSH)*, incluindo publicações em inglês: “Liver” e “COVID-19”. Os descritores selecionados, com auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, foram utilizados para complementar a estratégia de busca.

Os termos usados para a busca estavam relacionados com a população analisada e aos parâmetros que se desejava estudar: ("covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields] OR "livers"[All Fields] OR "liver s"[All Fields]).

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos na presente revisão sistemática os estudos de coorte publicados até 20 de setembro de 2021, com língua portuguesa, espanhola e inglesa, com duração variada de internamento, em pacientes que tenham se infectado com COVID-19. Adotou-se o seguinte critério de inclusão para os artigos:

1. Indivíduos de ambos os sexos que tenham realizado avaliação hepática clínica e/ou laboratorial, devendo ter pelo menos um dos seguintes exames: Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Gama glutamil transferase, Fosfatase Alcalina, Bilirrubinas totais e frações, Albumina e Proteínas totais e frações, durante o período de infecção pela COVID-19
2. Diagnóstico de COVID-19 através da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para Sars-CoV-2.

Os critérios de exclusão de artigos encontrados na estratégia de busca foram: estudos que incluíssem pacientes com doenças hepáticas prévias, que faziam uso de alguma medicação que poderia alterar os níveis hepáticos de normalidade, pacientes alcoolistas e estudos em forma de resumo publicados em anais de congressos ou pôsteres.

4.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foi realizada a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preenchessem os critérios de inclusão. Seguiu-se então, a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática. As divergências foram discutidas por todos os autores, buscando respeitar os critérios de inclusão definidos previamente.

4.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada por meio de um formulário de coleta pré-definido: As características de interesse dos estudos incluíram: origem geográfica, título, tipo do estudo, data de publicação, duração do estudo, número de participantes e idade média dos pacientes. Por fim, foram coletados dados relacionados com o fígado, COVID-19 e alterações laboratoriais hepáticas.

A qualidade dos estudos de coorte selecionados foi avaliada utilizando o Formulário de Avaliação de Qualidade de *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). O risco de viés foi analisado pontuando-se os domínios (seleção, comparabilidade e resultado/desfecho). Após as somas das pontuações, os estudos foram classificados em (boa qualidade, qualidade justa e má qualidade). Ademais, dois revisores foram responsáveis pelo processo de seleção de artigos. Os artigos incluídos nessa revisão sistemática foram analisados de forma consensual entre os autores.

Aspartato aminotransferase (AST), Alanina aminotransferase (ALT), Gama glutamil transferase, Fosfatase Alcalina, Bilirrubinas totais e diretas, Albumina e Proteínas totais e frações, durante o período de infecção pela COVID-19, diagnosticada através de RT-PCR para Sars-CoV-2 foram avaliados conforme consta em anexo 6.7.

5. RESULTADOS

5.1 BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A partir da pesquisa realizada através das bases de dados com a estratégia de busca, 99 estudos foram identificados para esta revisão sistemática, dos quais 61 não foram compatíveis com o objetivo desta pesquisa. Após a etapa de leitura de título e resumo, foram selecionados 22 artigos para leitura na íntegra. Ao fim, 3 artigos foram selecionados para serem incluídos nesta revisão sistemática, conforme está sintetizado na Figura 1.

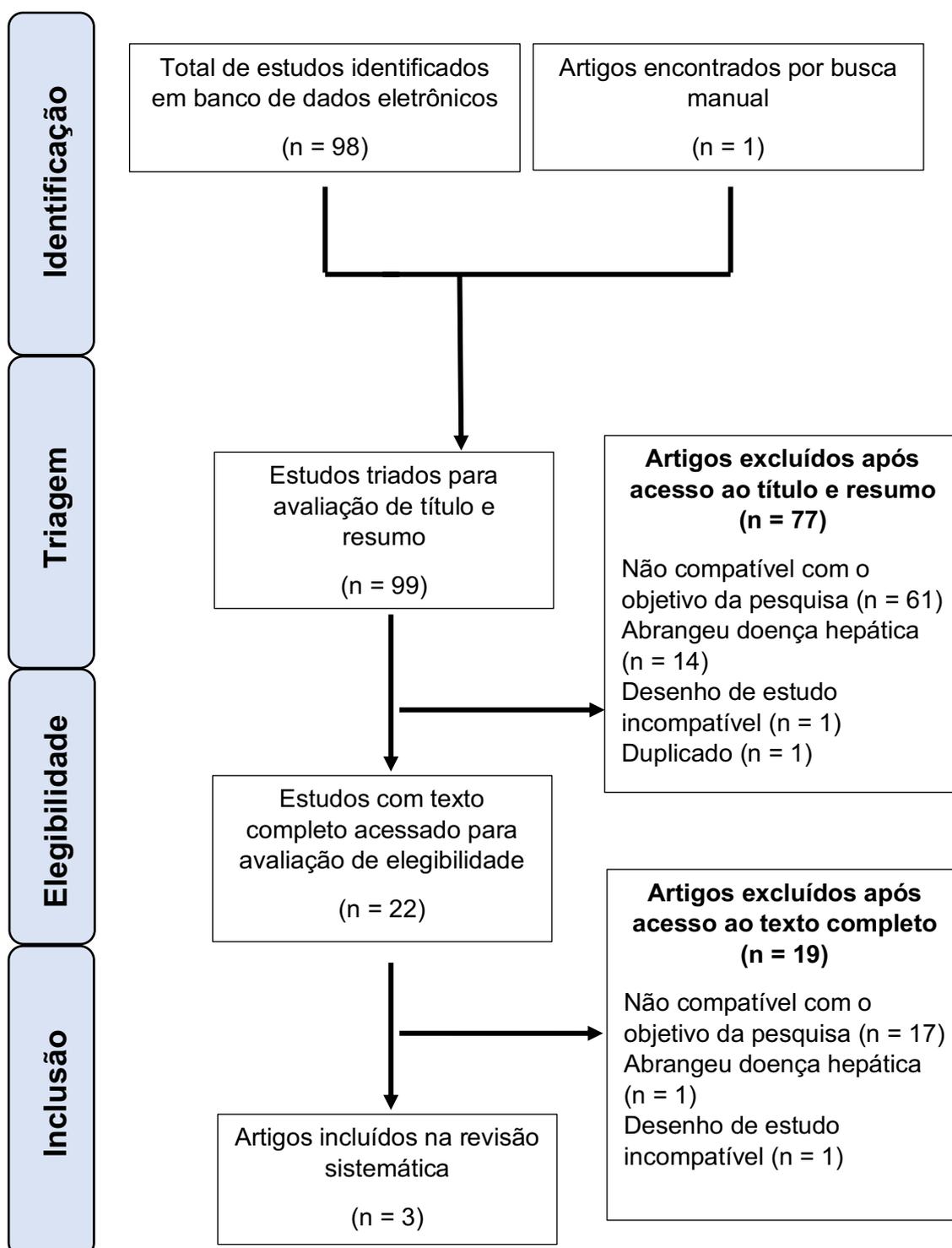


Figura 1 – Fluxograma dos estudos avaliados nesta revisão

5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS E POPULAÇÃO

Foram selecionados 3 estudos para a revisão sistemática, sendo todos publicados no ano de 2020 e com desenho de estudo correspondente a coortes retrospectivas. As amostras variam de 74 a 4035 (n total = 5936) com a média de idade em aproximadamente 62 anos. Os estudos tiveram como países de origem Estados Unidos, Espanha e China (Tabela 1). Observou-se a predominância de indivíduos do sexo masculino entre os estudos analisados e as amostras variaram de 74 a 4035 participantes, onde foram avaliados os exames de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), albumina, bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (Gama GT), (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais dos estudos presentes na revisão sistemática

Autores	País	Ano	Desenho de estudo	N	Sexo masculino (%)	Média da idade (anos)	Método diagnóstico
Hundt, et al.	Estados Unidos	2020	Coorte retrospectiva	1827	968 (53)	65	RT-PCR
Berenguer, et al.	Espanha	2020	Coorte retrospectiva	4035	2433 (61)	70	RT-PCR
Chen, et al.	China	2020	Coorte retrospectiva	74	38 (51,5)	50,15	RT-PCR

Tabela 2 – Número de pacientes infectados por COVID-19 com anormalidade dos valores de referência nos exames laboratoriais

Autores	N	AST (%)	ALT (%)	Albumina (%)	Bilirrubinas (%)	Fosfatase alcalina (%)	Gama GT
Hundt, et al. ²²	1827	1158 (63,3)	726 (39,7)	990 (54,1)	74 (4)	237 (12,9)	NI
Berenguer, et al. ²³	4035	997 (24,7)	851 (21)	508 (12,5)	NI	NI	NI
Chen, et al. ²⁴	74	19 (25,6)	22 (29,7)	NI	12 (16,2)	5 (6,7)	20 (27)

AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; Gama GT: Gama glutamil transferase; NI: Não informado.

5.3 METODOLOGIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos incluídos nesta revisão foram coortes retrospectivas, tiveram a confirmação da infecção por COVID-19 através do método de RT-PCR e avaliaram os perfis laboratoriais hepáticos dos indivíduos. No entanto, variaram quanto ao tamanho da amostra e a unidade de análise. Hundt, et al.²² realizaram o seu estudo de forma multicêntrica e teve N amostral de 1827. Berenguer, et al.²³ restringiram a sua análise aos registros dos prontuários de hospitais espanhóis, e teve N amostral de 4035 indivíduos. Chen, et al.²⁴ fizeram uma análise unicêntrica com N amostral de 74 pacientes e realizou uma divisão de grupo controle e grupo de pacientes com coagulopatias.

5.4 RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR COVID-19 E ALTERAÇÕES HEPÁTICAS

As alterações hepáticas foram evidenciadas em todos os estudos revisados. Hundt, et al.²² concluíram que testes hepáticos anormais ocorrem na maioria dos pacientes com COVID-19, sendo possivelmente associado também a um pior desfecho clínico. Berenguer, et al.²³ pontuaram que foi observado algumas anormalidades em exames de sangue laboratoriais dos pacientes internados com COVID-19, incluindo transaminases, onde destaca-se o aumento dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) em 25,3% dos pacientes, aspartato aminotransferase (AST) em 34,7% dos pacientes. Chen, et al.²⁴ concluíram que os marcadores de dano hepático (ALT e AST) estiveram correlacionados com coagulopatia. Além disso, observou que a disfunção na coagulação em pacientes com COVID-19 esteve relacionada com dano hepático.

Tabela 3 - Relação entre a infecção por COVID-19 e alterações hepáticas

Autores	Alteração de exame hepático
Hundt, et al. ²²	Sim
Berenguer, et al. ²³	Sim
Chen, et al. ²⁴	Sim

5.5 RISCOS DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Com relação aos estudos de coorte selecionados, que foram classificados através da *Newcastle-Ottawa Scale*, como consta na Tabela 4, apenas Chen, et al.²⁴ foram considerados como boa qualidade metodológica. Observou-se que o critério de comparabilidade foi o menos pontuado dentro os estudos, sendo que, Hundt, et al.²² e Berenguer, et al.²³ não possuíam grupo controle e grupo comparação. Hundt, et al.²² foram classificados em má qualidade metodológica, somando um total de 5 pontos, apresentando falhas na seleção da coorte não exposta, verificação da exposição e comparabilidade. Já Berenguer, et al.²³ foram classificados em má qualidade metodológica, pontuando 5 pontos, sendo que, houve falhas metodológicas na seleção da coorte não exposta, comparabilidade e avaliação do resultado. Chen, et al.²⁴, por sua vez, foram classificados em boa qualidade metodológica, pontuando 8 pontos, sendo que, apresentou falhas metodológicas apenas na avaliação do resultado.

Tabela 4 – Risco de viés para estudos de coorte usando a *Newcastle-Ottawa Scale*

Referência	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
Hundt, et al. ²²	2	0	3	5
Berenguer, et al. ²³	3	0	2	5
Chen, et al. ²⁴	4	2	2	8

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática buscou descrever a ocorrência de alterações hepáticas decorrentes da infecção por COVID-19. Além de sintomas gripais como tosse seca, febre e dificuldade respiratória, a elevação de testes laboratoriais hepáticos também constituíram parte das manifestações extra-pulmonares presentes no espectro da COVID-19.²² Os resultados dos estudos selecionados evidenciaram a ocorrência de elevações nos níveis séricos de AST, ALT, Gama-GT, Fosfatase Alcalina e Bilirrubinas entre os indivíduos investigados.

Observou-se a ocorrência de anormalidades nos exames hepáticos na amostra total composta por 5.936 pacientes avaliados. Desses, 36,62% apresentaram aumento dos níveis séricos de AST segundo os valores de referência indicados pelos próprios artigos. Hundt, et al.²² descreveram a maior porcentagem de alteração dos níveis séricos de AST (63,4%), Albumina (54,2%) e Fosfatase Alcalina (13%). Estes autores não encontraram relação entre as alterações hepáticas e a presença de comorbidades prévias, como exemplo da obesidade e diabetes mellitus. Por outro lado, Chen, et al.²⁴ não analisaram os níveis de Albumina e Berenguer, et al.²³ não realizaram a coleta dos níveis de Fosfatase Alcalina entre os indivíduos estudados.

Alterações nesses exames também foram encontradas no estudo de Qingxian, et al.²⁵, onde 58,8% dos testes de ALT eram elevados, assim como 9,75% dos indivíduos deste mesmo estudo que também apresentaram testes de Fosfatase Alcalina acima dos respectivos limites de referências.

Já Berenguer, et al.²³ evidenciaram a presença de pelo menos uma comorbidade prévia em 73,8% dos indivíduos analisados e 26,7% dos indivíduos incluídos possuíam pelo menos 3 comorbidades prévias associadas. Além disso, o referido trabalho registrou maior porcentagem de alteração dos níveis de ALT (21%) entre os estudos avaliados,

Adicionalmente, Zhang, et al.²⁶ abordaram a existência de uma correlação entre o aumento da bioquímica hepática sérica com o dano hepático em pacientes hospitalizados com a COVID-19, evidenciado principalmente pelo aumento de AST e ALT, variando de 14% a 53%, respectivamente. Outra evidência do referido artigo relaciona o aumento desses níveis hepáticos com os casos mais graves da COVID-19 do que com os casos leves da doença.

Hundt, et al.²² trouxeram a maior porcentagem de alteração dos níveis séricos de Bilirrubinas (4%) e Berenguer, et al.²³ não realizaram a coleta deste exame entre os indivíduos analisados no seu estudo. Já Chen, et al.²⁴ coletaram a maior porcentagem de alteração dos níveis de Gama-GT (27%) entre os estudos avaliados, enquanto Hundt, et al.²² e Berenguer et al.²³ não realizaram a análise deste exame.

Um outro estudo, de Qingxian, et al.²⁵, mostrou que mais de 90% dos pacientes com testes hepáticos anormais eram considerados leves na admissão e, cerca de 24% deles, desenvolveram níveis elevados de ALT e Gama-GT para mais de 3 vezes o valor de referência durante a hospitalização.

No estudo de Bertolini, et al.²⁶, evidenciou-se a presença de elevações médias dos níveis séricos de Gama-GT, Fosfatase alcalina e bilirrubinas nos indivíduos avaliados. Além disso, ainda se comparou os níveis de elevação de AST e ALT entre os indivíduos americanos e os indivíduos chineses, mostrando maior frequência da alteração nos pacientes americanos.

Segundo Hundt, et al.²², o tratamento medicamentoso durante o a infecção da COVID-19 mostrou forte associação com o aumento do nível de transaminases acima de 5 vezes o valor de referência durante a hospitalização, em especial com o uso de Tocilizumabe.

Finalmente, testes hepáticos anormais durante a hospitalização se mostraram associados a piores desfechos em pacientes com COVID-19, segundo Hundt, et al.²². No estudo de Berenguer, et al.²³ observou-se uma ocorrência significativamente maior de óbitos entre homens do que entre mulheres. Em consonância, o estudo de Klein, et al.²⁸ mostrou que o gênero é uma das variáveis que influenciam nas respostas imunes inatas e adaptativas, influenciando em diferentes desfechos frente a infecções.

Esta revisão tem como limitações a qualidade dos estudos analisados, onde apenas 1/3 dos trabalhos foi classificado com boa qualidade metodológica. O desenho de coorte retrospectiva dos estudos também traz limitações quanto a perda de seguimento e erros de registro em prontuário. Dentre as coortes estudadas, os principais problemas foram a falta de comparabilidade, a verificação da exposição e a

avaliação do resultado. Ademais, outra limitação esteve na ausência da coleta de todos os marcadores hepáticos em 2/3 dos estudos encontrados.

Portanto, sugere-se a realização de estudos mais robustos para elucidar melhor a relação entre alterações do perfil hepático e a infecção por COVID-19, considerando diferentes fatores, como a análise completa do perfil hepático, presença ou não de comorbidades prévias e melhor estabelecimento entre a gravidade da infecção por COVID-19 e o surgimento de alterações hepáticas laboratoriais.

7. CONCLUSÃO

Os estudos indicam que há uma relação entre o período de infecção da COVID-19 e o aumento dos níveis séricos de alguns exames de perfil hepático. Níveis de AST se mostraram mais elevados, enquanto os demais exames apresentaram alterações menos expressivas. Piores prognósticos estiveram relacionados aos indivíduos que apresentaram comprometimento hepático. Estudos mais robustos são necessários para avançar nas evidências científicas sobre esta relação.

6. REFERÊNCIAS

1. Saviano A, Wrensch F, Ghany MG, Baumert TF. Liver disease and COVID-19: from Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology*. 2020;
2. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;0123456789. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33692570>
3. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
4. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147–51.
5. Fu Y, Zhu R, Bai T, Han P, He Q, Jing M, et al. Clinical Features of Patients Infected With Coronavirus Disease 2019 With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study. *Hepatology*. 2020;0–3.
6. Yip TCF, Lui GCY, Wong VWS, Chow VCY, Ho THY, Li TCM, et al. Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. *Gut*. 2020;1–10.
7. Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, et al. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
8. O que é a Covid-19? Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>>. Acesso em: 28 de maio de 2021, as 20h22min.
9. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care’s digital revolution. *N Engl J Med* 2020., <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp8352005>.
10. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic:

EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2:100113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>. [6] Zhang C, Shi L, Wang

11. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol* [Internet]. 2020;19(4):353–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.05.001>
12. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
13. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)7-13005](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)7-13005).
14. Kovalic AJ, Huang G, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Elevated Liver Biochemistries in Hospitalized Chinese Patients with Severe COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2020.
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-1826.
16. Sonzogni A, Previtalli G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int* 2020;40:2110-2116.
17. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2020
18. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4.
19. Berlin, D. A., Gulick, R. M. & Martinez, F. J. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 2451–2460 (2020).
20. World Health Organization. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance (2020)

21. Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 363–374 (2020).
22. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology.* 2020;72(4):1169–76.
23. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1525–36.
24. Chen S, Liu H, Li T, Huang R, Gui R, Zhang J. Correlation analysis of coagulation dysfunction and liver damage in patients with novel coronavirus pneumonia: a single-center, retrospective, observational study. *Ups J Med Sci [Internet].* 2020;125(4):293–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1822960>
25. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis [Internet]. Vol. 72, *Hepatology.* Wiley-Blackwell; 2020 [citado 19 de abril de 2022]. p. 1864–72. Available at: </pmc/articles/PMC7404414/?report=abstract>
26. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet].* 1 de maio de 2020 [citado 19 de abril de 2022];5(5):428. Available at: </pmc/articles/PMC7129165/>
27. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol [Internet].* 1 de setembro de 2020 [citado 19 de abril de 2022];73(3):566–74. Available at: </pmc/articles/PMC7194951/>
28. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016 Oct;16(10):626–38. doi: 10.1038/nri.2016.90. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27546235.