

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA

NAILÊ TASSIARA CALEGARO

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo ao Curso de Biomedicina do CEUB, sob orientação do Prof. Dr. Milton Rego de Paula Júnior.

BRASÍLIA
2021

Dedico este trabalho a Deus, fonte da minha alegria, da minha força e da minha coragem, “Tudo o que fizerem, façam de todo o coração, como para o Senhor” Colossenses 23, 3. Dedico aos meus pais Luís Carlos e Cátia, por estarem comigo nesta caminhada. Dedico este trabalho também a todas as pessoas acometidas e às vidas levadas pelo novo coronavírus.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder força para concluir essa incrível jornada e por ser a fonte da minha alegria. Seu amor e misericórdia me fizeram uma mulher e futura biomédica, melhor. Para Ele é toda honra e glória.

Agradeço imensamente aos meus pais, Luís Carlos e Cátia pelo apoio e amor incondicional. Vocês são meu porto seguro. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, por todo suporte, paciência e por nunca medirem esforços para a realização desse sonho. Obrigada por serem meus maiores incentivadores. Sem vocês a minha jornada até aqui não seria possível. Tenho muito orgulho em ser filha de vocês.

Agradeço ao meu irmão, Luís Guilherme, por ser meu parquinho de vida e ser tão carinhoso, estando sempre presente.

Agradeço a minha melhor amiga, Jéssica, por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando em todos os momentos. A Jéssica me inspira com sua dedicação e determinação. Obrigada por estar sempre disposta a me auxiliar e por não me deixar desanimar durante este processo.

Agradeço ao professor Milton, que prontamente recebeu a proposta deste trabalho e me direcionou até a conclusão. Milton é um excelente professor. Seu senso de humor deixava as aulas mais divertidas e o seu excelente trabalho me mostrou a beleza na Hematologia. Obrigada pela dedicação do seu tempo ao meu projeto.

Agradeço a coordenadora Vanessa Carvalho, que me acompanhou desde os primeiros semestres e me auxiliou sempre que necessário. Obrigada pelas longas conversas que tivemos, levarei elas para a minha vida!

A todos os meus queridos professores do curso de Biomedicina, Fabíola, Bruno, Anabele, Cláudio, Paulo, Luis Eduardo, Tânia, Ana Cláudia, Kelly, Maria Creuza, Jacqueline, Fernanda, Milton e Graziela, muito obrigada! Vocês são profissionais incríveis e inspiradores. Obrigada pela dedicação, pelo lindo trabalho de vocês e por compartilharem todo seu conhecimento comigo. Obrigada pela valiosa contribuição na minha formação profissional e pessoal.

Agradeço aos colaboradores do Centro de Atendimento comunitário, Marcelo, Luis Eduardo, Karine, José, Yunaisi, Thomas e Rafael pela paciência e por todo o aprendizado. As experiências que vivi lá me permitiram crescer como pessoa e como profissional.

Agradeço a todos os meus amigos que contribuíram na minha formação e principalmente as lindas amizades que fiz durante o curso, Maria Eduarda, Débora, Natasha, Perla, Larissa e minha eterna dupla, Juliana, por tornarem o curso mais divertido, mais leve e por toda a ajuda. Obrigada pelo companheirismo e pela incrível troca de experiência. Vou levar vocês para a vida!

Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19

Nailê Tassiara Calegari¹
Milton Rego de Paula Júnior²

Resumo

Durante a COVID-19 o sistema hematopoiético é afetado e sofre alterações devido a infecção sistêmica causada pelo vírus. No curso da doença neutrofilia, eosinopenia, trombocitopenia, anemia, prolongamento do tempo de protrombina (TAP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), aumento do nível de D-dímero, fibrinogênio, e da velocidade de hemossedimentação (VHS), alterações morfológicas nas séries branca, vermelha, plaquetária e presença de cristais da morte podem ser observados. O presente estudo teve como objetivo descrever as principais alterações hematológicas encontradas em pacientes com COVID-19 através da construção de uma revisão de literatura de artigos publicados entre os anos de 2019 e 2021. Constatou-se que as alterações hematológicas apresentadas pelos pacientes infectados com SARS-CoV-2 demonstra um evidente padrão de alteração, variando conforme o estágio da doença, podendo prever o agravamento e a mortalidade dos pacientes, por isso são de grande relevância clínica. Evidencia-se a importância da elucidação dos mecanismos que levam a tais alterações em estudos futuros, pois a COVID-19 é uma doença atual que ainda está sendo estudada.

Palavras-Chave: alterações hematológicas, COVID-19, biomarcadores, biomarcadores hematológicos, leucócitos.

Haematological alterations in COVID-19 patients

Abstract

In the course of COVID-19, the hematopoietic system is affected and suffers alterations by the systemic infection caused by the novel coronavirus. During the course of the disease, neutrophilia, eosinophilia, thrombocytopenia, anemia, prolongation of prothrombin time (PT) and Partial Thromboplastin Time (PTT), increase of D-dimer, fibrinogen and erythrocyte sedimentation rate (ESR), morphological alterations os white blood cells, red blood cells and platelets can be observed. The current study aims to describe the main haematological alterations found in patients with COVID-19 by constructing a literature review of published articles about the theme from 2019 to 2021. It was verified that the haematological alterations presented by the SARS-Cov-2 infected patients demonstrate an evident pattern of alterations, varying according to the stage of the disease and could predict the aggravation and the mortality of patients, being of big clinical relevance. The importance of elucidating the mechanisms behind the alterations is evident for future studies, because COVID-19 is a current disease that is still being studied.

Keywords: haematological alterations, COVID-19, biomarkers, haematological biomarkers, leukocytes.

¹ Acadêmica de Biomedicina do CEUB

² Professor do CEUB

1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus é parte do gênero β coronavirus da família *Coronaviridae* e abrange uma homologia de sequência genética com o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Em 7 de janeiro de 2020, o vírus foi identificado pela primeira vez em um swab de garganta de um paciente pelo Chinese Center for Disease Control and Prevention e foi nomeado oficialmente como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave, sigla SARS-Cov-2, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (YUAN *et al.*, 2020). O microrganismo foi inicialmente reportado na capital da Província de Hubei, em Wuhan, China e rapidamente espalhou-se pelas diferentes regiões do país, alcançando ainda, o Japão, a Coreia do Sul, a Tailândia, os Estados Unidos, e subsequentemente o mundo (PENG *et al.*, 2020). Consequentemente, o vírus ganhou uma relevância mundial e a doença causada por ele foi denominada de COVID-19 (sigla em inglês para Coronavirus disease 2019) (LIPPI; PLEBANI, 2020). Por este motivo, o surto inicial foi declarado como uma pandemia em 11 de março de 2020 pela OMS (SALAMANNA *et al.*, 2021). O número de casos globais da doença excedeu 200 milhões em 5 de agosto de 2021 (OMS, 2021).

As manifestações clínicas mais frequentes apresentadas por pacientes com COVID-19 são similares a um resfriado comum (KUMAR; AL KHODOR, 2020). Porém, sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos podem ser observados (LAI *et al.*, 2020). Disfunções olfativas e gustativas foram relatadas em grande parte dos pacientes (WIERSINGA *et al.*, 2020). Diversos estudos de pacientes com a infecção pelo SARS-CoV-2 classificam os pacientes dentro de três categorias, assintomáticos, pacientes com sintomas leves e pacientes graves. Os pacientes com sintomas leves foram infectados e normalmente apresentam sintomas mais brandos relacionados ao trato respiratório inferior, como tosse seca, dispneia e febre, sem sinais de pneumonia. Os pacientes graves apresentam pneumonia grave, diminuição da frequência respiratória, alteração na oxigenação, podendo o quadro ser mais crítico, levando a necessidade de ventilação mecânica e a insuficiência respiratória (LAI *et al.*, 2020). No quadro grave também são marcantes o choque séptico, sangramento extremo devido a anormalidades de coagulação e acidose metabólica (MOHAMADIAN *et al.*, 2021). As primeiras manifestações da infecção surgem por volta do quinto dia depois do contato com o vírus, podendo variar de 1 a 14 dias, sendo possível chegar a 30 dias de período de incubação. Os mais suscetíveis a casos graves da doença são os pacientes com comorbidades

e idosos acima de 60 anos (KUMAR; AL KHODOR, 2020). Dentre as comorbidades mais comuns estão a hipertensão, diabetes, doença cardiovascular, doença renal crônica, doença pulmonar crônica e doença hepática crônica (WIERSINGA *et al.*, 2020). Pacientes que iniciaram com sintomas similares aos do resfriado comum podem desenvolver pneumonia e síndrome respiratória aguda (KUMAR; AL KHODOR, 2020). A pneumonia causada pelo vírus é o quadro mais apresentado pela maioria dos infectados pelo novo coronavírus (YUAN *et al.*, 2020). Grande parte destes pacientes têm sintomas leves a moderados, no entanto um número de pacientes desenvolve uma resposta inflamatória severa e profunda, levando a lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória hipoxêmica. Devido o envolvimento de vários sistemas como o respiratório, nervoso, gastrointestinal, imunológico, hematopoiético e cardiovascular, dados mostram que mesmo que o SARS-CoV-2 seja declarado um vírus respiratório, causa uma infecção sistêmica. Por este motivo, o vírus pode ocasionar complicações fatais até em indivíduos jovens e saudáveis (KREIDIEH; TEMRAZ, 2020). A comum causa de morte entre os pacientes com COVID-19 é a síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) (HASHEMIEH, 2020). Outras complicações associadas são sepsé viral, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e falência de múltiplos órgãos (LIPPI; PLEBANI, 2020).

A COVID-19 tornou-se um problema de saúde pública pois apresenta características distintas em relação a outros coronavírus epidêmicos como o SARS e MERS. O risco de contágio é amplificado e o número de casos cresce exponencialmente considerando a patogenicidade do SARS-CoV-2, que se demonstra menor e a incubação mais longa, de aproximadamente duas semanas (LIPPI; PLEBANI, 2020). Um padrão evidente de anormalidades nos parâmetros hematológicos pode ser encontrado em pacientes com COVID-19 com quadro mais grave em relação a pacientes com a forma mais branda (HASHEMIEH, 2020). Autores relatam em seus estudos alterações hematológicas envolvendo a série vermelha, série branca e série plaquetária devido a infecção pelo SARS-CoV-2 (HENRY *et al.*, 2020). Por este motivo, o conhecimento de achados hematológicos em pacientes com COVID-19 é imprescindível para promover assistência aos pacientes (KREIDIEH; TEMRAZ, 2020).

O presente estudo tem como finalidade descrever as principais alterações hematológicas encontradas em pacientes com COVID-19, sua importância clínica, as possíveis causas fisiológicas para tais alterações e relatar possíveis relações entre as alterações hematológicas, prognóstico e severidade da doença.

2. METODOLOGIA

Este estudo consiste de uma revisão narrativa de literatura. Segundo Sallum (2012), revisões narrativas descrevem e exploram o detalhamento de um determinado assunto tendo como base o ponto de vista teórico ou contextual, permitindo a abordagem de um certo tema em um curto espaço de tempo, sendo assim, publicações amplas.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) utilizando as palavras-chave “COVID-19”, “COVID-19 biomarkers”, “COVID-19 hematologic biomarkers”, “COVID-19 blood tests” e “COVID-19 hematologia”.

Estas palavras foram utilizadas em português e inglês conforme colocado, visando obter artigos em ambos os idiomas. Foram incluídos 65 estudos publicados entre os anos de 2019 e 2021 que discursavam sobre as alterações de exames hematológicos em pacientes com COVID-19 ou sobre a fisiopatologia da doença, bem como algumas referências citadas nos artigos encontrados.

3. DESENVOLVIMENTO

Durante o período de incubação do SARS-CoV-2, que dura até 14 dias, o hemograma não apresenta alterações. Após o início dos sintomas clínicos, as principais alterações hematológicas encontradas são a eosinofilia (SUN *et al.*, 2020), linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, aumento no nível de D-dímero, fibrinogênio, alterações morfológicas nos linfócitos, neutrófilos, na série plaquetária (KREIDIEH; TEMRAZ, 2020) e na série vermelha (GÉRARD *et al.*, 2020). Estas alterações sofrem mudanças durante a doença, alguns estudos as relacionam com o diagnóstico e progressão da doença (PENG *et al.*, 2020).

3.1 Alterações da série vermelha

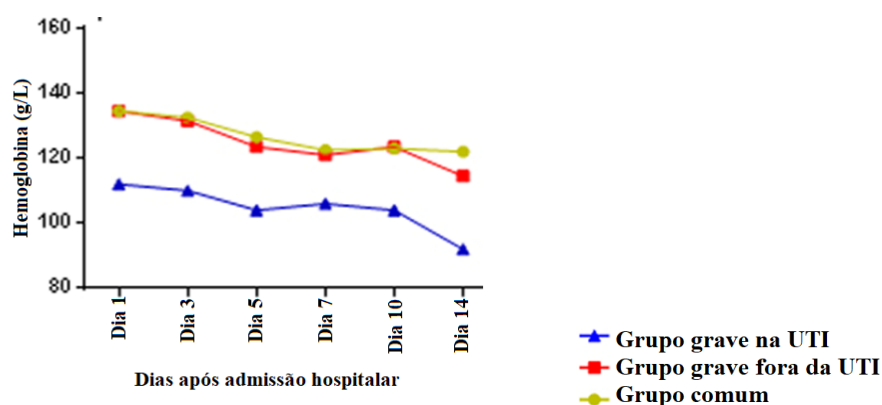
3.1.1 Anemia

Estudos conduzidos no passado encontraram que a baixa hemoglobina em pacientes hospitalizados com pneumonia está associada com o aumento da mortalidade (SAHU; CERNY, 2020). Na revisão de estudos feita por Lippi e Mattiuzzi (2020), foi evidenciado que o valor da hemoglobina estava significativamente baixo em pacientes com a forma severa da COVID-19, comparando com as formas mais leves. Um decréscimo progressivo na concentração de hemoglobina pode refletir uma piora na progressão clínica. Chen e

colaboradores (2020) encontraram que em grande parte dos pacientes a hemoglobina estava abaixo dos valores de referência. Os pacientes apresentaram hemoglobina mediana de 12,9 g/dL e 51% destes pacientes vieram a óbito.

Similarmente, Mousavi e colaboradores perceberam que a concentração de hemoglobina estava na média de 12g/dL (VR= 13,0 a 17,5g/dL) em 42,% dos pacientes e do mesmo modo que o estudo anterior, a baixa concentração de hemoglobina se correlacionou de forma significativa com a mortalidade. Um padrão decrescente do valor da hemoglobina foi relatado nos três grupos de pacientes (Figura 1), grupo comum, grupo grave e grupo grave na unidade de terapia intensiva (UTI), analisados por Sun e colaboradores. Este achado indica que o novo coronavírus pode afetar os eritrócitos, normalmente, na fase aguda da infecção causada pelo vírus. Em estudos, pouco foi citado acerca dos mecanismos por trás da anemia em pacientes com COVID-19, sendo provavelmente multifatorial. Sendo assim, ao analisar a diminuição da hemoglobina, deve-se verificar perda de sangue, deficiência nutricional, supressão da medula óssea ocasionando a diminuição da eritropoiese secundária e aumento da destruição dos eritrócitos(SAHU; CERNY, 2020).

Figura 1: Padrão dos níveis de Hemoglobina ao longo da internação dos pacientes com COVID-19.

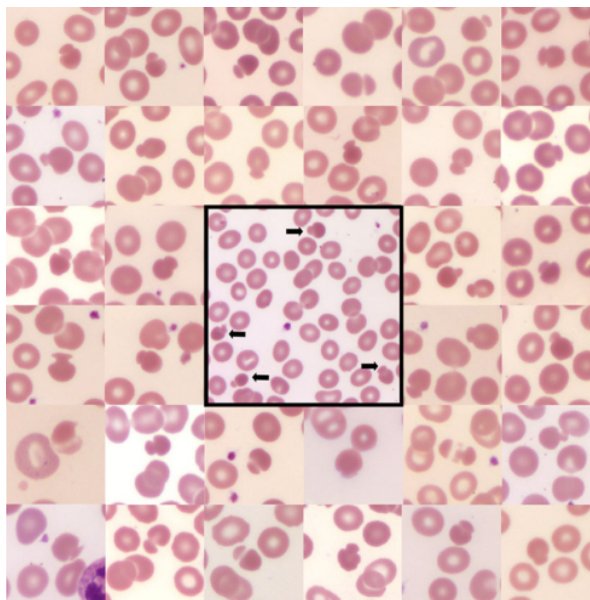


Fonte: SUN *et al*, 2020.

3.1.2 Poiquilocitose

No estudo feito por Gérard e colaboradores, em todos os pacientes com COVID-19, foram encontradas alterações na morfologia dos eritrócitos. Dentre as alterações, foi relatada a presença de anisocitose, esferócitos, estomatócitos e policromasia. Além disso, hemácias cogumelos, conhecidas como células de Pincer (Figura 2), foram evidenciadas em 66% dos pacientes.

Figura 2: Células de Pincer (hemácias cogumelos) encontradas no distendido de pacientes com COVID-19.



Fonte: GÉRARD *et al.*, 2021.

3.2 Alterações na série branca

A leucopenia é vista em um em cada quatro pacientes com COVID-19, com uma contagem abaixo de 4.000 leucócitos/ μl , sendo que grande parte dos pacientes apresentam linfopenia de <1.000 células/ μl . Pacientes graves apresentavam em média 800 linfócitos/ μl em relação a pacientes não graves, sendo a linfopenia mais agravada em pacientes que vieram a óbito em relação aos que se recuperaram da doença (SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020). Estudos demonstraram que a neutrofilia com um valor de corte de 3.650/ μl pode ajudar a discriminar entre pacientes com casos graves e não graves. A contagem de neutrófilos foi relatada frequentemente aumentada nos primeiros dias após a admissão hospitalar, maior que 5.650 neutrófilos/ μl (ZINI *et al.*, 2020). Como possível marcador de estratificação dos pacientes, a relação neutrófilo-linfócito maior que 3,13 foi observada em pacientes que progrediram para uma fase crítica da doença, quando comparado aos pacientes com a RNL menor que 3,13 (HAZELDINE; LORD, 2020), sendo que os valores normais da relação neutrófilo-linfócito variam de 1,0–2,3 em adultos (ZAHOREC; HULIN.; ZAHOREC, 2020). Juntamente com a linfopenia também foi relatado uma diminuição na contagem de eosinófilos e aumento na contagem de neutrófilos. A eosinopenia

foi relatada em 52,9–78,8% dos pacientes com a doença pelo novo coronavírus (SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020). Na admissão hospitalar os pacientes comuns apresentavam uma mediana de 10 células/ μ l e os pacientes graves 0 células/ μ l (SUN *et al.*, 2020). Na fase grave da doença também foi observado um aumento na proporção de monócitos com vacúolos na fase grave da doença (BERBER *et al.*, 2021) e de monócitos atípicos em relação a monócitos regulares, indicando que mudanças na morfologia dos monócitos e no status de ativação, se correlacionam com o prognóstico e a gravidade da infecção por COVID-19 (ZHANG, D. *et al.*, 2020). Assim como foram observadas inclusões azul-esverdeadas no citoplasma de neutrófilos e monócitos, um mau prognóstico para os pacientes (CANTU *et al.*, 2020).

3.2.1 Linfopenia

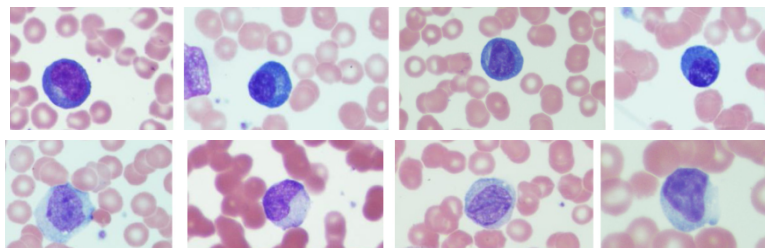
A linfopenia é a alteração na contagem de células sanguíneas mais relatada em pacientes com COVID-19 e ocorre em cerca de 35%-83% dos pacientes. Após o início dos sintomas a linfopenia se torna evidente, sendo relacionado a forma mais severa da doença e a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (ARDS). Este fenômeno, também foi constatado durante a SARS e MERS, é mais notório em pacientes internados nas UTIs (unidades de tratamento intensivo), os quais possuíam menos linfócitos do que pacientes sem a forma grave. Similarmente, pacientes que não sobreviveram à doença apresentaram, durante a internação, uma linfopenia mais avançada do que pacientes que recuperaram. Aparentemente, a idade e o estágio da doença podem ser fatores determinantes da presença de linfopenia e da sua progressão em pacientes com a doença (AGBUDUWE; BASU, 2020; HOU *et al.*, 2020; KREIDIEH, TEMRAZ, 2020; SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020).

A análise do distendido sanguíneo é uma parte crucial da avaliação hematológica e auxilia no diagnóstico de diversas patologias. Através desta análise no sangue periférico de pacientes com COVID-19 características significativas foram reportadas incluindo o aumento da frequência de linfócitos reativos e linfócitos plasmocitóides (AGBUDUWE; BASU, 2020). Em pacientes infectados com o SARS-CoV-2, alguns registros indicam a presença de linfócitos com uma morfologia atípica, chamados de linfócitos atípicos. Estas células são comuns em infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e pelo citomegalovírus. Embora consista de algo comum em infecções virais, nos vírus que causam pneumonia como o SARS-Cov-1, Influenza A e gripe suína, a morfologia atípica não é comumente encontrada. El Jamal e colaboradores (2020) descreveu a morfologia atípica em linfócitos como linfócitos

plasmocitóides, células de Downey, que são associadas ao EBV, e linfócitos com ambas características confirmando que mesmo com linfopenia, linfócitos atípicos são um achado comum em lâminas de pacientes com COVID-19 (Figura 3). Os linfócitos com característica plasmocitoide são os mais encontrados e fortemente associados à infecção pelo SARS-CoV-2. Eles são descritos como linfócitos maduros e pequenos de citoplasma intensamente basofílico e núcleo excêntrico. As células de Downey são descritas como linfócitos de grande porte e citoplasma abundante que encosta nas hemácias, com presença de grânulos citoplasmáticos ocasionais.

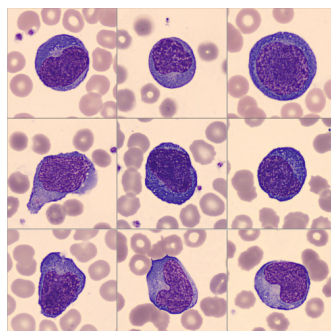
Em outro estudo, os linfócitos atípicos (Figura 4) foram descritos como células de núcleo único e excêntrico de formato regular ou reniforme, apresentando uma cromatina esponjosa e com presença ocasional de vacúolos no citoplasma azul basofílico intenso. Uma maior quantidade de linfócitos foi relatada em pacientes com linfócitos atípicos. Desse modo, há uma possível associação entre a presença de linfócitos de morfologia atípica, uma melhor regulação da resposta imune e recuperação de pacientes com COVID-19 (MERINO *et al.*,2020).

Figura 3: Linfócitos atípicos em pacientes com COVID-19 apresentando características plasmocitóides, incluindo pequeno porte, núcleo excêntrico e citoplasma intensamente basofílico (linha superior) e características de células de Downey exibindo grande porte, amplo citoplasma núcleo indentado e grânulos citoplasmáticos ocasionais (linha inferior).



Fonte: EL JAMAL *et al.*,2020.

Figura 4: Linfócitos atípicos circulantes no sangue de pacientes com COVID-19.



Legenda: Células coradas com o corante May Grünwald-Giemsa. Objetiva de 100x.

Fonte: MERINO *et al.*,2020.

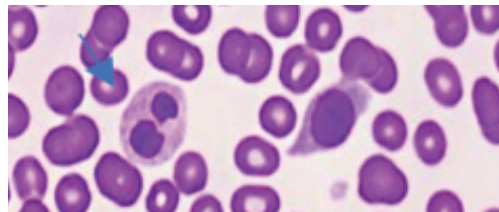
Devido ao importante papel dos linfócitos no corpo de manutenção da homeostase e de atuação na resposta inflamatória, o entendimento dos mecanismos que levam a redução do número destas células pode proporcionar uma estratégia de tratamento mais efetiva para a COVID-19. Conforme Hashemieh (2020), como responsáveis pela linfopenia, podemos citar quatro potenciais mecanismos. Primeiro, o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) expresso pelos linfócitos é específico para o coronavírus. A presença deste receptor torna a célula um alvo direto para o vírus que pode diretamente invadi-la levando a lise dos linfócitos. Tecidos como o respiratório, cardíaco e gastrointestinal são afetados pelo vírus em consequência de expressarem receptores ACE 2. Segundo, órgãos linfóides como o timo e baço podem ser diretamente destruídos pela infecção causada pelo novo coronavírus. Terceiro, durante a infecção pelo SARS-COV- 2 há liberação de diversas citocinas inflamatórias, que podem induzir uma deficiência de linfocitária. Quarto, moléculas metabólicas, tal quais produzidas por síndromes metabólicas como acidose láctica, podem inibir a proliferação dos linfócitos. O ácido láctico encontra-se elevado no sangue de pacientes com a forma mais severa da doença, sendo esta uma condição comum entre pacientes graves (HASHEMIEH, 2020; KREIDIEH;TEMRAZ, 2020; TAN *et al.*, 2020).

3.2.2 Neutrófilos

A presença de neutrofilia é encontrada em pacientes com COVID-19, sendo significativa quando comparado com pacientes saudáveis. Um número elevado de neutrófilos durante a admissão no hospital foi notificado em pacientes que foram posteriormente internados em UTIs e em pacientes fatais da doença. Sendo assim, um fator preditivo independente para morte durante a internação. Frequentemente, o valor absoluto de segmentados encontrava-se aumentado nos primeiros dias de internação e com a tendência de diminuir depois de uma semana. Durante a doença, a neutrofilia aponta a presença da tempestade de citocinas e um estado de hiperinflamação, porém pode também indicar uma infecção bacteriana secundária. A elevação sistemática da IL-6 ocasionada pelo estado de hiperinflamação tem sido mencionada como possível geradora da relação entre o grau de severidade da doença e a elevada contagem de neutrófilos. A neutrofilia é um risco para o desenvolvimento da ARDS e para a sua progressão para uma intensa infiltração neutrofílica nos espaços alveolares e/ou vasos pulmonares, podendo levar à morte do órgão (HASHEMIEH, 2020, ZINI *et al.*, 2020, HAZELDINE; LORD, 2021).

Como precedentes do aumento de linfócitos reativos, foram observadas alterações nucleares e citoplasmáticas, desde núcleo hipossegmentado até a apoptose, em neutrófilos circulantes de pacientes sendo internados com a doença (FRATER *et al.*, 2020). No estudo feito por Ahnach e colaboradores (2020), as alterações morfológicas foram avaliadas em distendidos corados com o corante May-Grunwald-Giemsa. Anormalidades na morfologia encontradas mais frequentemente foram núcleo hipossegmentado e citoplasma hipogranular (Figura 5).

Figura 5: Neutrófilo hipossegmentado com citoplasma hipogranular em distendido de paciente com COVID-19.

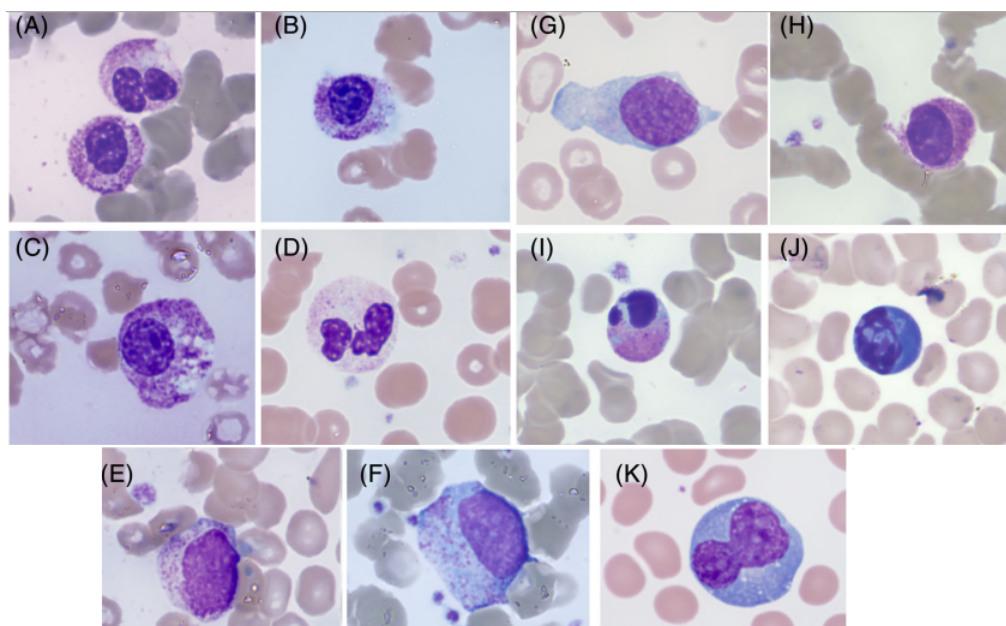


Fonte: AHNACH. *et al.*, 2020.

No ensaio realizado por Zini e colaboradores (2020) foi notada a presença de marcantes anormalidades na linhagem neutrofilica, afetando o núcleo e a granulação citoplasmática (Figura 6A a 6D), sendo enfatizada a presença de várias granulações escuras no citoplasma, semelhantes a granulação tóxica e de áreas azul-claras na periferia. A frequente hipogranulação no citoplasma dos neutrófilos foi observada em menor quantidade neste estudo. As alterações de formato do núcleo foram marcantes, com aumento da frequência de bastonetes e células dismórficas com ausência total de segmentação, consistentes com morfologia pseudo-Pelger. Células apoptóticas também foram encontradas periodicamente nos distendidos, apresentando uma cromatina nuclear liquefeita e granulada ou citoplasma intensamente basofílico, sugerindo possível derivação de diferentes tipos celulares (Figura 6H a 6J). Granulócitos imaturos, especialmente mielócitos e metamielócitos frequentemente presentes nos estágios iniciais da doença (Figura 6E). Outras células imaturas, por vezes com núcleo imaturo e pequenos grânulos azurófilos, foram ocasionalmente encontradas. Após 5 a 7 dias de tratamento antiviral e anti-inflamatório, o distendido de sangue periférico de alguns pacientes foi novamente analisado. Foi observado que as alterações morfológicas nos neutrófilos quase desapareceram completamente enquanto a população de linfócitos apresentou grande heterogeneidade morfológica com grandes linfócitos atípicos (Figura 6K),

células linfoplasmocitárias e um aumento da proporção de grandes linfócitos granulares. Sumarizando, um evidente aumento da reação granulocítica com imaturidade, dimorfismo e morfologia apoptótica degenerativa foi observado no sangue periférico durante a fase inicial do agravamento dos sintomas, que usualmente coincide com a internação do paciente. O perfil hematológico tende a mudar após alguns dias de tratamento, com uma impressionante ativação dos linfócitos, normalmente com aumento no número e uma expressão morfológica heterogênea (ZINI *et al.*, 2020).

Figura 6: Anormalidades morfológicas nos distendidos de sangue periférico de diferentes pacientes com COVID-19.



A- Neutrófilos com núcleo bilobulado e não segmentado, similares a pseudo-Pelger; B- Neutrófilo com núcleo não segmentado e cromatina grosseiramente grumosa; C- Neutrófilo com núcleo não segmentado, hipergranular e múltiplos vacúolos; D- Neutrófilo com citoplasma hipogranular*; E- Pequeno mielócito neutrófilo circulante; F- Prómielócito displásico circulante (grânulos azurófilos espalhados e ausência da zona de Golgi perinuclear); G- Célula imatura circulante com cromatina reticular semelhante a blastos e raros grânulos azurófilos finos; H- Granulócito não segmentado com cromatina nuclear hipocrômica e citoplasma densamente condensado, semelhante a pré-apoptose; I- Neutrófilo apoptótico circulante; J- Célula apoptótica com citoplasma basofílico, possivelmente de origem linfocítica; K- Grande linfócito reativo com hiper basofilia citoplasmática;

Fonte: ZINI *et al.*, 2020.

3.2.3 Eosinopenia

Os eosinófilos são potentes células pró inflamatórias, devido a presença de seus grânulos cheios de proteínas citotóxicas e aos efeitos pleiotrópicos como células reguladoras envolvidas na imunidade protetiva, incluindo respostas antivirais e modulando diversas respostas fisiopatológicas. Eles correspondem a uma baixa porcentagem dos leucócitos

circulantes no sangue periférico, cerca de 1 a 3% (LINDSLEY; SCHWARTZ; ROTHENBERG, 2020).

No ensaio feito por Sun e colaboradores (2020), foi relatado uma diminuição significativa do número de eosinófilos em pacientes com sintomas leves, pacientes com sintomas graves e pacientes graves na UTI na admissão hospitalar. A elevação dos valores das células nos dois primeiros foi mais rápida do que em relação a pacientes graves internados na UTI, no qual a ascensão gradativa iniciou-se no sétimo dia. Ainda, foi observado que pacientes apresentaram um atraso no início do aumento do número das células maduras da linhagem eosinofílica, que estavam em risco de ter seguimento da forma mais severa da COVID-19.

Na infecção pelo SARS-CoV-2, foi observado que os eosinófilos do sangue periférico diminuem significativamente em número depois do início da doença. No quarto dia, os níveis ficaram abaixo do normal com mais de 80% dos números abaixo de 20 células/ μ L. Os níveis aumentaram gradualmente com o tempo, atingindo seu pico no 16º dia. Pacientes com a forma grave da doença começaram a recuperar a contagem de eosinófilos lentamente após 10 dias do início dos sintomas. Estes níveis de eosinófilos melhoraram nos pacientes antes de receberem alta, sugerindo que a resolução da eosinopenia poderia ser um indicador de melhora do quadro clínico (LINDSLEY; SCHWARTZ; ROTHENBERG, 2020, XIE *et al.*, 2021).

Normalmente na fase aguda de uma infecção pulmonar ocasionada por vírus, há um acúmulo de eosinófilos no tecido infectado com a finalidade de resistir a infecção, o que resulta em uma diminuição destas células no sangue periférico. O estudo feito por Sun e colaboradores (2020) constatou que este fenômeno também existe na infecção pelo SARS-CoV-2. Isto corrobora o fato interessante descoberto na pesquisa feita por Xie e colaboradores. Pacientes com uma baixa contagem de eosinófilos exibiram mais lesões na tomografia computadorizada de tórax e uma maior incidência de alterações radiográficas em relação ao grupo com uma contagem normal destas células. O tempo de internação e o tempo de curso da doença também foi maior no grupo com eosinopenia.

No estudo feito por Perlini e colaboradores (2020), a contagem de eosinófilos apresentou-se inferior em relação à maioria dos pacientes com COVID-19. Esta contagem foi correlacionada positivamente com ser liberado do departamento de emergência e negativamente associado à admissão na ala de maior complexidade, porém não associada à morte. Em contrapartida, no estudo feito por Du e colaboradores (2020) em Wuhan, na China, analisando o sangue periférico de pacientes falecidos por COVID-19, 81,2% dos

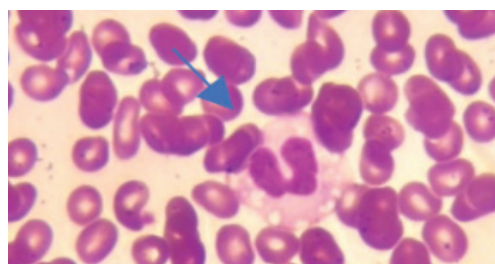
pacientes apresentaram a contagem de eosinófilos abaixo dos valores de referência quando foram admitidos no hospital. Por este motivo, a eosinopenia também vem sendo objeto de estudo como um marcador precoce de aumento da mortalidade em pacientes com casos críticos em UTIs (SAHU; CERNY, 2020).

Os eosinófilos têm um papel importante modulando a resposta imune contra infecções virais, como o SARS-CoV-2. Porém, a fisiopatologia da eosinopenia na COVID-19 ainda não foi bem elucidada, sendo possivelmente é multifatorial. Na literatura, diferentes mecanismos foram propostos como recrutamento de linfócitos TCD8 + e remoção da carga viral promovendo a recuperação da infecção viral, inibição dos eosinófilos egressos da medula óssea, bloqueio da eosinopoiese, redução da expressão dos receptores de quimiocinas/ fatores de adesão, e/ou apoptose de eosinófilos induzida pelo IFN tipo 1 durante sua liberação na infecção aguda. Uma outra possível explicação poderia ser o sequestro de eosinófilos para os sítios de infecção, levando a redução da produção de eosinófilos. Alguns pesquisadores acreditam que esses resultados indicam que a alergia, caracterizada pela eosinofilia, pode ser uma condição protetiva para a COVID-19 considerando que foi reportado que crianças e adolescentes com COVID-19 são raramente alérgicas (PERLINI *et al.*, 2020; LINDSLEY; SCHWARTZ; ROTHENBERG, 2020; SAHU; CERNY, 2020).

A presença de eosinófilos atípicos contendo múltiplos vacúolos em pacientes com COVID-19 (Figura 7) foi observada em um estudo feito por Ahnach e colaboradores (2020).

O estudo feito por Sun e colaboradores (2020) encontrou que o atraso no início do aumento de linfócitos e eosinófilos nos pacientes com COVID-19 pode estar relacionado com a evolução da doença. Além disso, a correlação positiva entre os eosinófilos e linfócitos sanguíneos sugere que a eosinopenia em conjunto com a linfopenia podem ser utilizadas como um indicador para diagnosticar a doença causada pelo SARS-CoV-2 em pacientes com sintomas típicos e alterações radiológicas (ZHANG, J. *et al.*, 2020).

Figura 7: Distendido sanguíneo de um paciente com COVID-19 sinalizando a presença de um eosinófilo contendo múltiplos vacúolos (Coloração May-Grunwald-Giemsa).

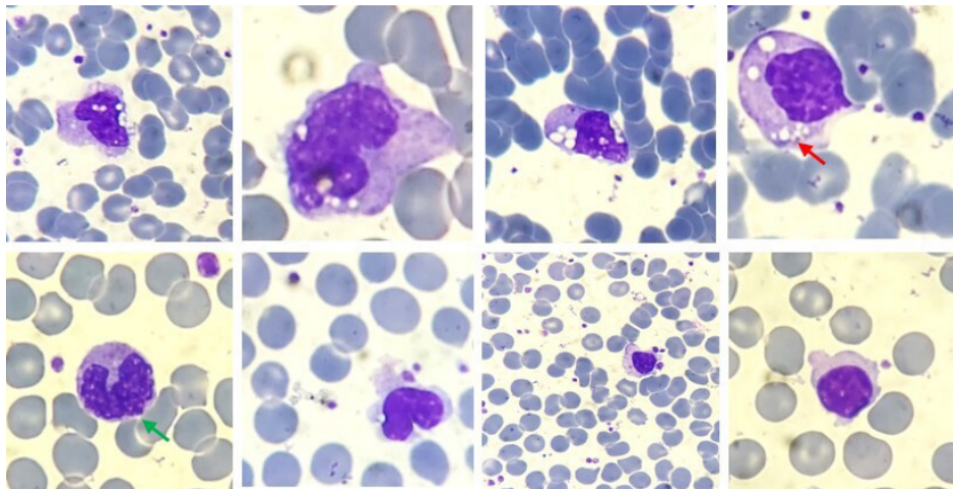


Fonte: AHNACH *et al.*, 2020.

3.2.4 Monócitos vacuolizados e atípicos

Singh e colaboradores encontraram monócitos ativados no sangue de uma paciente com COVID-19. As células apresentavam anisocitose com uma vacuolização citoplasmática proeminente e alguns grânulos. O núcleo é grande e de cromatina fina, com bolhas nucleares em alguns. Núcleo sobreposto por vacúolos foi observado em algumas células (figura 8).

Figura 8: Distendido de sangue periférico mostrando monócitos ativados com vacuolização citoplasmática evidente e alguns grânulos (pequena seta vermelha) e bolhas nucleares (pequena seta verde). Aumento de $\times 200\text{--}400$.

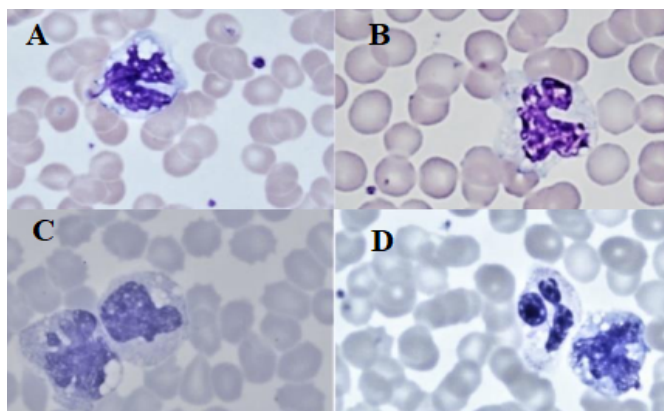


Fonte: SINGH *et al.*, 2020.

Berber e colaboradores (2021) encontraram monócitos com vacúolos (Figura 9A a 9D), a severidade da vacuolização nas células (Imagem 9C) e um aumento em monócitos maduros, mesmo não apresentando um aumento muito expressivo. Monócitos com vacúolos normalmente aumentam durante infecções, sendo os vacúolos considerados evidência de luta contra agentes infecciosos. Similarmente, D. Zhang (2020) confirmou a presença de um aumentado número de monócitos atípicos, maiores e vacuolizados (Figura 10), em distendidos de pacientes com COVID-19.

Comparando a sensibilidade e especificidade dos parâmetros do hemograma neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas de pacientes com a COVID-19 e de pacientes saudáveis, os linfócitos demonstraram boa sensibilidade e especificidade em diferenciar os grupos (Figura 11). Já os neutrófilos, monócitos e plaquetas permaneceram no mesmo nível, com especificidade e sensibilidade próximos (PENG *et al.*, 2020).

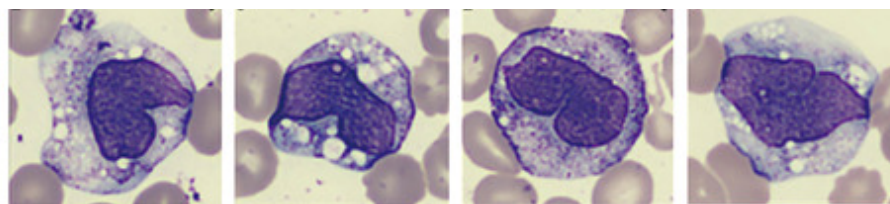
Figura 9: Monócitos com vacúolos e neutrófilo displásico encontrados em distendido sanguíneo de pacientes com COVID-19.



Legenda:A,B- Monócitos com vacúolos. C- Imagem mostrando a severidade da vacuolização em pacientes. D- Do lado do monócito há um neutrófilo com displasia e vacúolo.

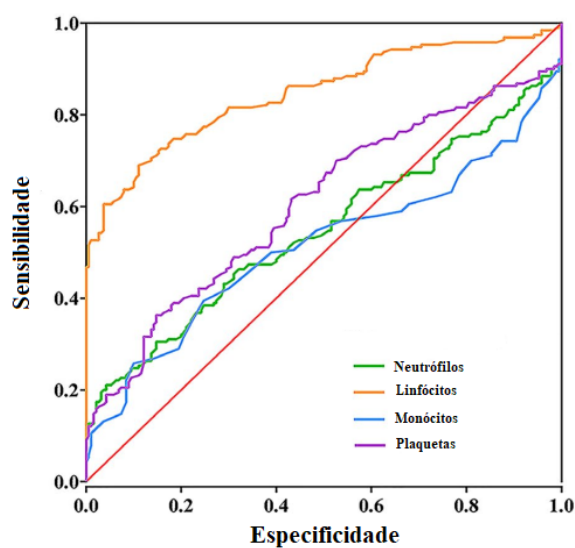
Fonte:BERBER *et al.*, 2021.

Figura 10: Monócitos atípicos, tamanho aumentado e vacuolizados, encontrados em distendido sanguíneo de pacientes com COVID-19.



Fonte: ZHANG, D. *et al.*, 2020.

Figura 11: Valor diagnóstico de neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas diferenciando pacientes com COVID-19 de pacientes saudáveis.

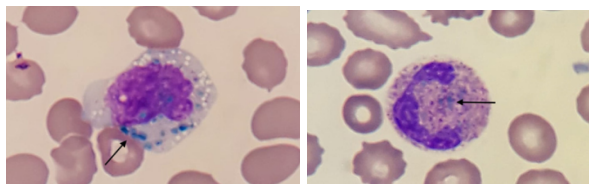


Fonte:PENG *et al.*, 2020.

3.2.5 Cristais da Morte

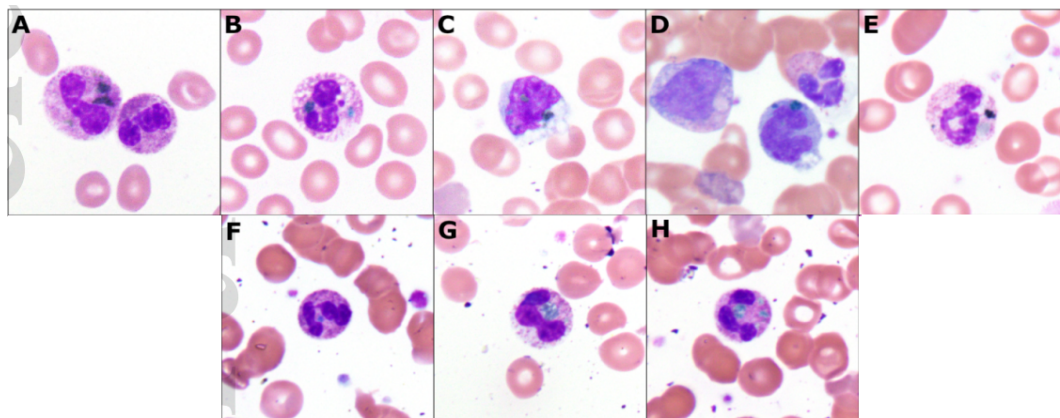
Cristais da morte é o nome dado a inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas encontradas em neutrófilos e/ou monócitos. Chamadas assim devido a maioria dos pacientes (65%) ir a óbito rapidamente depois da sua visualização (92% dentro de 72h). Estas inclusões são normalmente relacionadas a lesões teciduais severas, como vistas na na insuficiência hepática aguda, sepse, acidose láctica e, mais recentemente, associadas a COVID-19 (Figura 12 e 13). Alterações tóxicas nos neutrófilos e eritrócitos nucleados circulantes, metamielócitos e mielócitos foram observadas em pacientes que apresentavam os cristais. Reportar a presença dos cristais pode ajudar na identificação de pacientes com maior risco de mortalidade em um curto prazo no cenário da COVID-19 (CANTU *et al.*, 2020; DIENSTMANN *et al.*, 2020).

Figura 12: Inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas no citoplasma de um monócito (esquerda) e de neutrófilo (direita).



Fonte: DIENSTMANN *et al.*, 2020.

Figura 13: Inclusões citoplasmáticas azul-esverdeadas no sangue periférico (Wright-Giemsa) de pacientes com COVID-19, na sua detecção inicial.



Legenda: A-Neutrófilo com inclusões esverdeadas e alterações tóxicas, B- neutrófilo com inclusões azul-esverdeadas, C- monócito com inclusões esverdeadas, D- monócito com inclusões azul-esverdeadas e metamielócito e neutrófilos adjacentes, E- neutrófilo com inclusões esverdeadas escuras, F- neutrófilo com inclusões azul-esverdeadas e alterações tóxicas, G- neutrófilo com inclusões esverdeadas, H- neutrófilo com inclusões esverdeadas e alterações tóxicas.

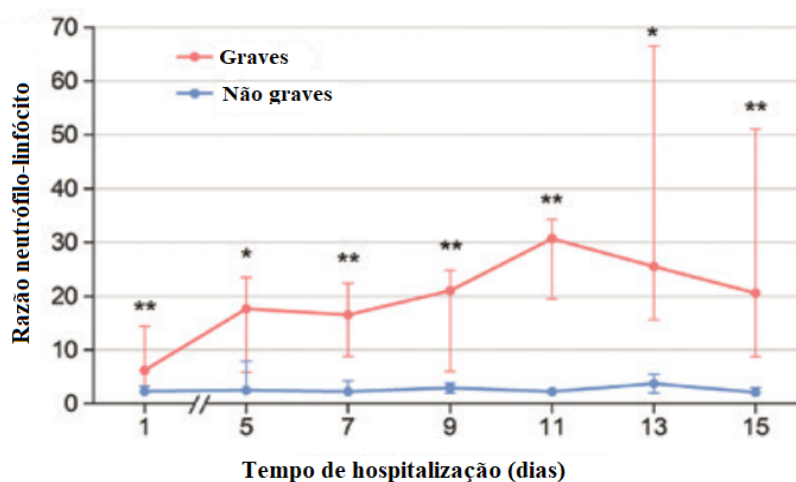
Fonte: CANTU *et al.*, 2020.

3.2.6 Razões Neutrófilos-linfócitos, Monócitos-linfócitos e Plaquetas-linfócitos

A mudança característica no grau de linfopenia na COVID-19 é influenciado pela gravidade da doença, pois como tem sido proposto, o estado de baixa na contagem de linfócitos em pacientes com COVID-19 grave é uma consequência da inflamação sistêmica e também de morte celular induzida por SARS-CoV-2. Quando combinado a linfopenia com contagens de neutrófilos mantidas ou elevadas, resulta em uma razão neutrófilos-linfócitos elevada (HAZELDINE; LORD, 2021). A razão é calculada através da divisão da contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos, variando os valores normais para adultos de 1,0 a 2,3 e pacientes sem COVID 2,7 (ZAHOREC; HULIN; ZAHOREC, 2020). Na clínica, uma razão neutrófilos-linfócitos (RNL) elevada indica mau prognóstico quando relacionada a avaliar progressão e prognóstico de pacientes com infecções e tumores (DING *et al.*, 2020). A elevação da RLN vem sendo reportada também em paciente com COVID-19 no momento de admissão hospitalar, assim sendo abordado como um indicador útil da gravidade da doença e como uma ferramenta potencial de utilidade diagnóstica e prognóstica (HAZELDINE; LORD, 2021).

Uma elevada RNL na internação do paciente era considerada um fator de risco independente para a doença grave e mortalidade de pacientes com COVID-19. Uma tendência ascendente foi observada no RNL de pacientes severos durante a hospitalização (Figura 14), apesar do decréscimo após o pico do décimo primeiro dia. Em contrapartida, a RNL de pacientes não graves manteve-se estável em um nível inferior (DING *et al.*, 2020).

Figura 14: Razão neutrófilo-linfócito em relação ao tempo de hospitalização, em pacientes severos e não severos da COVID-19.

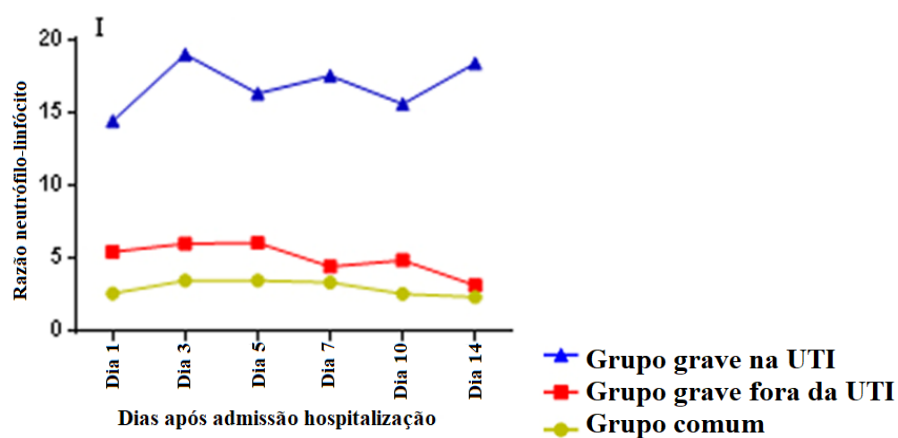


Fonte: DING *et al.*, 2020.

Sun e colaboradores (2020) compararam a RNL entre pacientes comuns, pacientes graves fora da UTI e pacientes graves na UTI (Figura 15). A razão neutrófilo-linfócito do grupo comum estava mais baixa do geral e manteve-se estável, a do grupo grave fora da UTI estava maior do que o do grupo comum no momento da internação e mostrou um declínio progressivo na medida que a condição clínica melhorava. Já a razão do grupo grave na UTI era consideravelmente maior do que nos outros dois grupos e permaneceu em um alto nível. Os pacientes estavam constantemente em um estado de inflamação excessiva e a tempestade inflamatória está intimamente relacionada com a severidade da doença, indicando que o RNL pode melhor refletir o progresso do curso da doença.

A RNL tem se demonstrado um biomarcador de diagnóstico e de severidade em pneumonias e bacteremias. Na COVID-19 a RNL mediana era de 3,29 e em pacientes saudáveis era 1,77 segundo Peng e colaboradores (2020). Com um resultado equivalente, Zahorec, Hulin e Zahorec (2020) encontraram uma RNL mediana de 5,8 em pacientes com infecção grave pelo novo coronavírus. Além disso, constataram que a idade acima de 50 anos e valores de RNL maiores que 3,12 estão associados com maior incidência de uma infecção grave pelo SARS-CoV-2. A $RNL \geq 2,22$ pode ser utilizada como um indicador preditivo para um rápido reconhecimento da doença. A $RNL \geq 4,06$ e a contagem de linfócitos $\leq 0,765$ são indicadores preditivos de quadros graves de COVID-19. Desta forma, para Hazeldine e Lord (2021) a RNL ajuda na distinção de pacientes com casos graves de COVID-19 para os não graves baseando-se nos valores da curva característica de operação do receptor.

Figura 15: Razão neutrófilo-linfócito em relação aos dias após internação hospitalar para três grupos, o grupo severo na UTI, o grupo severo sem UTI.

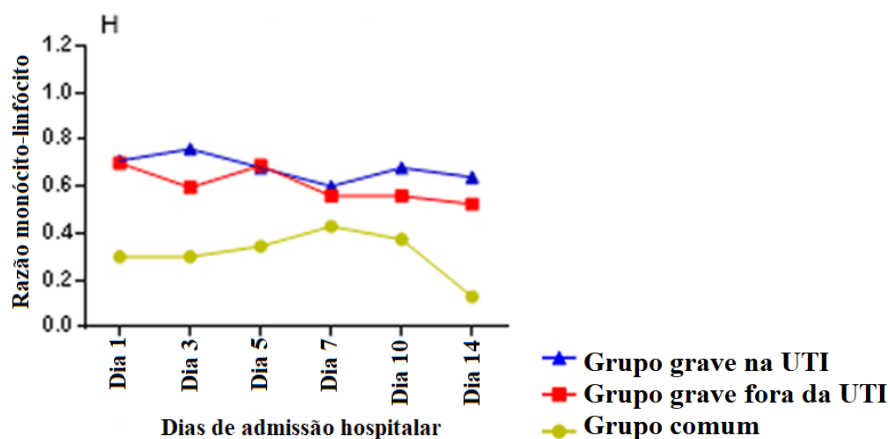


Fonte: SUN *et al.*, 2020.

Assim como a RNL é mencionada na clínica, a razão monócito-linfócito (RML) e a razão plaqueta-linfócito (RPL) têm sido reconhecidas como marcadores biológicos e auxiliado no diagnóstico de infecções por Influenza em pacientes com infecções do trato respiratório (PENG *et al.*, 2020). A RML, razão monócito-linfócito, também é um biomarcador de inflamação sistêmica e tem sido altamente relacionada com diversos tipos de câncer (TANAKA *et al.*, 2021). Contudo, alterações na razão têm sido analisadas e reportadas em estudos relacionados a pacientes com COVID-19. Analisando a RML entre grupo de pacientes comuns, graves fora da UTI e graves em UTI (Figura 16), foi observado que a RML do grupo comum era significativamente menor em relação aos outros dois grupos no momento da hospitalização, e apresentou um padrão de declínio no tratamento inicial. A RML no grupo grave fora da UTI e no grupo grave na UTI apresentou valores mais altos no momento da hospitalização, segundo Sun e colaboradores (2020).

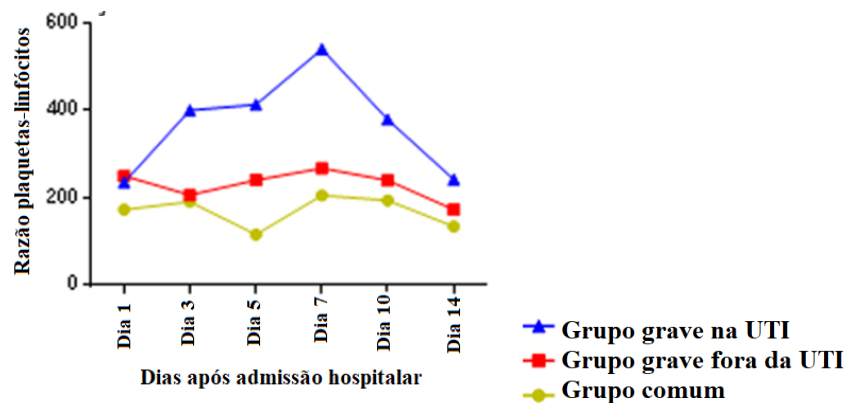
A PRL, razão plaquetas-linfócitos, semelhante a outras duas razões, também tem sido relacionada com a avaliação da inflamação sistêmica, mais precisamente em relação à gravidade. Esta razão revela mudanças na contagem de plaquetas e de linfócitos, em virtude de estados inflamatórios agudos e pró-trombóticos. O valor da PRL é interpretado em conjunto com outros índices hematológicos complementares, sendo correlacionado positivamente com outros marcadores de inflamação sistêmica (GASPARYAN *et al.*, 2019). Na COVID-19 a PRL tem sido observada com um valor bem maior em pacientes graves na UTI, com o pico no sétimo dia (Figura 17), quando comparada com grupos de pacientes graves fora da UTI e pacientes comuns (SUN *et al.*, 2020).

Figura 16: Razão monócitos-linfócitos analisada em pacientes graves na UTI, pacientes graves fora da UTI e pacientes comuns, em função dos dias após a admissão hospitalar.



Fonte: SUN *et al.*, 2020.

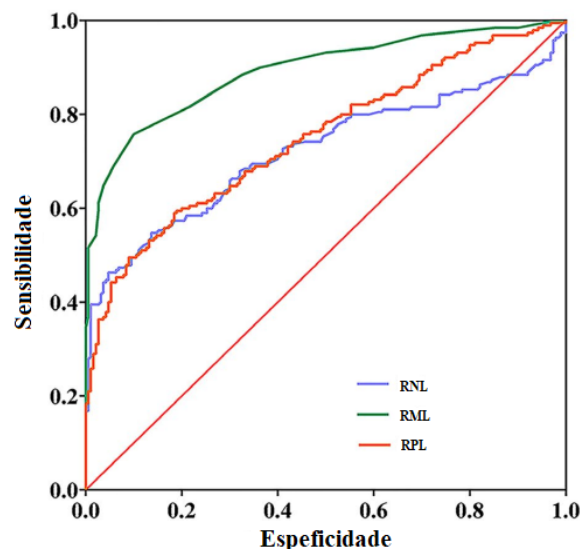
Figura 17: Razão plaquetas-linfócitos analisada em pacientes graves na UTI, pacientes graves fora da UTI e pacientes comuns, em função dos dias após a admissão hospitalar.



Fonte: SUN *et al.*, 2020.

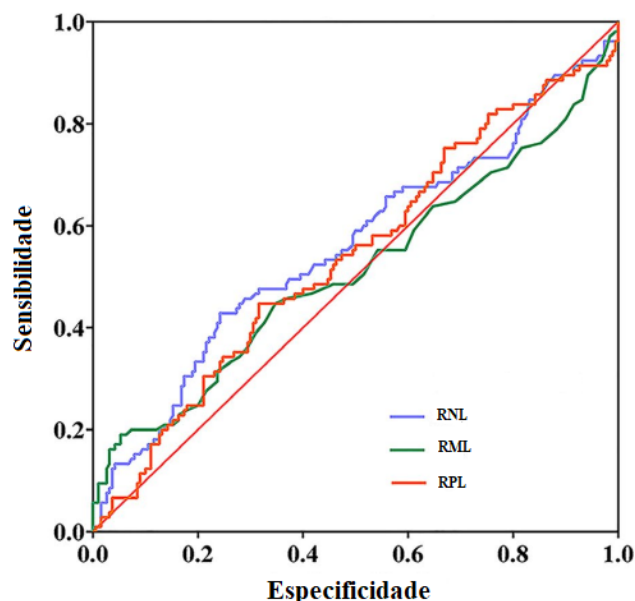
Peng e colaboradores (2020) encontraram dados discordantes em seu estudo, analisando o valor diagnóstico das razões RNL, RML e RPL (Figura 18 e 19). A razão do monólito linfócito apresentou maior sensibilidade para diferenciação de pacientes com COVID-19 de pacientes saudáveis, apresentando um valor diagnóstico mais alto do que linfócitos, neutrófilos, monócitos, plaquetas e as demais razões, com especificidade de 90% e sensibilidade de 75,79% (Figura 18). Na diferenciação de pacientes com COVID-19 de pacientes com influenza as três razões apresentaram sensibilidades semelhantes (Figura 19).

Figura 18: Valor diagnóstico de RNL, RML e RPL na diferenciação de pacientes com COVID-19 de indivíduos saudáveis.



Fonte: PENG *et al.*, 2020.

Figura 19: Valor diagnóstico de RNL, RML e RPL na diferenciação de pacientes com COVID-19 de pacientes com influenza.



Fonte: PENG *et al.*, 2020.

3.3 Alterações na série plaquetária

3.3.1 Trombocitopenia e plaquetas gigantes

Anormalidades na contagem de plaquetas, estruturas envolvidas em diversos processos fisiológicos e patológicos, incluindo a importante modulação da resposta inflamatória, são frequentes em doenças virais. A redução na contagem de plaquetas no sangue periférico é uma condição clínica recorrente associada a infecções pelo SARS-CoV-2. Alguns pacientes com esta desordem podem apresentar manifestações cutâneas como petéquias e pequenos hematomas. A redução das plaquetas circulantes pode contribuir para o aparecimento de distúrbios hemorrágicos, principalmente como consequência da evolução da coagulação intravascular disseminada (CIVD). A trombocitopenia em pacientes da UTI é frequentemente multifatorial, do mesmo modo, na COVID-19, a combinação de vários fatores pode ser responsável pela baixa de plaquetas. Diversos estudos narraram sobre esta alteração na série plaquetária e as evidências apresentadas até então, confirmam a baixa contagem de plaquetas como um importante indicador prognóstico de severidade e de mortalidade dos pacientes com COVID-19 (SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020, SAHU; CERNY, 2020, SATHLER, 2020).

Na literatura como possíveis causas para trombocitopenia dos pacientes infectados com o novo coronavírus foram mais citadas as seguintes: o SARS-CoV-2 pode reduzir a produção de plaquetas, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode aumentar o consumo de plaquetas e igualmente aumentar a destruição de plaquetas. O vírus causador da COVID-19 está associado a lesão pulmonar induzida por ACE2. Ao atacar o pulmão, o microorganismo se replica de maneira intracelular, levando a apoptose das células epiteliais e endoteliais e ao vazamento vascular, desencadeando a liberação de altas concentrações de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. Após a tempestade de citocinas, o novo coronavírus invade diretamente as células hematopoiéticas ou as células hematopoiéticas da medula óssea do paciente com pneumonia, levando a destruição das células afetadas, desse modo, a produção primária de plaquetas é reduzida e concomitantemente, muitas células sanguíneas são engolidas, ocasionando a diminuição da contagem de plaquetas no sangue periférico. A infecção viral e a inflamação resultam em danos aos pulmões, em função disso, os pulmões de pacientes com SARS exibem dano alveolar difuso com congestão pulmonar, edema, formação de membrana hialina e fibrose(XU; ZHOU; XU, 2020, ZHANG, Y. *et al.*, 2020).

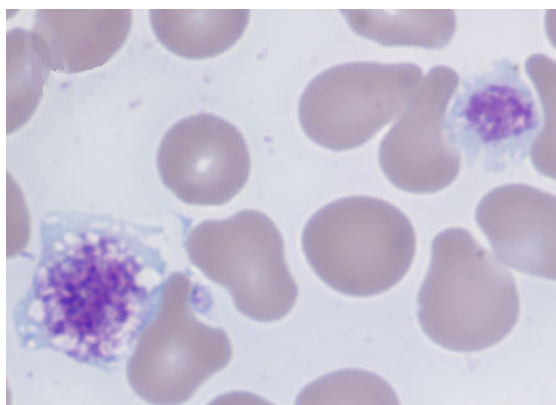
O dano alveolar extenso reduz a disponibilidade de redes capilares eficazes no pulmão e afeta a fragmentação do megacariócito e a produção de plaquetas para a microcirculação pulmonar, levando assim à trombocitopenia. A lesão do tecido e das células endoteliais pulmonares pode resultar na ativação, agregação e encapsulação de plaquetas no pulmão e aumenta o consumo de plaquetas ou trombogênese o que pode levar à depleção de plaquetas e megacariócitos, uma vez que um grande número de megacariócitos maduros presentes no pulmão liberam plaquetas durante a circulação pulmonar e as redes de capilares pulmonares danificados causam o bloqueio do processo de ruptura dos megacariócitos e liberação de plaquetas, o que afeta a liberação de plaquetas para a circulação pulmonar e, indiretamente, leva à redução da síntese plaquetária na circulação sistêmica. Os tecidos pulmonares danificados e as células endoteliais pulmonares podem, do mesmo modo, ativar as plaquetas nos pulmões, resultando na agregação e formação de microtrombos, o que aumenta o consumo de plaquetas. Além disso, os anticorpos autoimunes e imunocomplexos desencadeados pela COVID-19 levam à morte celular específica(QU *et al.*, 2020, XU; ZHOU; XU, 2020).

O sistema reticuloendotelial reconhece as plaquetas que ao possuírem antígenos semelhantes, podem ser revestidas por anticorpos antiplaquetários e imunocomplexos e as destrói como tecidos-alvo, resultando em destruição excessiva das plaquetas. Do mesmo modo, as células hematopoiéticas são atacadas pelos anticorpos ou imunocomplexos. Através

do mimetismo molecular, os anticorpos produzidos durante a infecção viral podem se ligar especificamente a antígenos nas plaquetas, resultando em aumento da sua destruição, levando à trombocitopenia (ZHANG, Y. *et al.*, 2020).

Através da análise do sangue periférico de pacientes com COVID-19, Zini e colaboradores observaram trombocitopenia em 35% dos pacientes e com menos frequência trombocitose. Foi observado também alterações peculiares e frequentes na morfologia da série plaquetária, plaquetas em sua maior parte hipocrômicas, bem grandes e com áreas periféricas de diferentes tamanhos não raramente em protuberâncias em formação de pseudópodes (Figura 20). Essas alterações ocorreram em pacientes com trombocitose e também em paciente com trombocitopenia. Em um estudo similar, de Ahnach e colaboradores (2020), foi encontrado que a morfologia plaquetária também apresentou frequentes anomalias, essencialmente sendo variação de tamanho e plaquetas gigantes (figura 20 e 21).

Figura 20: Plaquetas Gigantes vacuolizadas encontradas em sangue periférico de pacientes com COVID-19.

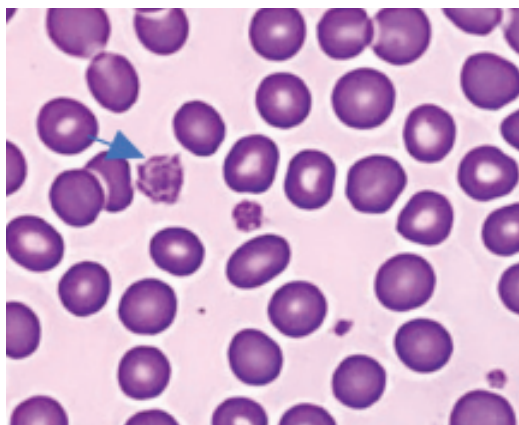


Fonte: ZINI *et al.*, 2020.

Lippi, Plebani e Henry (2020) encontraram que a contagem de plaquetas abaixo do limite inferior de referência estava cinco vezes mais associada com o acentuado risco de desenvolver um quadro grave de COVID-19. No estudo feito por Slomka, Kowalewski e Zekanowska (2020) envolvendo um grande quantitativo de pacientes, foi relatado uma redução na contagem de plaquetas em mais da metade dos pacientes da UTI, 57,5%, com uma contagem média de 137,500 plaquetas/ μ L (variando entre 99,000–179,500 plaquetas/ μ L). Qu e colaboradores consideraram que as mudanças na contagem de plaquetas durante o curso do tratamento da COVID-19 podem estar correlacionadas com a progressão e

o prognóstico da doença. Nos resultados do estudo foi constatado que a idade e a contagem de plaquetas dos pacientes estavam positivamente correlacionadas com a duração da estadia dos pacientes no hospital e foi encontrado que em pacientes graves em tratamento. A trombocitopenia especialmente com padrão decrescente tem sido consistentemente descrita em diversos estudos como um ruim prognóstico de sobrevivência à doença causada pelo novo coronavírus (SAHU; CERNY, 2020).

Figura 21: Plaqueta gigante (seta azul) e plaquetas de tamanhos diferentes encontradas em distendido de paciente com COVID-19.



Fonte: AHNACH *et al.*, 2020.

3.4 Outras alterações hematológicas

3.4.1 Aumento da Velocidade de Hemossedimentação

A velocidade de hemossedimentação (VHS) é conhecida por ser influenciada pelo nível de proteínas de fase aguda, por isso, o VHS tem sido utilizado laboratorialmente para avaliação da resposta de fase aguda à inflamação. O exame pode ser afetado por inúmeras condições fisiológicas e patofisiológicas que envolvem dentre elas as mudanças na concentração de fibrinogênio no plasma. Tem sido demonstrado que a resposta inflamatória do hospedeiro com COVID-19 pode ser extensiva, podendo ocasionar uma tempestade de citocinas e causar complicações e disfunção em múltiplos órgãos, o que pode ser refletido na velocidade de hemossedimentação (LAPIĆ *et al.*, 2020, LAPIĆ; ROGIĆ; PLEBANI, 2020).

Muitos estudos narram uma alteração no VHS, no estudo de Lopic, Rogic e Plebani (2020), o resultado obtido sugere que as elevações proeminentes da velocidade de hemossedimentação estão correlacionadas com casos graves de COVID-19, refletindo uma

resposta inflamatória mais profunda e maior expressão de proteínas de fase aguda. Similarmente, Mousavi e colaboradores encontraram que o VHS maior do que o normal foi encontrado em 75,1% dos pacientes no momento da internação. A nível médio do marcador era significativamente maior em pacientes que vieram a óbito, porém não houve correlação significativa com a probabilidade de ir para a UTI ou duração da hospitalização.

3.4.2 TAP e TTPA prolongados

Alterações na coagulação foram reportadas entre pacientes com COVID-19. Dentre os exames relacionados com a coagulação, os relevantes associados com a severidade da doença foram o tempo de protrombina (TAP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O TAP e o TTPA são fatores exógenos e endógenos, respectivamente, da coagulação e podem ser usados para o diagnóstico precoce de CIVD. Estudos têm narrado a detecção de um prolongado tempo de protrombina e um reduzido tempo de tromboplastina parcial ativada, sendo encurtamento relativo do TTPA possivelmente devido ao aumento significativo dos níveis do fator VIII. O fator de von Willebrand (vWF) também sofreu elevação em pacientes com a infecção pelo novo coronavírus (AGBUDUWE; BASU, 2020; LONG *et al.*, 2020; SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020).

Em um estudo feito por Long e colaboradores (2020), o TAP e o TTPA prolongado em 23 pacientes que vieram a óbito, e a prolongação foi mais significativa nos segundo e terceiros testes, indicando que os pacientes estavam em transição de um estado hipercoagulativo para um estado fibrinolítico, devido ao consumo excessivo de fatores da coagulação (LONG *et al.*, 2020).

Mousavi e colaboradores (2020) foram testaram o TAP e TTPA dos pacientes no momento da internação. O TAP estava prolongado em 57,4% dos pacientes e 20,3% dos pacientes tiveram alteração no TTPA. Mesmo que a mediana dos dois parâmetros não fosse expressivamente diferente quando comparada entre sobreviventes (15,7s) e não sobreviventes (17,9s), ter um TAP maior que 14 segundos se correlaciona significativamente com a mortalidade (MOUSAVI *et al.*, 2020).

O TAP e o TTPA foram significativamente maiores em casos falecidos, do que em casos de sobrevivência, sugerindo que o processo de coagulação dinâmica em pacientes com COVID-19 é provavelmente hipercoagulante estado seguido pela ativação da fibrinólise. Neste estudo, TAP e TTPA se prolongaram em 23 pacientes falecidos, e o prolongamento foi mais significativo no segundo e terceiro testes, indicando que os pacientes estavam na

transição do estado de alta coagulação para o estado fibrinolítico devido ao consumo excessivo de fatores de coagulação (LONG *et al.*, 2020).

3.4.3 Aumento do D-dímero

As alterações nos níveis de D-dímero são a anomalia da hemostasia mais observada em pacientes com COVID-19. O D-dímero é o produto da degradação da fibrina e um marcador específico e sensível da coagulação e da ativação da fibrinólise, sendo crucial para o diagnóstico de CIVD pois um nível elevado deste produto indica que há um estado de hipercoagulação e fibrinólise secundária no corpo. Pacientes com infecções virais, como a COVID-19, apresentam um risco elevado de desenvolver esta complicação e devem ser cuidadosamente monitorados para o possível desenvolvimento de complicações trombóticas e hemorrágicas. Durante a fisiopatologia das complicações trombóticas associadas a infecção pelo SARS-CoV-2, a disfunção endotelial tem uma função crucial (LONG *et al.*, 2020, SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020).

Em um estudo, os níveis de D-dímero, por ser um marcador relacionado à fibrina, apareceram elevados em todas as mortes de pacientes com estádios tardios da pneumonia por coronavírus, sugerindo uma ativação da via comum da coagulação é uma condição de hiperfibrinólise secundária nesses pacientes (TANG *et al.*, 2020). Similarmente, com base nos seus resultados de níveis elevados de D-dímero em casos de pacientes falecidos, em conjunto com os demais exames de coagulação, Long e colaboradores constataram que o processo de coagulação dinâmica em pacientes com COVID-19 é provavelmente hipocoagulante estado seguido pela ativação da fibrinólise.

Em seu estudo, Ayanian e colaboradores apresentaram a dosagem de biomarcadores em pacientes com COVID-19 para diferentes resoluções da doença. O D-dímero apresentou um aumento expressivo em pacientes que não foram internados e em pacientes que sobreviveram à doença, com medianas de 1,6 µg/ml e pacientes que não foram intubados com mediana de 1,7µg/ml. Nos pacientes graves o valor cresceu exponencialmente, com medianas de 5,9 µg/ml para pacientes que foram para UTI, de 7,8 µg/ml para pacientes que foram intubados e de 5,8 µg/ml para pacientes que vieram a óbito.

O valor preditivo clínico de um elevado D-dímero corrobora com os achados observados em outros estudos, nos quais um elevado D-dímero estava associado com um aumento no risco da necessidade de um suporte ventilatório (AYANIAN *et al.*, 2020). Um aumento de quatro vezes os níveis do parâmetro, que apresenta valores de referência abaixo

de $<0,50 \mu\text{g/ml}$, poderia prever a mortalidade hospitalar de pacientes com COVID-19 (GROBLER *et al.*, 2020).

Tang e colaboradores detectaram uma variação dos níveis de D-dímero de 0,22-21,00 $\mu\text{g/ml}$, sendo dosado do primeiro ao décimo quarto dia de internação dos pacientes com COVID-19. A mediana dos níveis total foi de 0,66 $\mu\text{g/ml}$, a de sobreviventes 0,61 $\mu\text{g/ml}$ e de não sobreviventes 2,12 $\mu\text{g/ml}$. Valores similares foram encontrados no estudo feito por Huang e colaboradores, a mediana do nível de D-dímero de pacientes que não foram para a UTI de 0,5mg/L e a de foram para a UTI 2,4 mg/L. O nível de D-dímero e o TAP era maior em pacientes de UTI, sendo o TAP com média de 12.2 segundos e o nível médio de D-dímero 2,4 mg/L.

3.4.4 Alterações no fibrinogênio

O fibrinogênio é conhecido por ser uma das proteínas de fase aguda. Ele é sintetizado em grande quantidade no fígado em resposta à estimulação derivada da IL-1 e da IL-6, também estando envolvido na formação de fibrina (HAYIROĞLU; ÇINAR; TEKKEŞİN, 2020). Na COVID-19, o fibrinogênio encontra-se elevado na maioria dos pacientes, com um nível médio de 4.550 mg/L (HADID; KAFRI; AL-KATIB, 2021). Em diversos estudos foi relatado um aumento do fibrinogênio em pacientes com quadro grave em relação a pacientes normais (YUAN *et al.*, 2020). Eljilany e Elzouki (2020) verificaram um aumento dos níveis de fibrinogênio nos pacientes graves, 19,1% dos pacientes graves apresentaram níveis $> 7.000 \text{ mg/L}$ enquanto apenas 5,7% dos pacientes leves apresentaram estes níveis. O fibrinogênio, quando aumentado, é um indicativo de uma variedade de doenças trombóticas (LONG *et al.*, 2020). Porém, alguns pesquisadores também narram que nos estágios finais da COVID-19 a trombólise diminui os níveis de fibrinogênio (ELJILANY ; ELZOUKI, 2020).

Cerca de 29% dos casos fatais da infecção pelo SARS-CoV-2 apresentam níveis de fibrinogênio abaixo de 1.000 mg/L na fase tardia da doença, sendo o decréscimo progressivo fortemente associado à mortalidade. Sendo assim, a diminuição do fibrinogênio associado com o prolongamento do TAP, alteração de parâmetros plaquetários e aumento do D-dímero é de fundamental no monitoramento da piora da coagulação em pacientes com COVID-19. Pois, um agravamento da coagulação em pacientes graves, induz uma falha no suprimento sanguíneo em diversos órgãos, levando à coagulação intravascular disseminada (CIVD) (SALAMANNA *et al.*, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao iniciar o projeto de pesquisa bibliográfica constatou-se que a doença causada pelo novo coronavírus provoca alterações no sistema hematopoiético, por este motivo é de extrema relevância descrever de forma ampla quais alterações hematológicas foram encontradas em estudos sobre o tema. No decorrer deste trabalho observou-se que houve um agravamento dessas alterações em pacientes graves, em pacientes de UTI e em pacientes que vieram a óbito. Na medida que falamos das anormalidades hematológicas causadas pela infecção pelo SARS-CoV-2, é possível notar que muitas apresentam um padrão de mudança, por isso podem ser utilizadas como biomarcadores de prognóstico, de progressão e de severidade.

Sendo assim, o estudo partiu da hipótese de que, como grande parte das patologias, a COVID-19 iria a um padrão de alterações no exame hematológico, e visou responder a seguinte pergunta: "Quais as principais alterações hematológicas observadas em pacientes com COVID-19?". Optou-se por relatar os parâmetros do hemograma e exames hematológicos muito utilizados na clínica e frequentemente narrados em estudos sobre o novo coronavírus. Foram encontradas alterações no hemograma, incluindo série vermelha, branca e plaquetária. Além de outros exames básicos da área hematológica como o VHS e exames da coagulação como D-dímero, Fibrinogênio, TAP e TTPA. Estas alterações foram relacionadas com o diagnóstico, severidade e mortalidade dos pacientes infectados. Assim, o trabalho trouxe informações de grande importância clínica para os profissionais da saúde, podendo ser de enorme auxílio na identificação e estratificação de pacientes com COVID-19.

O presente estudo apresenta algumas limitações, pois foram utilizados artigos de diferentes locais do mundo, cada qual apresentando particularidades e conseqüentemente um perfil fisiológico considerado normal para sua população. Mesmo analisando estudos sobre o mesmo tema, pode haver divergência nos dados coletados devido ao perfil do paciente de cada local, podendo a alteração ser agravada ou não em determinado local. Além disso, por se tratar de uma doença recente, as alterações causadas por ela ainda estão sob pesquisa, podendo ser identificadas, após a escrita deste trabalho, novas alterações e elucidados os mecanismos por trás de cada alteração. Para estudos futuros, seria interessante um aprofundamento nas alterações hematológicas apresentadas neste trabalho, além de pesquisar a possível existência de novas alterações relatadas, bem como se houve elucidação dos mecanismos para as alterações propostas.

REFERÊNCIAS

AGBUDUWE, C.; BASU, S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. **European journal of haematology**, London, Reino Unido, v. 105, n. 5, p. 540-546, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>.

AHNACH, M. *et al.* Peripheral blood smear findings in COVID-19. **Turkish Journal of Hematology**, Casablanca, Marrocos, v. 37, n. 4, p. 301, maio, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262>.

AYANIAN, S. *et al.* The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. **Biomarkers in medicine**, Washington, Estados Unidos, v. 14, n. 12, p. 1091-1097, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0309>.

BELL, R. *et al.* The hematology laboratory's response to the COVID-19 pandemic: A scoping review. **International Journal of Laboratory Hematology**, Saint Louis, v. 43, n. 2, p. 148-159, nov, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13381>.

BERBER, I. *et al.* Peripheral blood smear findings of COVID-19 patients provide information about the severity of the disease and the duration of hospital stay. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Pádia, Itália, v. 13, n. 1, 2021. Doi:<https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>.

CANTU, M. D. *et al.* Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. **British Journal of Haematology**, Nova Iorque, Estados Unidos, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16882>.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet**, Wuhan, China, v. 395, n. 10223, p. 507-513, jan, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

DIENSTMANN, G. *et al.* Critical blue-green inclusions in neutrophil and monocyte cytoplasm in a healthy patient affected by COVID-19. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, Joinville, Brasil, v. 42, p. 318-319, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.008>.

DING, X. *et al.* Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, Beijing, China, v. 58, n. 8, p. 1365-1371, maio, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0411>.

DU, Y. *et al.* Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, Beijing, China, v. 201, n. 11, p. 1372-1379, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.

DUARTE, F. B. *et al.* Hemostasis profile in COVID-19 infection. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Fortaleza, Brasil, v. 66, p. 571-572, maio, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.5.571>.

EL JAMAL, S. M. *et al.* Atypical lymphocyte morphology in SARS-CoV-2 infection. **Pathology, research and practice**, Nova Iorque, Estados Unidos, v. 216, n. 9, p. 153063, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153063>.

ELJILANY, I.; ELZOUKI, Abdel-Naser. D-Dimer, fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 patients with suspected venous thromboembolism: a narrative review. **Vascular health and risk management**,Dota, Catar, v. 16, p. 455, nov, 2020. Doi: <https://dx.doi.org/10.2147%2FVHRM.S280962>.

FRATER, J. L. *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **International journal of laboratory hematology**, Saint Louis, Estados Unidos, v. 42, p. 11-18, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>.

FU, Y. Q. *et al.* Effect of blood analysis and immune function on the prognosis of patients with COVID-19. **Plos one**, Columbia, Estados Unidos, v. 15, n. 10, p. e0240751, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240751>.

GAVRIILAKI, E. *et al.* Thrombocytopenia in COVID-19: pathophysiology matters. **Annals of Hematology**, Tessalônica, Grécia, v. 100, n. 8, p. 2139-2140, jul, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04183-3>.

GASPARYAN, A. Y *et al.* The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. **Annals of laboratory medicine**, Shenzhen, China, v. 39, n. 4, p. 345-357, jul, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>.

GÉRARD, D. *et al.* Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19?. **British Journal of Haematology**, Vandoeuvre les Nancy, França, v. 192, n. 2, p. 230-230, jan, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17127>.

GROBLER, Corlia *et al.* Covid-19: The rollercoaster of fibrin (ogen), d-dimer, von willebrand factor, p-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. **International journal of molecular sciences**, Basel, Suíça, v. 21, n. 14, p. 5168, jul, 2020. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms21145168>.

HADID, Tarik; KAFRI, Ziyad; AL-KATIB, Ayad. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. **Blood Reviews**, Detroit, Estados Unidos, v. 47, p. 100761, out, 2021. Doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.blre.2020.100761>.

HASHEMIEH, M. Hematologic parameters of COVID-19: A review on alteration of hematologic laboratory findings. **International Journal of Pediatrics**, Tehran, Iran, v. 8, n. 9, p. 11921-11929, set, 2020. Doi: <https://dx.doi.org/10.22038/ijp.2020.50620.4024>.

HAYIROĞLU, Mert İlker; ÇINAR, Tufan; TEKKEŞİN, Ahmet İlker. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Istambul, Turquia, v. 66, p. 842-848, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.842>.

HAZELDINE, J.; LORD, J. M. Neutrophils and COVID-19: Active Participants and Rational Therapeutic Targets. **Frontiers in immunology**, Wuhan, China, v. 12, p. 2097, jun, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680134>.

HENRY, B. M. *et al.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, Cincinnati, EUA, v. 58, n. 7, p. 1021-1028, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.

HOU, H. *et al.* Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 201, n. 1, p. 76-84, maio, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13450>.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, Wuhan, China, v. 395, n. 10223, p. 497-506, jan, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

KREIDIEH, F.; TEMRAZ, S. SARS-CoV-2 Infected Patient: from a Hematologist's Perspective. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Beirute, Libano, v. 12, n. 1, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.078>.

KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. **Journal of translational medicine**, Doha, Qatar, v. 18, n. 1, p. 1-9, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>.

LAI, C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taiwan, China, v. 53, n. 3, p. 404-412, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.012>.

LAPIĆ, I. *et al.* Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation: meta-analysis of diagnostic accuracy studies. **American journal of clinical pathology**, v. 153, n. 1, p. 14-29, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz142>.

LAPIĆ, I.; ROGIĆ, D.; PLEBANI, M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, Pádua, Itália, v. 58, n. 7, p. 1146-1148, mai, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0620>.

LINDSLEY, A. W.; SCHWARTZ, J. T.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Cincinnati, Estados Unidos, v. 146, n. 1, p. 1-7, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>.

LIPPI, G.; MATTIUZZI, C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. **Hematology, transfusion and cell therapy**, Verona, Itália, v. 42, p. 116-117, abri, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001>.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

(CCLM), Verona, Itália, v. 58, n. 7, p. 1063-1069, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. **Clinica chimica acta**, Cincinnati, USA, v. 506, p. 145-148, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.

LIU, Y. *et al.* Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and thrombolysis**, Beijing, China, v. 50, n. 4, p. 825-832, ago, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02174-9>.

LONG, H. *et al.* D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. **BioMed research international**, Wuhan, China, v. 2020, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>.

MERINO, A. *et al.* Atypical lymphoid cells circulating in blood in COVID-19 infection: morphology, immunophenotype and prognosis value. **Journal of clinical pathology**, Barcelona, Espanha, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207087>.

MINA, A.; VAN BESIEN, K.; PLATANIAS, L. C. Hematological manifestations of COVID-19. **Leukemia & Lymphoma**, v. 61, n. 12, p. 2790-2798, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1788017>.

MOHAMADIAN, M. *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, Zanzan, Iran, v. 23, n. 2, p. e3303, jan, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>.

MOUSAVI, S. A. *et al.* Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. **Hematology**, Chicago, Estados Unidos, v. 25, n. 1, p. 383-388, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1833435>.

OMS(Organização Mundial da Saúde) *et al.* COVID-19 weekly epidemiological update. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---10-august-2021>. Acesso em: 16 ago. 2021.

OUTH, R. *et al.* Eosinopenia < 100/μL as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Perpignan, França, v. 54, n. 1, p. 61-68, jan, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.005>.

PENG, J. *et al.* Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, cross-sectional study. **Journal of clinical laboratory analysis**, Chongqing, China, v. 34, n. 10, p. e23475, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.23475>.

PERLINI, S. *et al.* Eosinopenia could be a relevant prognostic biomarker in patients with coronavirus disease 2019. In: **Allergy and Asthma Proceedings**, Génova, Itália. OceanSide Publications, Inc, 2020. p. e80-e82, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200079>.

PONTI, G. *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, Antália, Turquia, v. 57, n. 6, p. 389-399, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>.

QU, R. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, Wuhan, China, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.

SAHU, K. K.; CERNY, J. A review on how to do hematology consults during COVID-19 pandemic. **Blood reviews**, Worcester, Estados Unidos, p. 100777, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100777>.

SALAMANNA, F. *et al.* Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). **Platelets**, Bolonha, Itália, v. 31, n. 5, p. 627-632, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1762852>.

SALLUM, A. M. C.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dolor agudo y crónico: revisión narrativa de la literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 25, n. SPE1, p. 150-154, 2012. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307026828023>. Acesso em: 17 de ago. 2021.

SATHLER, P. C. Hemostatic abnormalities in COVID-19: A guided review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 92, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020200834>.

SINGH, A. *et al.* Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. **BMJ Case Reports CP**, Ludiana, Índia, v. 13, n. 5, p. e236117, mai, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236117>.

SŁOMKA, A.; KOWALEWSKI, M.; ŻEKANOWSKA, E. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A short review on hematological manifestations. **Pathogens**, Bydgoszcz, Polônia, v. 9, n. 6, p. 493, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9060493>.

SUN, S. *et al.* Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clinica chimica acta**, Wenzhou, China, v. 507, p. 174-180, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>.

TAN, L. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal transduction and targeted therapy**, Wuhan, China, v. 5, n. 1, p. 1-3, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.

TANAKA, H. *et al.* Monocyte-to-Lymphocyte Ratio is a Significant Prognostic Factor for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Treated By Stereotactic Body Radiation Therapy: A Multi Institutional Study. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, Gifu, Japão. 111, n. 3, p. e454, out, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1276>.

TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, Wuhan, China v. 18, n. 4, p. 844-847, fev, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Jama**, Amsterdã, Holanda, v. 324, n. 8, p. 782-793, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

XIE, G. *et al.* The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. **Allergy**, Xangai, China, v. 76, n. 2, p. 471-482, jun, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/all.14465>.

XU, P.; ZHOU, Q.; XU, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. **Annals of hematology**, Changchun, China, v. 99, n. 6, p. 1205-1208, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>.

YUAN, X. *et al.* Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. **International journal of hematology**, Fujian, China, v. 112, n. 4, p. 553-559, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology**, Boston, Estados Unidos, v. 215, p. 108427, abri, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.

ZAHOREC, R.; HULIN, I.; ZAHOREC, P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. **Bratislavske Lekarske Listy**, Bratislava, Eslováquia, v. 121, n. 7, p. 466-470, jun, 2020. Doi: https://doi.org/10.4149/BLL_2020_077.

ZHANG, D. *et al.* COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. **Journal of leukocyte biology**, Xangai, China, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0720-470R>.

ZHANG, J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, Wuhan, China, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, fev, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/all.14238>.

ZHANG, Y. *et al.* Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. **Thrombosis research**, China, v. 193, p. 110-115, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.008>.

ZINI, G. *et al.* Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. **American journal of hematology**, Roma, Itália, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25824>.