

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PONTA GROSSA, PARANÁ

HEMATOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH COVID-19 IN AN INTENSIVE CARE UNIT

Franciele Aline Iagla¹, Juliane Coimbra Bczuska¹, Vânia Regina Martins²

1 Acadêmicas do Curso de Farmácia

2 Professora Mestre do Curso de Farmácia

Resumo

Introdução: O SARS-CoV-2 apresenta uma intrigante estratégia de proliferação caracterizada por desenvolver infecções multissistêmicas. O monitoramento da doença é imprescindível e os exames laboratoriais geram marcadores para direcionar o tratamento. **Objetivo:** Identificar as alterações hematológicas causadas pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes internados em unidades de terapia intensiva em um hospital em Ponta Grossa-Paraná. **Materiais e Métodos:** Esta pesquisa foi realizada a partir de dados coletados de pacientes internados na UTI COVID-19 em um hospital no Paraná durante março de 2021. As informações foram extraídas de prontuários, compreendendo as variáveis de hemogramas e analisadas via software EpiInfo 7.1.5.2. **Resultados:** A idade média dos pacientes internados na UTI COVID-19 foi de 55,22 anos predominantemente por pacientes do gênero masculino. As faixas etárias com maior frequência de internamentos foram entre 30 a 39 anos e 70 anos ou mais. Os parâmetros hematológicos eritrocitários apresentaram alterações quanto a dosagem de hemoglobina em ambos os sexos, e alterações no hematócrito das pacientes femininas. Já nos índices hematimétricos não foram observadas variações importantes. Quanto aos parâmetros hematológicos leucocitários foi verificado leucocitose majoritária em mulheres, linfopenia e neutrofilia sem distinção entre os sexos. Observou-se ligação entre a ocorrência de anemia e a evolução a óbito. Cerca de metade dos pacientes internados em UTI, em ambos os sexos, apresentaram elevações no Dímero-D, relacionando-se à evolução a óbito. **Conclusão:** Várias alterações hematológicas foram observadas, que sugerem o uso do hemograma como promissora ferramenta de monitoramento, contudo, há demanda por novas investigações para o aprimoramento de possíveis tratamentos.

Palavras-Chave: Coronavírus; hemograma; hospitalizados.

Abstract

Introduction: SARS-CoV-2 has an intriguing proliferation strategy and is characterized by the development of multisystemic infections. Monitoring the disease is essential and laboratory tests generate markers to guide treatment. **Objective:** To establish the hematological changes caused by the SARS-CoV-2 virus in patients hospitalized to intensive care units at a hospital in Ponta Grossa-Paraná. **Materials and Methods:** his research was carried out from data collected from patients admitted to the COVID-19 ICU in a hospital in Paraná during March 2021. The information was extracted through medical records, comprising the blood count variables and analyzed by the EpiInfo 7.1.5.2 software. **Results:** The mean age of patients admitted to the COVID-19 ICU was 55.22 years and predominantly male. The age groups with the highest frequency of hospitalizations were between 30 to 39 years and 70 years or older. The erythrocyte hematological parameters showed alterations regarding the hemoglobin dosage in both sexes, and alterations in the hematocrit of the female patients. As for the hematimetric indices, no important variations were observed. As for the leukocyte hematological parameters, major leukocytosis was observed in women, lymphopenia and neutrophilia without distinction between genders. There was a link between the occurrence of anemia and the evolution to death. About half of the patients admitted to the ICU, of both genders, had elevations in D-dimer, which is related to the evolution to death. **Conclusion:** Several hematological alterations were observed, which suggest the use of the blood count as a promising monitoring tool, however, there is a demand for further investigations to improve possible treatments.

Keywords: Coronavirus, Blood count, hospitalized.

Contato: varmartins@gmail.com

Introdução

Os vírus são perspicazes em penetrar em células hospedeiras e utilizar o maquinário enzimático e molecular para sua reprodução. Estes seres são capazes de enganar e desativar o sistema imunológico dos seres humanos, assim como acontece com várias espécies, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Papilomavírus Humano (HPV), o SARS-CoV-2, entre outros (MENEGUETTI; FACUNDO, 2014).

O SARS-CoV-2 apresenta uma interessante estratégia de proliferação, capaz de burlar o sistema imunológico humano. Este vírus transita continuamente célula a célula, de modo que o sistema imunológico não irá neutralizá-lo por meio de anticorpos, pois não há liberação de partículas virais para serem detectadas pelo mesmo (ZENG, 2021). Tal característica aliada a patogenicidade, mutações e principalmente a facilidade de

transmissão, tornaram a pandemia pelo novo coronavírus tão desafiadora (BUTANTAN, S/D).

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 é multissistêmica, embora tenha predileção pelo sistema respiratório. Em muitos casos, foram observados sintomas leves equivalentes a um resfriado, bem como em tantos outros casos, os sintomas foram graves levando a pneumonia, síndrome respiratória aguda grave ou até mesmo a evolução a óbito (FLEURY, 2020; PEREIRA, 2021). Dados recentes demonstram que a infecção pelo COVID-19 afeta em variados graus, podendo envolver múltiplos órgãos ou sistemas, incluindo o sistema nervoso, imunológico, cardiovascular, gastrointestinal – hepático, renal e hematopoietico (FLEURY, 2020; NALBANT, 2020).

Em concordância com Oliveira-Junior & Lourenço (2020) o acompanhamento dos pacientes com painéis de exames laboratoriais para o

diagnóstico e monitoramento da evolução da doença COVID-19 é fundamental, bem como a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos provocados pela infecção e suas respectivas alterações laboratoriais (BATSCHAUER; JOVITA, 2020). Desse modo, os exames laboratoriais fornecem suporte crítico para o manejo clínico adequado da COVID-19, desde a triagem ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento (RODRIGUES-MORALEZ et al., 2020). Ensaios laboratoriais para diagnósticos diferenciais e acompanhamento do paciente demonstram desde quadros de linfopenia, seguido de casos de leucocitose na grande maioria dos casos, diminuição de índices de hemoglobina com presença de microcitose e plaquetopenia, aumento da proteína C reativa, diminuição da albumina sérica e demais globulinas circulantes, processo inflamatório acentuado levando a alterações em VHS e IL-6. Relata-se ainda, alterações em enzimas hepáticas, como ALT e AST, e elevação de LDH. Em alguns casos, em pacientes internados em serviços de terapia intensiva é possível observar o aumento da Troponina I e Dímero-D, sendo esse último intimamente ligado ao aumento de IL-6, além da elevação da bilirrubina, creatinina e prolactina (CAO et al., 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020; RODRIGUES-MORALEZ et al., 2020).

As informações clínicas geradas a partir de resultados laboratoriais fornecem marcadores fundamentais. Dentre estes, o hemograma completo funciona como um achado cardinal no diagnóstico e prognóstico das infecções por coronavírus, pois analisa toda a linhagem hematopoiética (ALMEIDA, 2021; FLEURY, 2020; LINSSEN, 2020; PEREIRA, 2021; CÂNDIDO, 2021). Inúmeras são as alterações causadas pelo vírus SARS-CoV-2, dentre as mais recorrentes em pacientes hospitalizados em UTI's encontram-se as anemias normocíticas normocrômicas, leucocitoses com neutrofilia e leucopenia e plaquetopenia. Observam-se também alterações qualitativas como: vacuolizações em neutrófilos e monócitos, inclusões como cristais esverdeados nos neutrófilos marcando um prognóstico desfavorável nestes casos (PEREIRA, 2021). Deste modo, esta pesquisa tem como objetivo determinar as alterações hematológicas causadas pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes internados em unidades de terapia intensiva em um hospital em Ponta Grossa-Paraná.

Materiais e métodos

Este estudo tem característica observacional, analítica, de corte transversal e de natureza básica. Foi realizado com dados obtidos a partir de um banco de dados de pacientes internados na UTI COVID-19 em um hospital de Ponta Grossa - Paraná.

As amostras foram constituídas de hemogramas que constavam nos prontuários dos pacientes internados na UTI COVID-19 durante o período de março de 2021, pois este mês foi o mais

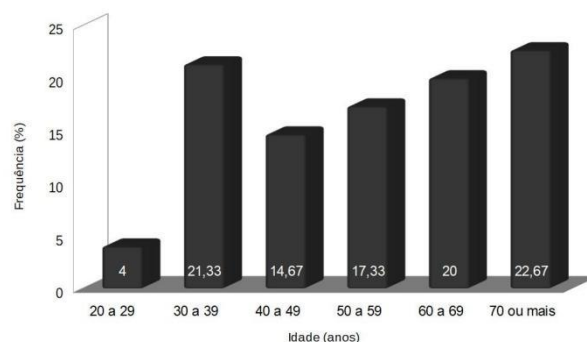
letal tanto no âmbito nacional quanto municipal (MARTINS, 2021a). Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: pacientes que estiveram internados na UTI COVID-19, de ambos os sexos, na faixa etária de 20 a 90 anos e que realizaram o exame hemograma ao menos uma vez nesse período. Se o paciente possuir mais do que um hemograma durante o período de internamento, será selecionado para a amostra o primeiro hemograma realizado durante o internamento na UTI. Os critérios de exclusão foram: pacientes que não ficaram internados na UTI COVID-19, pacientes que não realizaram nenhum hemograma e que não estavam na faixa etária descrita.

As variáveis coletadas incluirão: idade, gênero, contagem de eritrócitos (μL), microhematócrito (%), dosagem de hemoglobina (g/dL), índices eritrocíticos, contagem de leucócitos (μL), contagem relativa (%) e absoluta de leucócitos (μL), contagem de plaquetas (μL), e eventuais observações relatadas das três séries no hemograma. As amostras foram analisadas pelo contador de células automatizado Cell-Dyn Ruby (ABBOTT), que possui controle de qualidade interno e externo. Os dados foram apresentados na forma de médias com desvio padrão para as variáveis contínuas e como número absoluto e frequências para as variáveis categóricas. Os dados e resultados foram expressos em tabelas e gráficos para melhor visualização dos resultados. Para o cálculo de frequência e tabulação dos dados será usado o programa EpiInfo 7.1.5.2 e o programa Microsoft Excel 2013, construção de gráficos e tabelas. Esta pesquisa foi aprovada pelo parecer 5.627.963 do Comitê de Ética do Cescage.

Resultados

Na unidade hospitalar onde foi realizado o presente estudo, a idade média dos pacientes internados na UTI COVID-19 foi de 55,22 anos ($DP \pm 16,58$ anos), sendo que a idade média feminina foi de 60,21 anos ($DP \pm 17,13$ anos) e masculina de 52,09 anos ($DP \pm 15,61$ anos). A distribuição da frequência de faixa etária dos pacientes estudados com maior frequência de internamentos foram as de 30 a 39 anos e 70 anos ou mais (FIGURA 01).

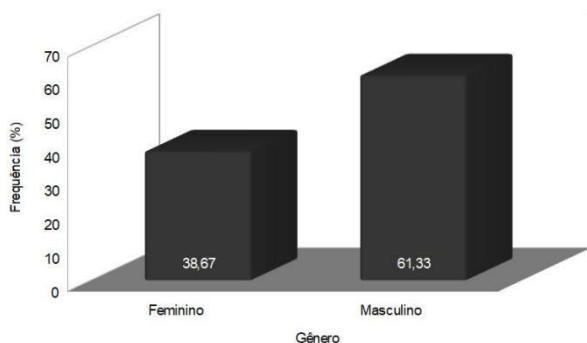
Figura 1: Distribuição da frequência da faixa etária dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.



Fonte: As autoras (2022).

Em relação ao gênero dos pacientes internados na UTI COVID-19, verificou-se que a grande maioria era do sexo masculino, representando 61,33% da população e 38,67% eram do sexo feminino, como mostra a figura 2.

Figura 2: Distribuição da frequência do gênero dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa-PR no período de março de 2021.



Fonte: As autoras (2022).

Os parâmetros hematológicos eritrocitários coletados no momento da admissão dos pacientes na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa, encontram-se na tabela 1.

Em relação à contagem total de eritrócitos, verificou-se que 52,17% dos homens apresentaram esse resultado dentro dos valores de referência, assim como 65,52% das mulheres. Com relação à hemoglobina, 32,61% dos homens e 51,72% das mulheres apresentaram anemia. O hematócrito mostrou-se dentro dos valores de referência em 54,35% dos homens e, entre as mulheres, 51,72% estavam abaixo do valor de referência. Quanto aos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM e RDW), a maioria dos pacientes tiveram resultados dentro dos valores de referência, conforme a tabela 1. No que diz respeito a presença de eritroblastos, foram verificados apenas em 4%, entre os homens.

Tabela 1: Distribuição da frequência das variáveis do eritrograma dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.

ERITRÓCITOS					
MASCULINO			FEMININO		
Faixa de referência	Nº	%	Faixa de referência	Nº	%
Inferior a 4,4 milhões/ μ g	16	34,78	Inferior a 3,8 milhões/ μ g	6	20,69
De 4,5 a 5,5 milhões/ μ g	24	52,17	De 3,8 a 4,9 milhões/ μ g	19	65,52
Superior a 5,5 milhões/ μ g	6	13,05	Superior a 5,0 milhões/ μ g	4	13,79
TOTAL	46	100		29	100
HEMOGLOBINA					
MASCULINO			FEMININO		
Faixa de referência	Nº	%	Faixa de referência	Nº	%
Inferior a 13 g/dL	15	32,61	Inferior a 12 g/dL	15	51,72
De 13 a 17 g/dL	31	67,39	De 12 a 15 g/dL	14	48,28
TOTAL	46	100		29	100
HEMATÓCRITO					
MASCULINO			FEMININO		
Faixa de referência	Nº	%	Faixa de referência	Nº	%
Inferior a 40 %	21	45,65	Inferior a 36 %	15	51,72
De 40 a 50 %	25	54,35	De 36 a 46 %	14	48,28
TOTAL	46	100		29	100

Tabela 1: Distribuição da frequência das variáveis do eritrograma dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021. (Continuação).

VCM – Volume Corpuscular Médio				
MASCULINO			FEMININO	
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 80 fL	6	13,04	3	10,34
De 80 a 98 fL	39	84,78	25	86,21
Superior a 98 fL	1	2,18	1	3,45
TOTAL	46	100	29	100
HCM – Hemoglobina Corpuscular Média				
MASCULINO			FEMININO	
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 27 pg	10	21,74	7	24,14
De 27 a 32 pg	35	76,09	21	72,41
Superior a 32 pg	1	2,17	1	3,45
TOTAL	46	100	29	100
CHCM – Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média				
MASCULINO			FEMININO	
Faixa de referência	N°	%	N°	%
De 30 a 36 %	45	97,83	29	100
Superior a 36 %	1	2,17	-	-
TOTAL	46	100	29	100
RDW – Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos				
MASCULINO			FEMININO	
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 11 %	28	60,87	22	75,87
De 11 a 14 %	8	17,39	3	10,34
Superior a 14 %	10	21,74	4	13,79
TOTAL	46	100	29	100

Fonte: As autoras (2022).

Já os parâmetros hematológicos leucocitários coletados no momento da admissão dos pacientes na UTI COVID-19 se encontram na tabela 2. Em relação aos leucócitos totais verificou-se que 60,87% dos homens apresentaram esse dado dentro da referência, já 55,17% das mulheres apresentaram leucocitose.

Na avaliação da série neutrofílica observou-se desvio à esquerda até neutrófilo bastonete em 30,43% dos homens e 10,35% das

mulheres; até metamielócito em 26,09% no sexo masculino e 34,48% no feminino e até mielócito neutrófilo em 10,87% e 24,14% respectivamente. Quanto as plaquetas, a maioria dos pacientes não apresentaram alterações. Entretanto, cerca de 20% das pacientes mulheres demonstraram elevação superior a 400.000 plaquetas/ μ L e 8,7 % dos pacientes homens apresentaram a contagem de plaquetas inferior a 140.000/ μ L.

Tabela 2: Distribuição da frequência das variáveis do leucograma e contagem de plaquetas dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.

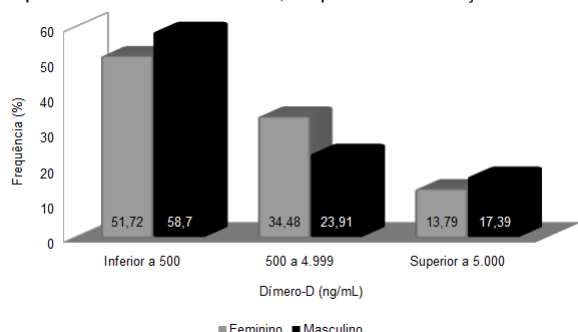
LEUCÓCITOS TOTAIS				
	MASCULINO		FEMININO	
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 3.600/ μ L	1	2,17	0	0
De 3.600 a 11.000/ μ L	28	60,87	13	44,83
Superior a 11.000/ μ L	17	36,96	16	55,17
TOTAL	46	100	29	100
BASÓFILOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 200/ μ L	46	100	29	100
TOTAL	46	100	29	100
EOSINÓFILOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
De 0 a 600/ μ L	46	100	29	100
TOTAL	46	100	29	100
LINFÓCITOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 1.000/ μ L	30	65,22	15	51,72
De 1.000 a 5.000/ μ L	16	34,78	14	48,28
TOTAL	46	100	29	100
LINFÓCITOS REATIVOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Igual a 0/ μ L	44	95,65	25	86,21
Superior a 0/ μ L	2	4,35	4	13,79
TOTAL	46	100	29	100
MONÓCITOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 80/ μ L	1	2,17	0	0
De 80 a 1.200/ μ L	42	91,3	28	96,55
Superior a 1.200/ μ L	3	6,52	1	3,45
TOTAL	46	100	29	100
MIELÓCITOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Igual a 0/ μ L	41	89,13	22	75,86
Superior a 0/ μ L	5	10,87	7	24,14
TOTAL	46	100	29	100
METAMIELÓCITOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Igual a 0/ μ L	34	73,91	19	65,52
Superior a 0/ μ L	12	26,09	10	34,48
TOTAL	46	100	29	100
BASTONETES				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
0 a 1.000/ μ L	32	69,57	26	89,65
Superior a 1.000/ μ L	14	30,43	3	10,35
TOTAL	46	100	29	100
SEGMENTADOS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
1.800 a 7.000/ μ L	19	41,3	9	31,03
Superior a 7.000/ μ L	27	58,7	20	68,97
TOTAL	46	100	29	100
PLAQUETAS				
Faixa de referência	N°	%	N°	%
Inferior a 140.000/ μ L	4	8,7	2	6,9
De 140.000 a 400.000/ μ L	41	89,13	21	72,41
Superior a 400.000/ μ L	1	2,17	6	20,69
TOTAL	46	100	29	100

Fonte:As autoras (2022).

Algumas alterações morfológicas foram citadas no hemograma como: granulações tóxicas que foram encontradas em 65,22% das amostras masculinas e em 62,07% das amostras femininas, a policromatofilia apareceu em 8,70% dos homens e em 3,45% das mulheres, já a presença de vacúolo citoplasmático em neutrófilos, foi citado em apenas 2,17% dos homens, sendo que nas mulheres essa característica não foi verificada.

A dosagem de Dímero-D encontra-se alterada em 41,3% dos pacientes masculinos e em 48,28% das pacientes femininas. Ainda, observou-se que cerca de 14% e 18% dos pacientes, femininos e masculinos respectivamente, possuíam elevação nas dosagens de Dímero-D superior a 5.000 ng/mL (FIGURA 03).

Figura 3: Distribuição da frequência do gênero e dosagem de Dímero-D dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.

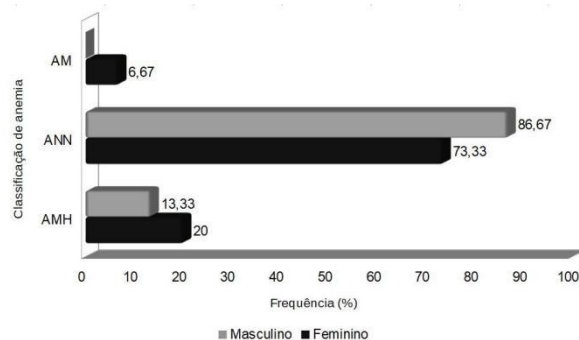


Fonte: As autoras (2022).

De todos os pacientes analisados, 40% destes apresentavam quadro de anemia. A frequência da classificação morfológica das anemias distribui-se em: 80% dos pacientes com

anemia normocítica normocrômica, 16,67% com anemia microcítica hipocrômica e 3,33% com anemia macrocítica. As variações entre os gêneros dos pacientes e cada tipo de anemia estão demonstrados na figura 4, sendo que a anemia macrocítica foi visualizada apenas em pacientes femininos.

Figura 4: Distribuição da frequência da classificação morfológica das anemias entre os pacientes internados na UTI COVID 19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.



Na figura: AM = Anemia Macroscítica; ANN = Anemia Normocítica Normocrômica; AMH = Anemia Microcítica Hipocrômica. Fonte: As autoras (2022).

A tabela 3 traz uma relação entre a dosagem de hemoglobina e a evolução dos pacientes, onde encontra-se pacientes em aberto (que foram transferidos para central de leitos), pacientes que receberam alta e pacientes que foram a óbito. Observou-se que 66,67% dos pacientes anêmicos, ambos os sexos, tiveram o óbito como desfecho. O mesmo final entre os pacientes não anêmicos homens e mulheres foi de 45,16% e 35,71% respectivamente.

Tabela 3: Distribuição da frequência da dosagem de hemoglobina e evolução por gênero dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.

		DOSAGEM DE HEMOGLOBINA					
		MASCULINO			FEMININO		
Evolução		Inferior a 13 g/dL	De 13 a 17 g/dL	Total	Inferior a 12 g/dL	De 12 a 15 g/dL	Total
Aberto	Nº	0	2	2	0	3	3
	%	0	6,45	4,35	0	21,43	10,35
Alta	Nº	5	15	20	5	6	11
	%	33,33	48,39	43,48	33,33	42,86	37,93
Óbito	Nº	10	14	24	10	5	15
	%	66,67	45,16	52,17	66,67	35,71	51,72
Total	Nº	15	31	46	15	14	29
	%	100	100	100	100	100	100

Aberto: pacientes transferidos para outra instituição hospitalar e desfecho desconhecido. Alta: pacientes que se restabeleceram e receberam alta hospitalar. Óbito: pacientes que evoluíram a óbito. Fonte: As autoras (2022).

Os resultados da contagem das plaquetas e da dosagem do Dímero-D dos pacientes com COVID-19 internados em UTI quando relacionados mostraram que em 100% dos pacientes do sexo masculino com dosagem de Dímero-D superior ou igual a 5.000 ng/mL, a contagem de plaquetas

também foi superior a 400.000/ μ L. Já entre as mulheres apenas 10% das pacientes tiveram dosagem de Dímero-D entre 500 ng/mL e 4.999 ng/mL com contagem de plaquetas acima da referência (TABELA 4).

Tabela 4: Distribuição da frequência da contagem de plaquetas e da dosagem do dímero D por gênero dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.

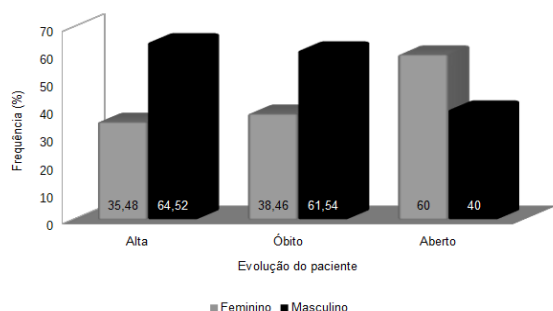
CONTAGEM DE PLAQUETAS								
MASCULINO								
Dímero-D	Inferior a 140.000/ μ L		De 140.000 a 400.000/ μ L		Superior a 400.000/ μ L		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Inferior a 500 ng/mL	1	3,7	25	92,59	1	3,70	27	100
De 500 a 4.999 ng/mL	3	27,27	8	72,73	0	0,00	11	100
Superior a 5.000 ng/mL	0	0	0	0,00	8	100,00	8	100

FEMININO								
Dímero-D	Inferior a 140.000/ μ L		De 140.000 a 400.000/ μ L		Superior a 400.000/ μ L		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Inferior a 500 ng/mL	0	0,00	10	66,67	5	33,33	15	100
De 500 a 4.999 ng/mL	1	10,00	8	80,00	1	10,00	10	100
Superior a 5.000 ng/mL	1	25,00	3	75,00	0	0,00	4	100

Fonte: As autoras (2022).

O presente estudo relacionou o gênero e a evolução dos pacientes internados na UTI COVID-19, onde 64% dos pacientes do sexo masculino receberam alta e apenas 35% dos pacientes do sexo feminino receberam alta (FIGURA 05).

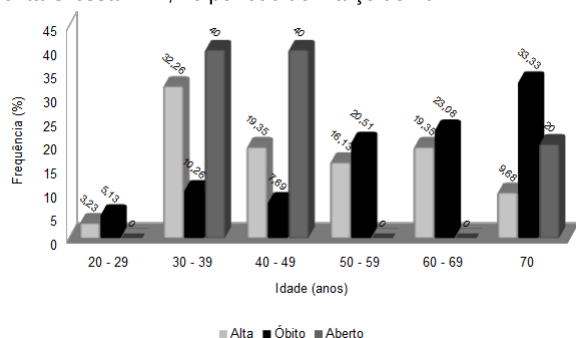
Figura 5: Distribuição da frequência da evolução por gênero dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.



Fonte: As autoras (2022).

A figura 6 traz a relação da faixa etária e a evolução dos pacientes e revela que 33% dos óbitos ocorreram com pessoas acima de 70 anos. No entanto, observa-se que os óbitos ocorreram em todas as faixas etárias analisadas.

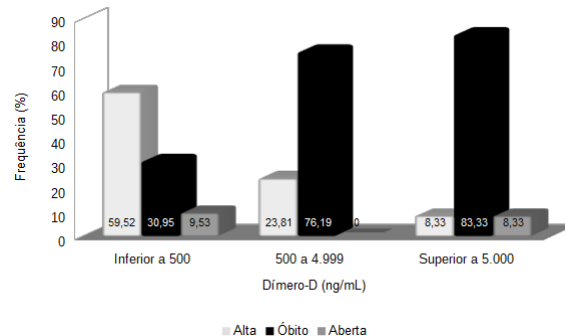
Figura 6: Distribuição da frequência da faixa etária e da evolução dos pacientes internados na UTI COVID 19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.



Fonte: As autoras (2022).

A relação da dosagem do Dímero-D e a evolução dos pacientes internados na UTI COVID-19, se apresentou como um dado relevante, pois 83% dos pacientes que tiveram a dosagem de Dímero-D superior ou igual a 5.000 ng/mL evoluíram a óbito. Além disso, 76,19% daqueles com resultados entre 500 e 4.999 ng/mL ($p=0,0048$) também evoluíram a óbito (FIGURA 07).

Figura 7: Distribuição da frequência da dosagem do Dímero D e evolução dos pacientes internados na UTI COVID-19 em um Hospital de Ponta Grossa - PR, no período de março de 2021.



Fonte: As autoras (2022).

Discussão

Neste estudo, os pacientes internados em unidade de terapia intensiva por decorrência de COVID-19, apresentaram média de idade de 55 anos, sendo que os pacientes do sexo masculino eram mais novos que as pacientes de sexo feminino, com média de 52 e 60 anos respectivamente. Resultados semelhantes foram vistos por Nalbant e colaboradores (2020), que observaram a idade média de 53 anos para internação nesse agravo e não encontraram diferenças de idade entre os grupos relativos ao gênero, embora 51% dos pacientes internados fossem do sexo masculino. Ainda, foi observado em um estudo retrospectivo com pacientes COVID-19 positivos que, embora a idade média dos pacientes

seja de 52,15 anos, os pacientes internados em UTI tinham idade média de 69,8 anos e apresentaram maior probabilidade de evoluir a óbito (PIRSALEHI, 2021).

Por outro lado, a idade de pacientes internados (leito e UTI, sem distinção) no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora variou entre 23 e 98 anos, com a idade média igual a 61,3 anos (MARTINS, 2021b). Ainda, os pacientes internados em um hospital universitário em Brasília apresentaram idade maior entre aqueles que foram a óbito (68,8 anos) com 4,34 vezes maior risco de óbito quando comparado a pacientes com 30 anos de idade (SARTORIO, 2020). Já Linssen e colaboradores (2020), observaram uma idade mediana ainda maior, de 71 anos, com predominância de quase 70% em pacientes do sexo masculino em uma pesquisa multicêntrica exploratória em hospitais da Holanda, Itália e Bélgica com pacientes hospitalizados por COVID-19. Também foi observado nesta pesquisa, uma taxa de mortalidade de 29,3% nos pacientes internados em UTI por decorrência de COVID-19.

Em relação à série vermelha, nosso estudo mostrou que a contagem total dos eritrócitos não teve grandes variações, visto que os resultados apresentados estavam dentro dos padrões de referência. No que diz respeito à presença de eritroblastos, foram observados em apenas 4% dos pacientes masculinos. Os hemogramas mostraram que 32,61% dos homens e 51,72% das mulheres apresentaram anemia. Bergamaschi et al. (2021), em um estudo observacional que investigou a prevalência e a patogênese e significado clínico em 206 pacientes doentes com COVID 19 no momento de internamento numa unidade de Medicina Interna, relataram a prevalência de anemia em 61% dos pacientes diagnosticados com COVID-19. Já Taneri et al. (2020) em sua revisão sistemática sobre biomarcadores de anemia e metabolismo do ferro, apontam para a concentração de hemoglobina como um importante determinante para o transporte de oxigênio do sangue, pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) ou com o quadro grave da doença tiveram concentrações menores de hemoglobina. Do mesmo modo, Carelli (2020) demonstrou que os pacientes internados em UTIs tiveram uma queda intensa nos valores de hemoglobina, diferente dos pacientes internados em enfermaria, nesse sentido, uma diminuição importante nos valores de hemoglobina de pacientes com COVID-19 pode indicar que o paciente está progredindo para a forma mais severa da doença.

O presente estudo mostra o hematócrito dentro dos valores de referência entre os homens e mulheres. Diferente do que sugeriu Carelli (2020), que apresentou em seu estudo longitudinal um valor baixo para o hematócrito 25,45%, sugerindo que pode estar associado a uma manifestação mais grave da COVID-19.

Na análise dos índices hematimétricos (VCM, HCM, CHCM e RDW) a maioria dos

pacientes apresentou resultados dentro dos valores de referência. Diferente do que foi mostrado por Bergamaschi et al., (2021) onde o RDW teve uma significância prognóstica apresentando-se como um fator de risco quando seu valor estava aumentado.

Curiosamente neste estudo, a maioria das pacientes mulheres internadas apresentaram leucocitose enquanto parte significativa dos pacientes homens demonstraram leucócitos dentro da faixa de normalidade. Contudo, entre os pacientes do sexo masculino, quase 37% destes apresentaram leucocitose, e ainda 2,17% manifestaram leucopenia. Embora haja relatos da contagem de leucócitos no sangue periférico normal ou levemente reduzida (FLEURY, 2020; SUN *et al.*, 2020) a maioria das pesquisas apontam para a ocorrência de elevação leucocitária. De modo geral, além dos pacientes internados apresentarem leucocitose, esta normalmente é associada a maior severidade da doença e a um mau prognóstico (COELHO *et al.*, 2021; OLIVEIRA-JUNIOR & LOURENÇO, 2020; PIRSALEHI *et al.*, 2021; RUPPENTHAL *et al.*, 2021).

Nossos resultados apontam para basófilos, eosinófilos e monócitos distribuídos dentro dos valores de referência, isto é, sem alterações relevantes em suas concentrações sanguíneas. Estes achados aliados à linfopenia e a pequena taxa de linfócitos reativos indicam que a leucocitose está relacionada à elevação dos neutrófilos segmentados e ao desvio nuclear à esquerda. Numerosas pesquisas corroboram a neutrofilia em pacientes com COVID-19: BLOMME *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020; COELHO *et al.*, 2021; CORADI & VIEIRA, 2021; OLIVEIRA-JUNIOR & LOURENÇO, 2020; RUPPENTHAL *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2020.

A elevação na contagem relativa de neutrófilos se relaciona a casos graves e óbitos em decorrência de COVID-19, considerando que, à medida que o quadro do paciente se agrava, também se intensifica a neutrofilia (BLOMME *et al.*, 2020; CORADI & VIEIRA, 2021; LIPPI & PLEBANI, 2020; SUN *et al.*, 2020). A neutrofilia é uma forma de expressão de um estado hiper inflamatório, que desencadeia um aumento importante dos danos teciduais e celulares (SUN *et al.*, 2020). Entretanto, Blomme e colaboradores (2020) ressaltam que este mecanismo não é exclusivo de COVID-19, afinal, é encontrado em doenças infecciosas graves como a Influenza A. Ademais, alguns pesquisadores associam a neutrofilia com a ocorrência de coinfeção bacteriana (BLOMME *et al.*, 2020; OLIVEIRA-JUNIOR & LOURENÇO, 2020; SUN *et al.*, 2020).

Observou-se a presença de desvio nuclear à esquerda, com a presença de segmentados, metamielócitos e mielócitos da linhagem neutrofílica no sangue periférico. Durante o mecanismo de defesa, os neutrófilos se tornam

citotóxicos degranulam e sofrem lise (FAILACE, 2015). O agravamento da doença acaba com o reservatório de neutrófilos, acelerando o processo maturativo das células e sua liberação, caracterizando o desvio à esquerda. Foi constatado a existência de granulócitos imaturos, particularmente mielócitos e metamielócitos pequenos, ainda na fase inicial de desenvolvimento da doença (CORADI & VIEIRA, 2021; ZINI *et al.*, 2020).

Outros aspectos verificados foram a ocorrência de grânulações tóxicas e vacúolos citoplasmáticos como alterações qualitativas em neutrófilos. Vários autores compartilham esse resultado e ainda descrevem neutrófilos hipogranulares ou com áreas agranulares concentradas na periferia da célula, núcleo hipersegmentado e múltiplas formas anormais, como núcleo em anel, em forma de “C” (BERBER *et al.*, 2020; CORADI & VIEIRA, 2021; SINGH *et al.*, 2020). Caracteriza-se também, em contrapartida, neutrófilos com núcleo hipossegmentado, apresentando cromatina pré-apoptótica e citoplasma hipergranular ou hipogranular em áreas citoplasmáticas basofílicas. Tais atributos relacionam-se à granulopoiese acelerada e desordenada, decorrente à hiper inflamação. Em sequência a estas anomalias morfológicas, ocorre a elevação de linfócitos reativos (FLEURY, 2020; ZINI *et al.*, 2020).

A linfopenia foi predominante tanto em pacientes masculinos quanto femininos nesta pesquisa. Diversos estudos relacionam a linfopenia ao mau prognóstico na evolução da doença, incluindo a demanda de ventilação mecânica e até mesmo a evolução a óbito (GRUNEWALD, 2020; LIAO *et al.*, 2020; LIPPI & PLEBANI, 2020; MARTINS *et al.*, 2021b; NALBANT *et al.*, 2020; OLIVEIRA-JUNIOR & LOURENÇO, 2020; SUN *et al.*, 2020).

A contagem absoluta de linfócitos inferior a 1.000/ μ L associa-se a resposta imunológica defeituosa ao vírus, uma vez que os vírus da COVID-19 podem infectar os linfócitos pelo fato deles possuírem em sua membrana os receptores ECA2 que favorecem a infecção. Assim, os linfócitos atuam como alvo de ataque dos vírus com a finalidade de reprodução e, posteriormente, é induzida a apoptose à célula. Este quadro também pode ser decorrente da elevada quantidade de citocinas que surgem como resposta ao vírus com a função de promover a apoptose dos linfócitos. Dentre as interleucinas, encontram-se a IL-6, IL-2, IL-7, fator estimulador de colônias de granulócitos, Interferon- γ e fator de necrose tumoral (FLEURY, 2020; RUPPENTHAL *et al.*, 2021). Recentemente, Pietrobon e colaboradores (2022), associaram a diminuição de linfócitos em pacientes graves com a

menor expressão de duas enzimas em células B responsáveis por atuarem na degradação do ATP. A molécula de ATP por sua vez compõe uma das diversas vias de sinalização do sistema imunológico e, por isso, a desregulação de ATP ativa uma reação em cadeia, promovendo um grande processo inflamatório.

Menos de 5% dos pacientes masculinos e 13,79% das pacientes do sexo feminino apresentaram linfócitos reativos. Outras pesquisas também encontraram estes resultados, apontando para uma heterogeneidade morfológica (FLEURY, 2020; RUPPENTHAL *et al.*, 2021). Ainda, Fleury (2020) descreveu a ocorrência de alterações do tipo linfoplasmocitóide e de grandes linfócitos granulares, mas que não foram observadas em nosso estudo.

No que diz respeito à frequência da classificação morfológica das anemias, 80% foi classificada como normocítica normocrômica. Liu *et al.* (2020) afirmam que alterações inflamatórias encontradas em pacientes com COVID-19 podem interferir na eritropoiese. Porém, a baixa incidência de anemia na COVID-19, pode estar relacionada ao longo tempo de vida dos eritrócitos e a proliferação compensatória de eritrócito induzida pela hipóxia associada a pneumonia.

Relacionando a dosagem de hemoglobina e a evolução dos pacientes, observou-se que 66,67% dos homens e 66,67% das mulheres que eram anêmicos foram a óbito. Em uma revisão sistemática, Taneri *et al.* (2020) encontraram níveis mais baixos de hemoglobina em pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTIs). É notório que diferentes estudos são frequentemente conflitantes entre si. Até agora os estudos de COVID-19 não abordaram o papel das hemácias na patogênese da doença, sendo que apenas alguns estudos foram conduzidos considerando os níveis de hemoglobina (JANZ & WARE 2015). Huang e colaboradores (2020), demonstra que os níveis aumentados de citocinas inibitórias, como interleucina (IL-4) e IL-10, foram responsáveis pela inibição de eritropoetina e linfopenia nos pacientes com COVID-19, também afirma que, os níveis reduzidos de hemoglobina podem indicar a progressão da doença e seria mais relevante focar no declínio de hemoglobina e não na anemia.

Na análise da contagem das plaquetas verificou-se que 89,13% dos homens e 72,41% das mulheres não mostraram alterações qualitativas das plaquetas, número considerado expressivo. Porém, 2,17% e 20,69% das mulheres e homens respectivamente mostraram trombocitopenia. Pereira (2021), realizou uma revisão de literatura sobre alterações hematológicas e hemostasia na COVID 19, na qual 10 artigos relataram quadro de trombocitopenia, em que descreve a trombocitopenia como uma das manifestações clínicas mais comuns da COVID-19, sendo relatada em 5% a 40% dos pacientes e estaria associada

como um mau prognóstico da doença, dado esse que corrobora os resultados para contagem de plaquetas obtidos em nosso estudo. O pulmão é um órgão que pode ser visto com função hematopoiética, que está associado com a produção de plaquetas terminais respondendo aproximadamente 50% da produção total de plaquetas, sugerindo que a trombocitopenia poderia ser causada também, por danos nos pulmões (LEFRANÇAIS et al., 2017).

A dosagem de Dímero-D teve os seus resultados distribuídos por gênero nesse trabalho e revelou que, tanto os homens quanto as mulheres internadas em UTI COVID 19, em sua maioria resultaram em valores de 500 ug/L a mais de 5.000 ug/L, sendo que entre os homens com resultados de dímero-D alterados, 42,1% tinham valores acima de 5.000 ug/L e entre as mulheres isso ocorreu com 28,6%. Valores altos de dosagem de dímero-D resultam em uma complicação da forma grave da COVID-19 que é o estado de hipercoagulação, que pode promover quadros como microtrombose pulmonar e coagulação intravascular disseminada como explica Huang et al. (2020) e Zhang et al. (2020).

A relação entre a frequência da dosagem de Dímero-D e a contagem de plaquetas, mostra que em 100% dos pacientes do sexo masculino com dosagem de Dímero-D superior ou igual a 5.000 ug/L, a contagem de plaquetas também foi superior a 400.000 mm³ e entre as mulheres 10% das pacientes tiveram dosagem de Dímero-D entre 500 ug/L e 4.999 ug/L com contagem de plaquetas acima da referência. Contudo não devemos considerar esse marcador como específico para a COVID-19, pois também é encontrado com resultados elevados em quadros de sepse e na SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (FERRER et al., 2020). De acordo com Toledo e colaboradores (2020), em pacientes com COVID-19 a alteração mais comum encontrada na série plaquetária é a trombocitopenia e, além disso, a trombocitopenia foi associada a maior

mortalidade e a um risco cinco vezes maior de doença grave (LIPPIA et al., 2019). Nesse trabalho não foi possível identificar uma associação entre o número alto de plaquetas e valores acima da referência do Dímero-D.

Na amostra observada, a relação da dosagem do Dímero-D e a evolução dos pacientes internados na UTI revela que 83% daqueles que tiveram a dosagem de Dímero-D superior ou igual a 5000 µg/l, evoluíram à óbito. Em um estudo feito em um hospital em Wuhan na China em 2020, valores iguais ou acima de 500 µg/l são considerados anormais e os pacientes desenvolvem uma forma mais grave da doença e demonstrou também, que níveis elevados de Dímero-D podem prever a mortalidade dos pacientes internados na UTI (YU *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). O fato da COVID-19 aumentar a ocorrência de inflamação e favorecer o desenvolvimento da trombose, o Dímero-D pode ser considerado um marcador eficiente para cuidados com o paciente (CONNORS & LEVY, 2020).

Conclusão:

A COVID 19 pode apresentar várias alterações na série plaquetária, leucocitária e eritrocitária. Os casos avaliados nessa pesquisa mostraram alterações como aumento das dosagens de Dímero-D e anemia. Porém, quando analisados em conjunto com a clínica, indicam gravidade no quadro clínico e do seu prognóstico.

O hemograma é um exame laboratorial simples e particularmente útil no contexto da pandemia de COVID-19, que favorece a identificação de pacientes de alto risco e avalia a progressão da doença. No entanto, outros estudos são necessários para determinar quais parâmetros laboratoriais podem ajudar os médicos a ajustar o tratamento adequado e imediato aos necessitados.

Referências:

- ALMEIDA, L. **Hemograma pode prever a gravidade da covid-19**. NewsLab, 2021. Disponível em: <https://newslab.com.br/hemograma-pode-predizer-a-gravidade-da-covid-19/> Acesso em 29 de abr. 2022.
- BATSCHAUER, A.P.B; JOVITA, H.W. Hemostasia e COVID-19: fisiopatologia, exames laboratoriais e terapia anticoagulante. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 138-142, 2020.
- BERBER, I.; CAGASAR O.; SARICI A.; BERBER K.N.; AYDOĞDU I.; ULUTAS O.; ASLI Y.; BAG H. G.G.; DELEN L.A. 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**, v. 13, n. 1- e2021009, 2021.
- BERGAMASCHI, G. et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 2, p. 239–246, 2021.
- BLOMME, S.; SMETS, L.; VAN RANST, M.; BOECKX, N.; VAN LAER, C. The influence of COVID-19 on routine hematological parameters of hospitalized patients. **Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine**, 2020.

BUTANTAN, INSTITUTO. **Entenda o que é uma pandemia e as diferenças entre surto, epidemia e endemia**. S/D. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/entenda-o-que-e-uma-pandemia-e-as-diferencas-entre-surto-epidemia-e-endemia>. Acesso em 01 abr. 2022.

CÂNDIDO, R.F.L. **Alterações hematológicas associadas à COVID-19 em pacientes sintomáticos**. 2021, 2021. p.37. Monografia Curso De Biomedicina, Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

CAO B. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New Engled Journal of Medicine**, 2020. Disponível em:< <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>>. Acesso em 03 abr. 2022.

CARELLI, G.Z. et al. Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n 12, 2020.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J.; GANG, F.; HAN, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10222, p. 391-393.

COELHO, F.A.R; CARMO, R.R.S.; SILVA, W.R.; SOUSA, J.P.A.; GUIMARRAES, A.C.M.; QUEIROZ, L.S.; NASCIMENTO, H.M.S.; NUNES, T.A.L.; BRITO, V.S.; LIRA, J.A.S.P.; GOMES, P.R.C.; ALVEZ, E.H.P.; SOUSA, J.M.S.; SANTOS, A.L.S.; ARAUJO, P.M.S. Alterações hematológicas em pacientes acometidos pela COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, e117101724135, 2021.

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033–2040, 2020.

CORADI, C.; VIEIRA, S. L.V. Alterações leucocitárias em pacientes com COVID-19 observadas em extensão de sangue periférico. **Research, Society and Development**, v. 10, n.11, e400101119838, P. 1-15, 2021.

FERRER, R. et al. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda: Paralelismo con la sepsis. **Medicina Intensiva**, v. 32, n. 6, p. 304-311, ago. 2008.

FAILACE, R. **Hemograma: Manual de interpretação**. 6a edição. Porto Alegre: Editora Artmed, p. 463, 2015.

FLEURY, M.K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p.131-137, 2020.

GRUNEWALD, S.T.F. Manifestações hematológicas na COVID-19. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. v. 42, n. S2, p. 1, 2020.

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

HUANG, J. et. al. Individualized prediction nomograms for disease progression in mild COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2074–2080, 2020.

JANZ, D. R.; WARE, L. B. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. **Journal of Intensive Care**, v. 3, n. 20, p. 1-7, 2015.

LEFRANÇAIS, E. et. al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. **Nature**, v. 544, n. 7648, p. 105–109, 2017.

LIAO, D.; ZHOU, F.; LUO, L.; XU, M.; WANG, H.; XIA, J.; GAO, Y.; CAI, L.; WANG, Z.; YIN, P.; WANG, Y.; TANG, L.; DENG, J.; MEI, H.†, HU, Y.†. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study, **The Lancet Haematology**, v. 7, n. e671–78, 2020.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 58, n.7, p. 1131–1134, 2020.

LIPPIA G.; PLEBANIB M.; HENRY B. M. Trombocytopenia is associated with severe coronavírus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta - analysis. **Clínica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 506, p. 145-148, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178975/>>. Acesso em 22 de mai. de 2022.

LINSEN, J.; ERMENS, A.; BERREVOETS, M. et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. **eLife Sciences**, v. 26, n. 9, e63195, p. 1-28, 2020.

LIU, X.; ZHANG, R.; HE, G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 7, p. 1421-1428, 2020.

MARTINS, D. **375 dias de Coronavírus: histórico da doença em Ponta Grossa**. Periódicos UEPG - Redação de mídia integrada. 2021. Acesso em 31 de mar de 2021a. Disponível em: <<https://periodico.sites.uepg.br/index.php/saude/2159-375-dias-de-coronavirus-historico-da-doenca-em-ponta-grossa>>.

MARTINS, M.L.; GRUNEWALD, S.T.F.; CUNHA, C.F.; FERREIRA, A.A. Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19 hospitalizados: estudo retrospectivo. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, N. S32, p. S1–S546, 2021b.

MENEGUETTI, D.U.O.; FACUNDO, V.A. Vírus ser vivo ou não? Eis a questão! **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 4, n. 1, p.1, 2014.

NALBANT, A. et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 6, p.746-751, 2020.

OLIVEIRA-JUNIOR, R.B.; LOURENÇO, P.M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p.198-200, 2020.

PEREIRA, A. F. et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. 1-17, 2021.

PIETROBON, A.J.; ANDREJEW, R.; CUSTODIO, R.W.A.; OLIVEIRA, L.M.; SCHOLL, J.N.; TEIXEIRA, F.M.E.; BRITO, C.A.; GLASER, T.; KAZMIERSKI, J.; GOFFINET, C.; TURDO, A.C.; YENDO, T.; AOKI, V.; FIGUEIRO, F.; BATTASTINI, A.M.; ULRICH, H.; BENARD, G.; DUARTE, A.J.S.; SATO, M.N.; Dysfunctional purinergic signaling correlates with disease severity in COVID-19 patients. **Frontiers in Immunology: Sections Inflammation**, v. 13, n. 1012027, p. 1-12, 2022.

PIRSALEHI, A.; SALARI, S. BAGHESTANI, A.; SANADGOL, G.; SHIRINI, D.; BAERZ, M.M.; ABDI, S.; AKBARI, M.E.; BASHASH, D. Differential alteration trend of white blood cells (WBCs) and monocytes count in severe and non-severe COVID-19 patients within a 7-day. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 8-16, 2021

RODRIGUEZ-MORALES, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel medicine and infectious Disease**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179124/>. Acesso em 03 abr. 2022

RUPPENTHAL, G.; MENDES, G.A.; COSER, J.; PARISI, M.M. Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Saúde: Santa Maria**, v. 47, n. 1, p. 1-15, 2021.

SARTORIO, C.C.; DURAES, M.H.S.; SAMPAIO, S.D.P.A.F; GONÇALVES, M.H.O.; THOMÉ, P.P.G.O.; LOPES, L.H.C.; SANTOS, M.O.; FRANÇA, M.P.; BASTOS, F.Q.; XAVIER, F.D. Eritroblastose e leucocitose são preditores de mortalidade na COVID-19 em pacientes internados. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.42, n. s2, p. 532, 2020.

SINGH, A.; SOOD, N.; NARANG, V.; GOYAL, A. Morphology of COVID-19–affected cells in peripheral blood film. **BMJ Case Reports**, v. 13, e236117, 2020.

SUN, S.; CAI, X.; WANGC, H.; HED, G.; LINE, Y.; LUE, B.; CHENE, C.; PANE, Y.; HUE, X. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clinica Chimica Acta**, v. 507, p. 174–180, 2020.

TANERI, P. E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and metaanalysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 763–773, ago. 2020.

TOLEDO, S. L. O. et. al. COVID-19: review and hematologic impact. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 170-176, nov. 2020.

YU, H. et al. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. **Elsevier**, v. 195, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777639/>. Acesso em: 15 out. 2022

ZENG, C. et al. SARS-CoV-2 spreads through cell-to-cell transmission. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 1, p. 1-12, 2021.

ZINI, G.; BELLESI, S.; RAMUNDO, F.; D'ONOFRIO, G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, p.870–872, 2020.

ZHANG, G. et. al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. **Respiratory Research**, v. 21, n. 74, p. 1-10, 2020.