

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO – UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ANA CARLA SANTOS DE FREITAS

BIANCA MARIELLE DA CONCEIÇÃO COSTA

JOSÉ CORREIA DE LIMA

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DURANTE
INFECÇÃO POR SARS-COV-2 COMO PARÂMETRO
DE IDENTIFICAÇÃO À MORTALIDADE E
PROGNÓSTICOS**

RECIFE – PE

2022

ANA CARLA SANTOS DE FREITAS
BIANCA MARIELLE DA CONCEIÇÃO COSTA
JOSÉ CORREIA DE LIMA

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DURANTE
INFECÇÃO POR SARS-COV-2 COMO PARÂMETRO
DE IDENTIFICAÇÃO À MORTALIDADE E
PROGNÓSTICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Arthur do Nascimento Oliveira

RECIFE – PE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

F866a Freitas, Ana Carla Santos de
Alterações hematológicas durante infecção por sars-cov-2 como
parâmetro de identificação à mortalidade e prognósticos / Ana Carla
Santos de Freitas, Bianca Marielle da Conceição Costa, José Correia de
Lima. Recife: O Autor, 2022.

34 p.

Orientador(a): Dr. Pedro Arthur do Nascimento Oliveira.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Ciências Biológicas, 2022.

Inclui Referências.

1. Dímero-D. 2. Alterações hematológicas. 3. Covid19. I. Costa, Bianca
Marielle da Conceição. II. Lima, José Correia de. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 573

RESUMO

A COVID-19 afetou de forma direta ou indireta toda a população mundial. O impacto da crise sanitária e social se refletiu em várias esferas do comportamento e do cuidado com a saúde, sendo assim, instaurando mudanças de hábitos, costumes, higiene e preocupações com bem-estar e saúde individual e coletiva. O objetivo do nosso trabalho é relatar as principais alterações hematológicas presentes em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura publicada acerca do tema a fim de trazer um apurado dos dados encontrados. Compreendemos a COVID-19 como sendo uma doença sistêmica com diferentes manifestações extrapulmonares, abrangendo alterações cardiovasculares, gastrointestinais, renais e hematológicas. Direcionando o trabalho especificamente ao tema sugerido, foram demonstradas quais as alterações hematológicas decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2. Entre as alterações, encontra-se a diminuição na concentração da hemoglobina, o que pode estar relacionado ao desenvolvimento de anemia; a linfopenia, sendo a redução na quantidade de linfócitos o que pode diminuir a capacidade de resposta imunológica; a neutrofilia, neste caso relacionada ao surgimento de infecções bacterianas desenvolvidas durante a hospitalização; a elevação na concentração do D-dímero, principalmente nos casos de tromboembolismo pulmonar; a plaquetopenia, devido a menor capacidade de manter a hematopoese; o Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), em quadros em que a inflamação desencadeia alterações na hemostasia. Estas alterações têm sido relacionadas ao pior prognóstico, internações em UTIs e óbito. Em conclusão, é fundamental que se tenha uma avaliação constante dos parâmetros hematológicos, dos pacientes infectados pelo SARS-CoV2, para o acompanhamento da progressão da doença com o intuito de se estabelecer as intervenções clínicas necessárias a fim de reduzir as complicações e a incidência de óbito.

Palavras-chave: Dímero-D; Alterações hematológicas; COVID19.

ABSTRACT

COVID-19 has directly or indirectly affected the entire world population. The impact of the health and social crisis was reflected in various spheres of behavior and health care, thus instituting changes in habits, customs, hygiene and concerns with well-being and individual and collective health. Aim: To report the main hematological changes present in patients infected with SARS-CoV-2. Method: This study was carried out through a narrative review of the literature. Result: We understand COVID-19 as a systemic disease with different extrapulmonary manifestations, covering cardiovascular, gastrointestinal, renal and hematological changes. Directing the work specifically to the suggested topic, the hematological changes resulting from SARS-CoV-2 infection were demonstrated. They are: a decrease in the concentration of hemoglobin, which may be related to the development of anemia; lymphopenia, being the reduction in the amount of lymphocytes what can decrease the immune response capacity; neutrophilia, in this case related to the appearance of bacterial infections developed during hospitalization; the increase in the concentration of D-dímero, mainly in cases of pulmonary thromboembolism; thrombocytopenia, due to a lower ability to maintain hematopoiesis; the Prothrombin Time (PT) and the Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), in situations in which inflammation triggers changes in hemostasis. These changes have been related to worse prognosis, ICU admissions and death. Conclusion: It is essential to have a constant assessment of the hematological parameters of patients infected with SARS-CoV-2, to monitor the progression of the disease in order to establish the necessary clinical interventions to reduce complications and incidence of death.

Keywords: SARS-CoV-2; D-Dimero; Blood count; Hematological changes; COVID-19.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Geral	9
2.2 Objetivos Específicos	9
3 REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1 Epidemiologia do SARS-COV-2	9
3.2 Características do SARS-CoV 2	12
3.3 Principais características fisiopatológicas da COVID-19 com ênfase hematológico	14
3.3.1 - Série plaquetária	14
3.3.2 - Série Vermelha	16
3.3.3 - Série Branca.....	18
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
5.1 RESULTADOS NOVO CORONAVÍRUS OU SARS-CoV-2	21
5.1.1 Sorologia.....	23
5.1.2 Testes rápidos para COVID-19	23
5.2 Alterações hematológicas na covid-19	24
5.2.1 iAnálise do hemograma i	24
5.2.2 iDiminuição de hemoglobina i	25
5.2.3 iLinfopenia i.....	26
5.2.4 iNeutrofilia i.....	27
5.2.5 iAumento de D-dímero i	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) surto, ocorre quando há um aumento rápido no número de casos de uma doença em uma região específica. Epidemia, é o aumento significativo do número de casos de determinada doença em várias regiões. Pandemia, é a propagação mundial de uma nova doença e o conceito começa a ser utilizado quando uma epidemia, surto que afeta uma região, se dissemina por diversos continentes com transmissão sustentada de indivíduo para indivíduo (SCHUELER, 2021).

Coronavírus é um vírus transmissível de animal ao homem, um vírus da ordem Nidovirales, da família Coronaviridae. Esta é uma família de vírus que provocam infecções respiratórias, que conseguiram isolá-los a primeira vez em 1937 e retratados como tal em 1965, em virtude do seu modelo na microscopia aparentar uma coroa (LIMA, 2020).

Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa coronavírus HCoV229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, SARS-CoV (causador da síndrome respiratória aguda grave ou SARS), MERS-CoV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS) e SARS-CoV-2 (causador da síndrome respiratória aguda grave 2 ou SARS).

No mês de dezembro de 2019, na província de Hubei, localizada na República Popular da China, se iniciou a atual pandemia de COVID-19. Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS) o patógeno foi então nomeado como um novo coronavírus, um vírus de RNA, atualmente denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), sendo o responsável por mais de seis milhões de mortes. As amostras respiratórias dos doentes demonstraram a presença do coronavírus (SARS-CoV-2), apontado como o agente responsável da doença COVID-19. A sua rápida disseminação no âmbito mundial fez com que a OMS declarasse no dia 11 de março de 2020 a infecção COVID-19, uma pandemia mundial (ESTEVÃO, 2020).

Em 9 de janeiro de 2022, o SARS-CoV-2, com aumento da transmissibilidade, alastrou-se por 216 países e territórios, contaminando 298.915.721 pessoas, com 5.469.303 mortes no mundo todo (RIBEIRO, 2022).

A COVID-19 é uma infecção por vírus através das vias aéreas, que atinge principalmente as células epiteliais/alveolares e endoteliais, originando na descamação de pneumócitos, presença de membrana hialina, formação e inflamação intersticial com

infiltração de linfócitos. Vale destacar que modificações virais englobam também células multi-nucleadas, células sinciciais e pneumócitos atípicos nos espaços intra-alveolares, que provocam o início da SARS (MENDES et al., 2020).

Sendo assim, a COVID-19 é uma doença sistêmica com diferentes manifestações extrapulmonares, abrangendo cardiovasculares, gastrointestinais, renais e hematológicas. Além de variações laboratoriais que representam um aumento da atividade inflamatória, o hemograma e os parâmetros da coagulação também estão constantemente desregulados na COVID-19 grave (ESTEVÃO, 2020).

Na primeira fase da doença (primeira semana de sintomas), o paciente apresenta um estado gripal, coriza, com mal-estar, alteração no olfato e paladar, febrícula intermitente, conjuntivite e diarreia. Nesse período, os exames laboratoriais que podem demonstrar algum princípio de alteração são os componentes do hemograma, linfócitos pendendo a uma diminuição, devido a uma baixa na resposta contra o vírus. Na fase 2 (segunda semana de evolução dos sintomas), inicia-se a tosse seca, aumento da febre (37,5 a 38°C), podem começar dores musculares e artralgia. No exame de hemograma, a linfocitopenia tende a se intensificar, demonstrando um prognóstico péssimo. A terceira fase, apresenta complicações excessivamente mais bruscas do que a primeira e segunda fases respectivamente. O avanço para essa fase é acelerado, ocorre por volta do oitavo ao décimo dia. Os sinais e sintomas mais frequentes são a cronificação de tosse seca e cansaço com dispneia, que esclarece a diminuição da SO_2 ficando entre 90% e 92%. Já a passagem da terceira para a quarta fase tende a ocorrer entre o décimo segundo e décimo quarto dia, momento em que aproximadamente 50% dos pacientes precisam de intubação devido as complicações no sistema respiratório e hematológico (OLIVEIRA JUNIOR & LOURENÇO, 2020).

Nas formas graves da doença há uma cascata inflamatória, tendo chance de desencadear uma “tempestade de citocinas”, que apresentam o aumento dos níveis séricos de citocinas. Tal circunstância engloba o aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α 6, uma citocina que tem o objetivo de desenvolver a resposta imune e a inflamatória por recrutamento de neutrófilos e monócitos para a região da infecção. Desde então, entende-se que a nomeada tempestade de citocinas tenha notável importância no avanço da SARS na COVID-19 (MENDES et al., 2020).

É fundamental que se tenha uma avaliação constante dos parâmetros hematológicos dos acometidos pela SARS-CoV-2 para o acompanhamento do desenvolvimento da doença com finalidade de se estabelecer as intervenções clínicas essenciais (RUPPENTHAL et al., 2021).

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, que tem como principal objetivo, relatar as principais alterações hematológicas presentes em pacientes acometidos pela doença COVID-19. Serão mencionadas: a diminuição de hemoglobina, linfopenia, neutrofilia, aumento de D-dímero, plaquetopenia, Tempo de Protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) e estas alterações têm sido relacionadas ao pior prognóstico, internação em UTI e óbitos (RUPPENTHAL et al., 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Relatar através de uma revisão de literatura como se dá as alterações laboratoriais hematológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar as principais formas de alteração hematológica durante a infecção do SARS-CoV-2.
- Destacar potenciais candidatos a biomarcadores prognósticos através da hematologia.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia do SARS-COV-2

O SARS-COV-2 atingiu, após 6 meses, 216 países. O mais afetado foi o Estados Unidos com maior número de contaminados e mortalidade. No dia 20/06/2020, contabilizou-se cerca de 119.923 óbitos e 2.275.645 contaminados. No mundo nesta mesma data contabilizou-se 8.860.331 casos e 465.740 mortes (Tabela 1).

Tabela 1. Dados de distribuição do número de casos e óbitos no mundo, no dia 22 de junho de 2020.

PAÍS	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	LETALIDADE (%)
EUA	2.241.188	119.453	5,3
Brasil	1.067.579	49.076	4,7
Reino Unido	304.335	42.632	14,0
Itália	238.499	34.634	14,5
Espanha	246.272	28.323	11,5
França	154.567	29.571	10,1
Rússia	592.280	8.206	1,4
Índia	425.282	13.699	3,2
China	85.018	4.646	5,5
Outros Países	3.505.321	164.171	4,7

Fonte: Adaptada da plataforma *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* (OMS, 2020).

No Brasil, dia 26 de fevereiro de 2020, o primeiro caso foi registrado em São Paulo em um homem de 61 anos que havia viajado para a Itália. Desde então o SARS-COV-2 tem se

espalhado por todas as regiões, tendo São Paulo o epicentro da pandemia no país. Pesquisadores realizaram estudo da rota do vírus SARS-COV-2, analisando voos com destino final no Brasil com foco para 29 países que reportaram casos de transmissão local de COVID-19 utilizando dados da Associação Internacional de Transporte Aéreo (IATA), referente ao período de fevereiro a março de 2019, como estimativa do número de passageiros para 2020 e portanto, a provável rota da COVID-19 (OMS, 2020).

O estudo mostra que o Brasil recebeu cerca de 841.302 passageiros internacionais, oriundos de 84 cidades, em que 46,1% foram para a cidade de São Paulo, 21% para o Rio de Janeiro capital e 4,1% para Belo Horizonte. Dos passageiros 50,8% foram oriundos dos EUA, 7,9% da França e 7,5% da Itália. Para a rota da COVID-19, estima-se que 54% dos casos vieram importados da Itália, 9,3% da China e 8,3% da França. A Itália tem sido a localização fonte de 5 das 10 rotas de importação de viajantes infectados nesse período. Pelo menos 48% (n= 14/29) de casos de importação relatados no Brasil tinham histórico de viagem para a Itália anteriormente aos sintomas (OMS, 2020).

Tabela 2: Dados de distribuição do número de casos, óbitos e incidência, dos Estados mais incidentes, no dia 22 de junho de 2020.

ESTADOS	Nº HABITANTES	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	LETALIDADE (%)	INCIDÊNCIA (100 mil h)
São Paulo	45.919.049	219.185	12.588	5,7	477
Rio de Janeiro	17.264.943	96.133	8.875	9,2	557
Ceará	9.132.078	92.866	5.523	5,9	1.017
Pará	8.602.865	84.654	4.583	5,4	984
Maranhão	7.075.181	70.059	1.721	2,5	990
Amapá	845.731	21.840	359	1,6	2.582
Amazonas	4.144.597	63.410	2.657	4,2	1.530
Roraima	605.761	8.120	251	3,1	1.340
Acre	881.935	11.381	300	2,6	1.290

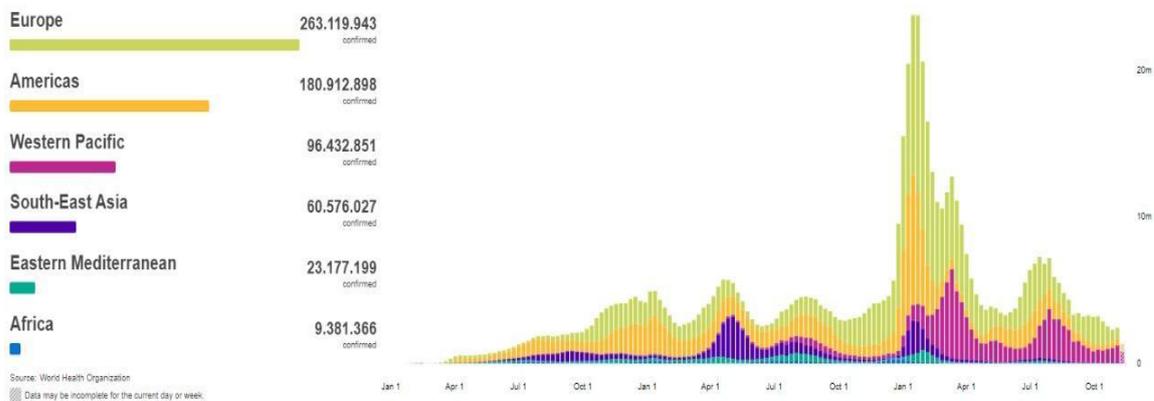
Fonte: Adaptada da plataforma *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* (OMS, 2020).

Tabela 3: Dados de distribuição do número de casos, óbitos, letalidade das capitais dos Estados brasileiros que possuem maiores números de casos, mortalidade e taxas de incidência, no dia 22 de junho de 2020.

CAPITAIS	Nº HABITANTES	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	LETALIDADE (%)	INCIDÊNCIA (100 mil h)
São Paulo	11.253.503	106.540	6.387	6,0	946,7
Rio de Janeiro	6.320.446	50.430	5.832	11,6	797,9
Fortaleza	2.452.185	32.794	3.109	9,5	1.337,3
Manaus	1.802.014	25.103	1.711	6,8	1.261,7
Belém	1.393.399	17.581	1.837	10,4	1.261,7
São Luís	1.014.837	12.523	715	5,7	1.234,0
Macapá	398.204	9.378	216	2,3	2.355,1
Rio Branco	336.038	5.905	212	3,6	1.757,2
Boa Vista	284.313	5.625	187	3,3	1.978,5

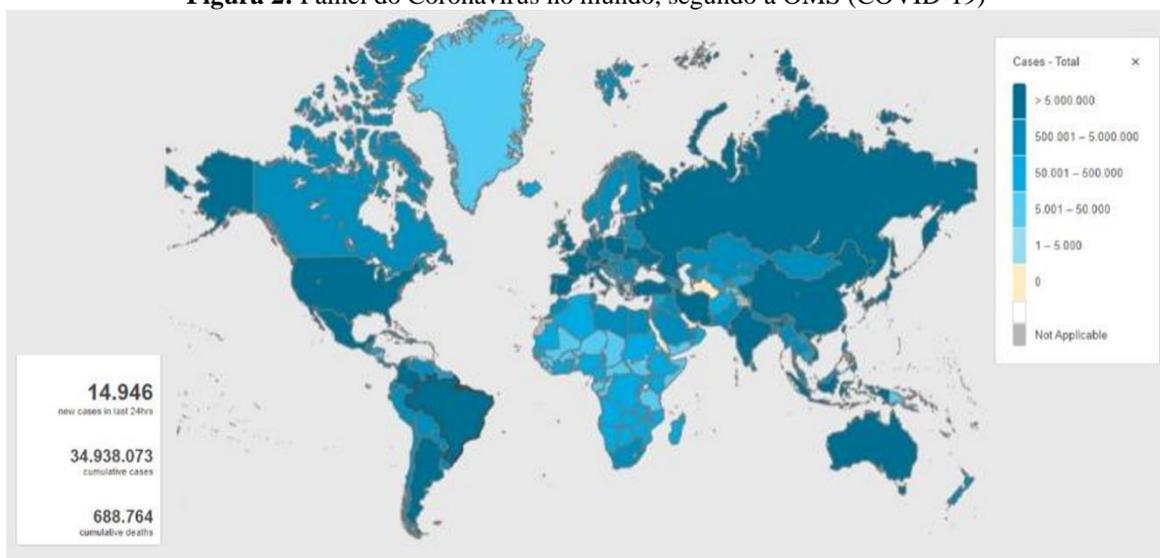
Fonte: Adaptada da plataforma *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* (OMS, 2020).

Figura 1. Números de casos notificados descritos por região global.



Fonte: Plataforma *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* (OMS, 2020).

Figura 2: Painel do Coronavírus no mundo, segundo a OMS (COVID-19)

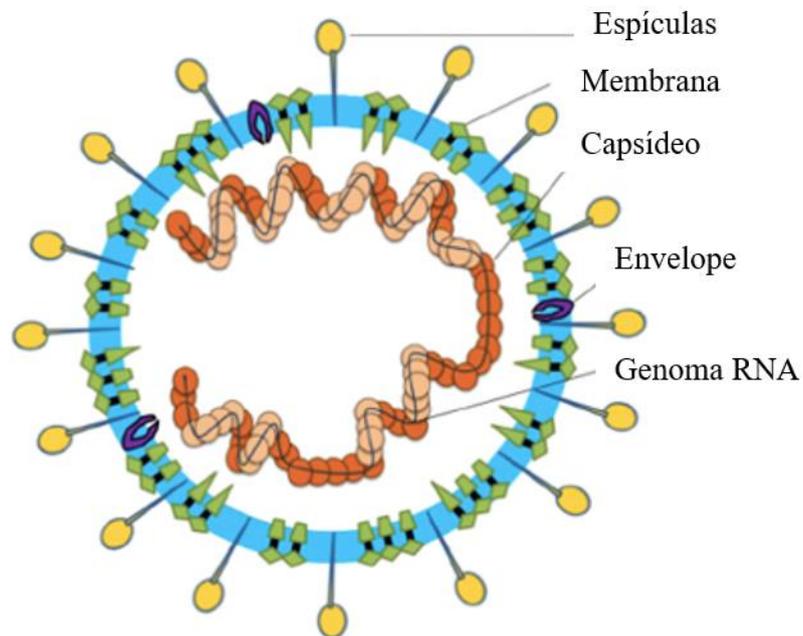


Fonte: Plataforma *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard* (OMS, 2020).

3.2 Características do SARS-CoV 2

Os vírus não são considerados seres vivos, uma vez que eles não possuem uma estrutura celular. Eles são parasitas intracelulares obrigatórios, o que significa que são completamente dependentes de outras células para a reprodução. Não possuem metabolismo próprio independente do hospedeiro. Sua estrutura básica é composta de dois componentes apenas, algum tipo de ácido nucleico e um envoltório feito de proteínas, chamado de nucleocapsídeo, um envoltório mais extremo de natureza fosfolipídica chamado de envelope. O envelope é derivado da membrana celular do hospedeiro, quando da saída do vírus ao final do ciclo de replicação (MADIGAN et al., 2017).

Figura 3: Estrutura viral do SARS-CoV-2.



Fonte: Li et al. (2020a).

O SARS-CoV-2 é um coronavírus pertencente a ordem das *betacoronaviruses*, uma classificação feita com base na organização de seu genoma, que é bastante semelhante ao SARS-CoV-1 e ao MERS-CoV (Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio). Todos estes vírus possuem seis estruturas básicas: enzimas de hidrólise de proteínas (proteases) e replicação (replicases), proteína Spike (S), nucleocapsídeo, membrana e envelope (CRUZ et al., 2021).

Estudos evidenciaram o alto grau de similaridade dessa nova cepa em relação ao SARS-CoV-1 e demais coronavírus através de análises realizadas em morcegos. Esta avaliação fez

com que o SARS-CoV-2 fosse agrupado em um subgênero dos betacoronavírus e classificado filogeneticamente como um coronavírus relacionado com o SARS (SARS-CoV), que são cepas presentes exclusivamente em morcegos (Rossi et al., 2020; TEMMAM et al., 2022).

A principal diferença encontrada nestas análises ocorre no número de total de aminoácidos, que é mais elevado para o SARS-CoV-2 de todas estas outras cepas virais. Embora esse número não seja tão distante (1.273 aminoácidos) em relação às outras espécies (SARS-CoV (1.255) e SARSr-CoVs (1.245 até 1.269)), suas características podem sim ser bem diferentes, ainda mais no que diz respeito a patogenicidade bem como a virulência desta nova espécie (HU et al., 2021). É justamente neste aspecto que o SARS-CoV-2 consegue apresentar características peculiares, como o tipo de proteína S, que apresenta quatro resíduos de aminoácidos (prolina, arginina, arginina e alanina) característicos em sua superfície que apresentam uma complementaridade molecular com bio-macromoléculas presentes nas células humanas, facilitando o processo de penetração neste organismo (Rossi et al., 2020)

Os cientistas descobriram três vírus em morcegos no Laos. Eles são mais semelhantes ao SARS-CoV-2 do que qualquer vírus conhecido. Os pesquisadores dizem que parte de seu código genético apoia a afirmação de que o vírus por trás do COVID19 tem uma origem natural - mas essa descoberta também levanta preocupações de que existem muitos coronavírus que podem infectar humanos. David Robertson, virologista da Universidade de Glasgow, no Reino Unido, chamou a descoberta de "fascinante e bastante assustadora". Os resultados não foram revisados por pares e foram publicados no servidor de pré-impressão Research Square 1. Particularmente preocupante é que o novo vírus contém quase o mesmo domínio de ligação ao receptor que o SARS-CoV, por isso pode infectar células humanas (MALLAPATY, 2021).

O domínio de ligação ao receptor permite que o SARS-CoV-2 se ligue aos receptores da superfície da célula humana, chamados ACE2, para entrar neles. Para fazer essa descoberta, Marc Eloit, virologista do Instituto Pasteur em Paris, e seus colegas na França e no Laos coletaram amostras de saliva, fezes e urina de 645 morcegos em cavernas no norte do Laos. Entre os três morcegos ferradura (*Rhinolophus*), eles encontraram mais de 95% do mesmo vírus do SARS-CoV-2, que denominaram BANAL-52, BANAL-103 e BANAL-236 (MALLAPATY, 2021).

3.3 Principais características fisiopatológicas da COVID-19 com ênfase hematológico

O SARS-CoV-2 assim como outros coronavírus, é capaz de infectar uma variedade de células de um indivíduo, no entanto, sabe-se que uma das principais características dessa classe de vírus é a promoção de infecções das vias respiratórias, devido ao tropismo que estes agentes apresentam pelas células que compõem esse tecido (BONNY, 2020). Devido às características únicas apresentadas anteriormente, o SARS-CoV-2, ao chegar no tecido pulmonar, sua capacidade replicativa está bastante aumentada, gerando elevados danos celulares que culminam na morte das células pulmonares (BONNY, 2020; COSTELA-RUIZ et al., 2020).

Foi observado que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode causar danos agudos aos rins, devido a diversos fatores de alteração tais como sub-enchimento arterial, congestão venosa, disfunção endotelial, dentre outros danos respiratórios e cardíacos (HUANG et al., 2020).

Dentre as diversas manifestações clínicas e laboratoriais da doença descritas ao longo da pandemia, alterações hematológicas são frequentes. Destas, as principais modificações relatadas são: estado de hipercoagulabilidade e alterações nas contagens plaquetárias, leucocitária e eritrocitária. Tais achados podem atuar como biomarcadores prognósticos na infecção por SARS-CoV-2 (YANG et al., 2020).

Há indícios que o SARS-CoV-2 se conecta a hemoglobina e essa conexão resulta em glóbulos vermelhos disfuncionais que diminui o fornecimento de oxigênio ao organismo, sendo a pequena saturação de O₂, ou os baixos níveis de oxigênio uma característica significativa da COVID-19. Por consequência, a capacidade de transporte de oxigênio é afetada, ocasionando a lesão de órgãos, provocada pelos radicais livres libertos nos locais de inflamação (YANG et al., 2020).

3.3.1 - Série plaquetária

Trombocitopenia é a alteração mais encontrada em pacientes com COVID-19, geralmente moderada, e o seu acometimento vem conforme a gravidade da doença. Já nos casos mais leves a contagem plaquetária pode ser normal levemente elevada, os pacientes graves, marcantes, apresentam plaquetopenia (TOLEDO, et al., 2020; MILLER et al., 2021).

Vários estudos demonstraram a associação entre a trombocitopenia e a gravidade de infecção pelo SARS-CoV-2. Em uma meta-análise de nove estudos, incluindo 1.779 pacientes diagnosticados com COVID-19, a contagem de plaquetas foi significativamente menor em pacientes gravemente enfermos. Além disso, a trombocitopenia foi associada ao aumento da

mortalidade e a um risco cinco vezes maior de doença grave (BASHASH et al., 2020). Esse achado é consistente com um estudo inicial chinês, com 1.099 pacientes, segundo o qual a trombocitopenia foi detectada em 36,2% dos pacientes, com contagens de plaquetas significativamente mais baixas em pacientes com quadro grave (GUAN et al., 2020).

Da mesma forma, uma revisão sistemática de 19 estudos e 3.383 pacientes e uma meta-análise de 7.613 pacientes descobriram que pessoas com COVID-19 grave tinham concentrações mais baixas de plaquetas em comparação com aquelas sem doença grave (BASHASH et al., 2020; JIANG et al., 2020). Na admissão em pacientes com COVID-19, a trombocitopenia também foi associada a um risco 4,24 vezes maior de morte, de acordo com um estudo realizado em Wuhan por CHENG e colaboradores (2020).

Além disso, declínios sequenciais na contagem de plaquetas durante a hospitalização foram associados a maior mortalidade por COVID-19. Da mesma forma, a melhora da trombocitopenia nesses pacientes demonstrou prever melhora clínica e sobrevida mais longa (MILLER et al., 2021; MARIN et al., 2021; YANG et al., 2020). Assim, evidências sugerem que a trombocitopenia pode servir como um bom biomarcador de gravidade e de piora clínica durante a internação hospitalar em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, principalmente quando considerada a ampla disponibilidade do exame.

Outra alteração observada em pacientes com COVID-19 é a presença de maior fração de plaquetas imaturas (IPF, %), que associa a doença a maior produção de plaquetas jovens, em resposta a um consumo plaquetário aumentado (MILLER et al., 2021). Em um dos estudos, a doença foi associada a um maior número de plaquetas imaturas mesmo em pacientes com contagens plaquetárias normais (RAHI et al., 2021). Como as plaquetas imaturas são mais funcionais, este pode ser um possível mecanismo que explica os eventos trombóticos observados na COVID-19 (WOOL & MILLER, 2021).

A proporção de plaquetas imaturas para plaquetas maduras (IPF) pode indicar o prognóstico de um paciente. Especificamente, a relação IPF poderia indicar quanto tempo um paciente permanecerá no hospital e será internado na UTI. Informações adicionais podem ser obtidas a partir do valor de pico do IPF - se alguém for internado na UTI, seu valor de pico é maior do que se não fosse admitido. Além disso, comparar pacientes falecidos com pacientes recuperados pode revelar qual grupo teve uma internação mais longa. Esses dados foram coletados de uma coorte de 678 pacientes com COVID-19. Um aumento significativo nas taxas de IPF ou nos valores de CPI indica uma maior probabilidade de uma internação mais longa no

hospital ou internação na UTI para esse paciente - tanto para os internados na UTI quanto para os não admitidos (WELDER et al., 2021).

Além disso, também foram observadas alterações morfológicas em plaquetas de pacientes acometidos pela doença. A principal anormalidade consistia na presença de plaquetas gigantes, geralmente hipercromáticas e vacuolizadas, com algumas apresentando pseudópodes. Essa morfologia foi encontrada não apenas em pacientes com trombocitose, mas também naqueles com trombocitopenia (TOLEDO et al., 2020).

Alguns possíveis mecanismos foram propostos para as alterações observadas na série plaquetária durante o curso da COVID-19. De acordo com Yang e colaboradores (2020), o SARS-CoV-2 é capaz de infectar diretamente as células hematopoiéticas e estromais da medula óssea, inibindo o seu crescimento e induzindo a apoptose. Além disso, a presença do vírus neste sítio pode acionar a síntese de imunocomplexos e iniciar uma resposta auto imune contra células sanguíneas.

Ademais, a infecção estimula um estado pró-trombótico, evidenciado pelo prolongamento dos tempos de TP e TTPa e aumento dos níveis de D-dímero, o que pode favorecer o consumo de plaquetas - possível fator causal da trombocitopenia (WOOL & MILLER, 2021; LIPPPIA et al., 2020; YANG et al., 2005). Os pulmões também são sítio de liberação de plaquetas por megacariócitos; portanto, danos no tecido pulmonar podem aumentar o consumo plaquetário e levar a um desarranjo da fragmentação dessas células (TOLEDO et al., 2020; WOOL et al., 2021; LIPPPIA et al., 2020).

Também foi sugerido que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode estimular o sistema complementar, conforme observado no acometimento pelo MERS-CoV. Essa ativação pode levar à formação de complexos de ataque à membrana (MAC), gerando ativação plaquetária e contribuindo para a formação de trombos, em associação a um estado pró-coagulante, o que também favorece o consumo de plaquetas (RAHI et al., 2021).

3.3.2 - Série Vermelha

Vários trabalhos publicados observaram que há prevalência significativa de anemia durante a pandemia do novo coronavírus. Alterações no metabolismo do ferro e dos glóbulos vermelhos também são comumente observadas em pacientes diagnosticados com COVID-19. Algumas pessoas acreditam que existe uma correlação entre baixos níveis de hemoglobina e fatores de risco aumentados ou resultados desfavoráveis. Outros apontaram índices alterados de ferritina ou anisocitose como potencialmente úteis na previsão do prognóstico. Por causa

disso, é comum que as pessoas discutam como as alterações na contagem de glóbulos vermelhos podem ajudar os médicos a lidar com seus pacientes.

Em sua pesquisa, Bergamaschi e colaboradores (2021) relataram que 61% dos 277 pacientes analisados sofriam de anemia. Isso foi comparado aos 45% dos indivíduos que sofriam da mesma condição. As condições exibidas foram confirmadas como relacionadas ao COVID-19. De todos eles, 72% apresentaram sintomas menores, mas ainda causaram um número significativo de problemas de saúde associados. Nenhuma evidência sugeriu que a anemia contribuísse para as taxas de mortalidade (BERGAMASCHI et al., 2021).

Em uma revisão sistemática com 57.563 pacientes com COVID-19, Taneri e colaboradores (2020), apesar de não terem avaliado anemia, encontraram níveis mais baixos de hemoglobina nos grupos com idade mais avançada e um maior número de comorbidades. Pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) ou com quadro grave de doença também tiveram concentrações menores de hemoglobina. Também não houve diferenças significativas entre sobreviventes e não-sobreviventes (TANERI et al., 2020).

É notório que diferentes estudos são frequentemente conflitantes entre si com relação aos achados da série vermelha. Segundo alguns, a anemia é um importante fator preditor de mortalidade (BENNETT et al., 2011; LIU et al., 2019), enquanto os citados anteriormente vão de encontro a essa possibilidade. Karimi e colaboradores (2021) observaram uma correlação entre doença grave e níveis reduzidos de hemoglobina, e Ghahramani e colaboradores (2020), observaram os mesmos resultados quando comparados com pacientes com quadro leve de doença.

Outro parâmetro relevante da série vermelha avaliado por vários estudos é a ferritina. Em uma revisão sistemática por Cheng e colaboradores (2020) com 10.614 pacientes com COVID-19, observou-se que os níveis de ferritina estavam significativamente aumentados em pacientes com quadro severo, com comorbidades (incluindo diabetes melito, complicação trombótica ou câncer) ou não-sobreviventes (CHENG et al., 2020).

Taneri e colaboradores (2020) encontraram níveis maiores de ferritina em grupos de pacientes com idade avançada, com hipertensão arterial sistêmica, com quadro grave ou admitidos em UTI. A média dos valores de ferritina no estudo era elevada, com um valor médio de 777,33 ng/mL. Por último, foi vista uma diferença significativa nos valores entre pacientes sobreviventes e não-sobreviventes (TANERI et al., 2020). O uso da ferritina como preditor da mortalidade também é sustentado por outros estudos (BENNETT et al., 2011; LIU et al., 2019).

O último parâmetro importante a ser destacado é o índice de anisocitose, indicado pela sigla RDW (do inglês, *Red-cell Distribution Width*). Em uma revisão sistemática com 14.866 pacientes, Lee e colaboradores (2021) concluíram que pacientes com COVID-19 que morreram tinham níveis aumentados de RDW quando comparados com os sobreviventes, assim como aqueles que tiveram quadro grave da doença em comparação com os de quadro leve (LEE et al., 2021). Taneri e colaboradores (2020) também acharam concentrações mais altas em casos graves da doença, e conforme o estudo observacional de Bergamaschi e colaboradores (2021), o RDW foi um fator independente preditor de mortalidade, sendo o único parâmetro com valor prognóstico encontrado (BERGAMASCHI et al., 2021).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia relacionada aos achados da série vermelha em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 ainda não estão completamente elucidados. Os níveis aumentados de ferritina associados a uma baixa saturação de transferrina e um baixo índice de reticulócitos encontrados no trabalho de Bergamaschi e colaboradores (2021) sugerem uma anemia por inflamação, que poderia ser responsável por uma piora do quadro em razão da diminuição do aporte de oxigênio para os tecidos periféricos. A ausência de correlação com bilirrubina ou desidrogenase láctica e a baixa prevalência de trombocitopenia enfraquecem a possibilidade de anemia por microangiopatia trombótica ou por hemólise (BERGAMASCHI et al., 2021). Quanto ao RDW, sugere-se que o estado hiper-inflamatório da COVID-19 pode alterar a resposta da medula óssea à eritropoietina, de modo a alterar a estrutura das hemácias, aumentando a sua fragilidade e variabilidade de tamanho (LEE et al., 2021).

Em suma, ainda há divergências entre diferentes trabalhos quanto à prevalência de anemia e seu impacto no quadro dos pacientes com COVID-19. Alguns estudos não encontraram resultados significativos, enquanto outros apontam para uma alta prevalência de anemia leve. O seu valor preditivo de mortalidade também é incerto. Porém, quando presente, a anemia ainda pode afetar significativamente a qualidade de vida de pacientes idosos ou mais debilitados, e o seu valor diagnóstico não pode ser subestimado (BERGAMASCHI et al., 2021). Tanto a ferritina quanto o RDW foram sugeridos como preditores efetivos de mortalidade e gravidade da doença, possivelmente úteis à prática clínica no futuro (CHENG et al., 2020; LEE et al., 2021).

3.3.3 - Série Branca

Os leucócitos sofrem alterações — em número e em função — que podem variar com o curso e gravidade da doença. Além disso, percebe-se a súbita e imprevisível tempestade de

citocinas em pacientes que previamente apresentaram sintomas leves e evoluíram para estado crítico. Justifica-se, assim, a busca por biomarcadores confiáveis de prognóstico e mortalidade, e as células brancas parecem fortes candidatas para esse papel (KARIMI et al., 2021; ALLEGRA et al., 2020).

Durante as fases iniciais da infecção, a contagem de leucócitos se mostra normal ou discretamente reduzida. A depender da gravidade da doença, a leucopenia pode se apresentar em 28,1% a 68,1% dos pacientes (KARIMI et al., 2021). Entretanto, a presença de leucocitose pode estar associada à maior mortalidade, haja vista que se observa aumento discreto em pessoas com COVID-19 grave e aumento significativo em indivíduos não-sobreviventes (ALLEGRA et al., 2020; JAVANIAN et al., 2020).

A leucocitose pode ser explicada primariamente pela neutrofilia, que está relacionada aos casos severos e também ocorre de maneira mais pronunciada em pacientes que não sobreviveram (ALLEGRA et al., 2020; RAHMAN et al., 2021). A elevação de neutrófilos surge nos primeiros dias de internação e tende a regredir antes ou imediatamente após o tratamento (KARIMI et al., 2021).

A linfopenia constitui-se como alteração muito comum na COVID-19. Estima-se prevalência em 40-91,6% dos pacientes, com afecção principal de linfócitos T CD8+, além de linfócitos T CD4+, *natural killers* e linfócitos B (KARIMI et al., 2021; ALLEGRA et al., 2020). Hipotetiza-se que esse decréscimo se dá por duas formas: pela invasão direta dos linfócitos pelo SARS-CoV-2, possibilitada pela presença de ECA2 nessas células, e posterior lise celular; e pela atrofia de órgãos linfáticos secundários através da atividade intensa de citocinas, como IL-4, IL-6 e IL-10, que interrompe o *turnover* linfocitário, aumenta a expressão de FAS e leva à apoptose dessas células (KARIMI et al., 2021). Apesar de presente na doença moderada, percebe-se que o decréscimo de linfócitos se relaciona de forma inversamente proporcional à carga de RNA do SARS-CoV-2, de forma que a linfopenia é mais acentuada em formas graves, sendo que as subpopulações de linfócitos T CD4+ e CD8+ se mostram significativamente reduzidas em pacientes internados em UTI (KARIMI et al., 2021; RAHMAN et al., 2021; GARCÍA, 2020). Dada a indispensabilidade dos linfócitos para o clearance viral, entende-se a linfopenia como fator de prognóstico negativo, tendo em vista que enfermos não-sobreviventes apresentaram decréscimo profundo de linfócitos T CD4+ (ALLEGRA et al., 2020). Ademais, a linfopenia aumenta risco de morte durante internação e, segundo metanálise de Zhao e colaboradores (2020), estima-se que a linfopenia triplica o risco de evolução para doença grave, denotando-se, assim, o caráter preditivo desse achado (KARIMI et al., 2021; ZHAO et al., 2020).

A viabilidade de monócitos/macrófagos como biomarcadores prognósticos se mantém controversa, apesar de haver alterações morfológicas e funcionais nessas células. Percebe-se aumento do número de monócitos na COVID-19, quando comparado às infecções por Influenza, e hipotetiza-se que a super ativação dessas células, aliada à tempestade de citocinas, tem relação direta com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) presente na infecção por SARS-CoV-2. Não obstante, alguns estudos indicam diminuição dos monócitos, especialmente em indivíduos internados em UTI, enquanto outros sequer mostram diferença em comparação a indivíduos saudáveis (KARIMI et al., 2021; ZHANG et al., 2021). A morfologia monocítica também pode estar alterada, como células maiores e de fenótipo inflamatório, isto é, secretoras de IL-6, Th1 e Th2 e TNF- α (ZHANG et al., 2021). Entretanto, a falta de consenso entre as atuais evidências e a indisponibilidade ampla da citometria de fluxo não permitem julgar a capacidade de prognóstico desses achados (KARIMI et al., 2021).

Os granulócitos possuem ampla gama de alterações em pessoas internadas pela COVID-19. Em esfregaços de sangue periférico desses indivíduos, percebe-se imaturidade granulocítica, dimorfismo celular e morfologia apoptótico-degenerativa, principalmente de neutrófilos (KARIMI et al., 2021; RAHI et al., 2021; ZINI et al., 2020; SADIGH et al., 2020).

A contagem de neutrófilos também parece contribuir para predição de desfecho, de forma que ela é mais alta em não-sobreviventes, e a razão neutrófilos/linfócitos apresenta-se maior em pacientes com COVID-19 grave, isto é, por neutrofilia e linfopenia concomitantes. O estado inflamatório desses pacientes provavelmente aumenta a apoptose de linfócitos e recruta mais neutrófilos, de forma a elevar a razão supracitada. Para cada unidade adicional dessa razão, estima-se aumento de 8% no risco de mortalidade (ALLEGRA et al., 2020). A neutrofilia tem papel importante na fisiopatologia da COVID-19 grave, visto que essas células infiltram capilares pulmonares, e ocasionam extravasamento para espaço alveolar e mucosite neutrofílica, de maneira a contribuir para a SRAG. Dessa forma, a avaliação de neutrófilos e a razão neutrófilos/linfócitos podem ser úteis para análise de prognóstico de casos severos (KARIMI et al., 2021; ALLEGRA et al., 2020; RAHMAN et al., 2021).

Adicionalmente, alguns estudos apontam para a presença de eosinopenia em pacientes com COVID severo, e a elevação do número dessas células pode ser marcadora de recuperação (KARIMI et al., 2021; LIU et al., 2020a).

Finalmente, percebe-se que a infecção por COVID-19 se associa à tempestade de citocinas através do desbalanço das respostas Th1 e Th2, de forma que haja elevada liberação de fatores pró-inflamatórios, como IL-4, IL-6, IL-10 e TNF- α , principalmente em pacientes

críticos, de forma contrária à supressão da diferenciação e proliferação de atividade Th1 vista em pacientes com COVID leve. Durante a infecção grave, essa resposta inflamatória ininterrupta aumenta a permeabilidade vascular, proporciona extravasamento de fluido intersticial para o espaço alveolar, e, por conseguinte, contribui para a instalação da SRAG, motivo frequente de óbito de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Como dito, percebe-se que a maioria dos pacientes criticamente doentes não apresentavam sintomas graves no início da doença e hipotetiza-se que o controle dessa atividade imune exacerbada seja método essencial para evitar desfechos fatais (ALLEGRA et al., 2021; ZHENG et al., 2020).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Com base nos objetivos traçados para esse estudo, o estudo caracterizou-se por uma pesquisa descritiva, de caráter exploratório, desenvolvido através de um levantamento bibliográfico realizado com uma pesquisa em livros e artigos científicos encontrados na biblioteca da UNIBRA e nos bancos de dados dos sites Scielo e Google Acadêmico, redigidos nos idiomas português e inglês, e que abordassem sobre os efeitos do SARS-CoV-2. Foram avaliados um total 68 artigos, dos quais, 56 perfizeram os critérios para utilização nesse trabalho. Tais documentos constituíram o corpus dessa pesquisa para a realização satisfatória na resolução dos objetivos propostos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS NOVO CORONAVÍRUS OU SARS-CoV-2

O iSARS-CoV-2, irresponsável pela pandemia global que assolou o mundo no início de 2020 e ainda perdura até os dias atuais, é um vírus da família do Coronavírus, que tem como alvo principal o sistema respiratório humano.

A infecção pelo coronavírus (COVID-19) foi identificada pela primeira vez em Wuhan na China em dezembro de 2019 e contribuiu significativamente para uma elevada taxa de mortalidade em vários países, devido ao número de casos de infectados que aumentou exponencialmente em todo o mundo (Zancanaro et al., 2021).

A sintomatologia da doença do coronavírus na maior parte dos infectados, incluíam sintomas leves semelhantes aos sintomas de uma gripe, como tosse, febre, dor de garganta e mal estar geral. Nesses casos, o próprio sistema imunológico do paciente afetado é responsável pela cura, apenas com tratamentos paliativos, sem necessitar de internação ou medicamentos de alta complexidade.

Entretanto, uma menor parte dos afetados apresentou sintomas graves relacionados à doença, tais como: Pneumonia grave, Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e falência múltipla de órgãos, o que acarretou em um grave problema de saúde pública mundial.

O SARS-CoV-2 entra na célula através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 presente nos alvéolos e a forma grave de infecção pode ser caracterizada por uma forte resposta imune inflamatória do organismo. Cabe destacar que as plaquetas desempenham um papel central no desenvolvimento de anormalidades da coagulação na sepse, podendo ser ativadas diretamente por mediadores pró-inflamatórios, como o fator ativador de plaquetas, e também podem ser ativadas pela trombina produzida, no qual pode estimular a formação de fibrina por meio de outro mecanismo (CHENG et al., 2020).

O dímero-D é um produto da degradação da fibrina e, quando ele aumenta, está associado a uma taxa de mortalidade mais elevada. Com base na análise da experiência clínica e em alguns estudos descritivos, as opiniões dos especialistas enfatizam o papel da hipercoagulabilidade na fisiopatologia do COVID-19, visto que o nível de dímero D aumenta gradualmente à medida que a infecção piora. Um exemplo disso é observado no momento em que a doença evolui para SDRA, na qual é altamente marcada pelos elevados níveis de dímero-D (LI et al., 2020b; LIU et al., 2020b).

Atualmente é sabido que o novo coronavírus é transmitido por inalar ou por ter contato direto com gotículas infectadas. Sabe-se também que o período de incubação tem em média de 1 a 14 dias, e que as pessoas contaminadas podem não ter nenhum sintoma e propagar a doença. Os sintomas não são específicos e os de maior frequência são: a febre, tosse, dispneia, mialgia e fadiga, demonstrados na imagem 02 (ESTEVÃO, 2020).

Calcula-se que cerca de 80% dos infectados manifestam doença leve, 14% doença grave e 5% doença crítica. Os infectados com doença grave em geral demonstram sinais e sintomas de pneumonia viral e tem chance de evolução para circunstâncias de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), insuficiência cardíaca aguda, lesão renal aguda, podendo ter uma infecção gravíssima como sepses ou choque. A chance de morte da doença em pacientes idosos e com comorbidades é consideravelmente maior quando infectados na forma grave com uma taxa de mortalidade que pode variar de 2 a 3% (ESTEVÃO, 2020).

O diagnóstico prematuro do vírus da Covid-19 é necessário para detecção de casos e controle da pandemia, possibilitando assim, apoio de forma rápida ao paciente. Os casos suspeitos têm a possibilidade de ser detectado por meio de teste moleculares de amplificação de ácido ribonucleico de SARS-CoV-2, testes imunológicos para identificação de anticorpos, apresentação clínica e investigação clínico-epidemiológicos (LIMA et al., 2020).

5.1.1 Sorologia

No Brasil, a metodologia sorológica está sendo muito realizada para a detecção do novo coronavírus, pelo preço, agilidade e especificidade. Os testes de diagnóstico sorológico da SARS-CoV-2 disponíveis nos dias de hoje identifica a existência de anticorpos, IgA, IgM e IgG, que são proteínas específicas que apresentam uma resposta imunológica da pessoa testada diante do contato com o vírus. Inicia-se a produção de anticorpos a partir do sétimo dia da doença. Esse teste é feito com amostras de sangue, soro ou plasma, que precisa ser coletada após o oitavo dia de sintomas, considerando o tempo para que o sistema imunológico consiga produzir anticorpos capazes de serem detectados (NOGUEIRA et al., 2020).

5.1.2 Testes rápidos para COVID-19

Esses testes são semelhantes de farmácia para gravidez. Para o teste de identificação do vírus da COVID-19, usa-se uma lâmina de nitrocelulose que em contato com a amostra aparece uma marca visual se for positivo. O mercado dispõe de dois modelos de testes rápidos: de antígeno, que identificam proteínas do vírus na fase aguda da infecção e os de anticorpos, que detectam uma resposta imunológica do organismo em resposta ao vírus. O benefício desses testes rápidos seria a de adquirir resultados instantâneos para decidir a forma de atuação.

Porém, a maior parte dos testes rápidos atuais apresentam sensibilidade e especificidade menor em relação as outras metodologias. De acordo com o Ministério da Saúde, os testes rápidos não têm a mesma sensibilidade que os outros métodos, podendo causar dúvidas e hesitação para interpretar um resultado e estabelecer se o paciente precisa ou não ser mantido em observação (LIMA et al., 2020).

5.2 Alterações hematológicas na covid-19

A infecção pelo novo coronavírus se evidencia, principalmente, como doença viral respiratória, fortemente fatal, sendo capaz de ocorrer febre e sintomas gastrointestinais. Entre várias manifestações clínicas e laboratoriais da COVID-19 expostas no decorrer da pandemia, alterações hematológicas são recorrentes. Sendo assim, as principais alterações mencionadas são: aumento da coagulação e modificações nas contagens de plaquetas, leucócitos e eritrócitos.

Essas descobertas são capazes de operar como biomarcadores prognósticos na infecção por SARS-CoV-2 (de PAULA et al., 2021). Baseado em estudos efetuados na China e em centros de pesquisa da Europa e Estados Unidos, os resultados laboratoriais são capazes de prover à equipe clínica vários marcadores prognósticos de grande eficiência. Na maior parte dos estudos, as referências examinadas até o momento estão fundamentadas em resultados de uma quantidade restrita de informações e devem ser confirmadas com estudos complementares.

Porém, os resultados disponíveis estabelecem claramente o laboratório de hematologia clínica como um associado considerável na triagem e no controle dos pacientes afetados (FLEURY, 2020).

5.2.1 Análise do hemograma

Hemograma é a denominação dada ao conjunto de avaliações das células do sangue que, unido aos dados clínicos, permite conclusões prognósticas e diagnósticas de um número enorme de patologias.

A inserção do hemograma na prática médica aconteceu em 1925 através de parâmetros determinados pelo médico e farmacêutico alemão V. Schilling. Dentre todos os atuais exames laboratoriais requisitados por médicos de todas as especialidades, o mais solicitado é o hemograma. Por consequência reveste-se de enorme significado no conjunto de dados que necessitam ser considerados para o diagnóstico médico, não se aceitando erros ou conclusões incertas (NAOUM & NAOUM, 2008).

A composição do hemograma se dá por três determinações básicas que envolvem as avaliações das plaquetas (ou série plaquetária), dos eritrócitos (ou série vermelha) e dos leucócitos (ou série branca) (NAOUM & NAOUM, 2008).

A análise da série vermelha é composta pelas subseqüentes determinações básicas:

- 1 – Contagem de eritrócitos (CE) expressa em $10^6 /\text{mm}^3$
- 2 – Dosagem da hemoglobina (Hb) expressa em g/dL
- 3 – Hematócrito (Ht) expresso em %
- 4 – Volume Corpuscular Médio (VCM) expresso em μm^3 ou fm^3
- 5 – Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) expressa em pg
- 6 – Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) expressa em g/dL.

Ultimamente com a automatização das avaliações das células do sangue, juntamente com os programas de informática, adquire-se dados sobre superfície celular ou diâmetro, histograma e gráficos de distribuição de células. Particularmente para a série vermelha a automatização oferece o índice RDW que avalia a amplitude da superfície dos eritrócitos (NAOUM & NAOUM, 2008).

A série branca tem sua análise através dos seguintes índices:

- 1 – Contagem total de leucócitos (CTL) expresso em $10^3 /\text{mm}^3$
- 2 – Contagem diferencial de leucócitos (CDL)²
Neutrófilos (Bastonetes e Segmentados) expressos em % e $10^3 /\text{mm}^3$
Eosinófilos expressos em % e $10^3 /\text{mm}^3$
Basófilos expressos em % e $10^3 /\text{mm}^3$
Linfócitos expressos em % e $10^3 /\text{mm}^3$
Monócitos expressos em % e $10^3 /\text{mm}^3$

A quantificação diferencial de cada leucócito é expressa em % (ou valor relativo) e em $10^3 /\text{mm}^3$ (ou valor absoluto), entretanto o valor absoluto detém melhor expressão diagnóstica em comparação ao valor relativo (NAOUM & NAOUM, 2008).

As plaquetas são avaliadas de forma quantitativa (CP: $10^3 /\text{mm}^3$) e se utilizando de contadores automatizados sendo possível conseguir o índice PDW (%) que proporciona o resultado da amplitude da superfície das plaquetas quantificadas, conforme o MPV (fm^3) que aponta o volume médio plaquetário (NAOUM & NAOUM, 2008).

5.2.2 Diminuição de hemoglobina

Há indícios que o SARS-CoV-2 se conecta a hemoglobina e essa conexão resulta em glóbulos vermelhos disfuncionais que diminui o fornecimento de oxigênio

ao organismo, sendo a pequena saturação de O₂, ou os baixos níveis de oxigênio uma característica significativa da COVID-19 (MANCILHA, 2021).

Por consequência, a capacidade de transporte de oxigênio é afetada, ocasionando a lesão de órgãos, provocada pelos radicais livres libertos nos locais de inflamação. Essa liberação de radicais livres que incita gradativamente o processo inflamatório em todo o organismo. Outros fatos que pioram esse estímulo são a obesidade e a diabetes, pois eles ampliam a expressão de proteínas específicas da hemoglobina (pigmento presente glóbulo vermelho) e isso relacionado, aumenta ainda mais o risco de letalidade em cada indivíduo (MANCILHA, 2021).

5.2.3 Linfopenia

Os linfócitos e suas subpopulações executam um papel essencial na manutenção da função do sistema imunológico. Do mesmo modo ocorre com doenças imunes e outras doenças infecciosas, as infecções por vírus inclusive são capazes de levar ao desajuste nos níveis destas subpopulações (FLEURY, 2020).

Depois de iniciar os primeiros sintomas, aumenta-se as manifestações clínicas da COVID19 com um aumento acentuado de mediadores inflamatórios e citocinas, que tem sido descrito como uma "tempestade de citocinas". Quando isso ocorre, uma linfopenia (absoluta e relativa) relevante se torna explícita. A linfopenia, estabelecida como uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) abaixo de $1,0 \times 10^9$ /L, é uma descoberta comum em pacientes com a doença e talvez seja explicada como uma resposta imune irregular ao vírus (FLEURY, 2020).

O acompanhamento desses indicadores hematológicos pode auxiliar na identificação de pacientes que talvez precisem de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Uma CAL que esteja próxima de uma linfopenia grave (abaixo de $0,6 \times 10^9$ /L) deve ser classificado como um dos critérios de admissão prévia na UTI (FLEURY, 2020).

Alguns estudos aconselham que a redução considerável no número total de linfócitos aponta que a SARS-CoV-2 seria capaz de atingir as células imunes e impedir a função imune celular. O estímulo excessivo de citocinas pode estar correlacionado ao atrofiamento dos órgãos linfoides, inclusive o baço, atrapalhando ainda mais a renovação dos linfócitos (FLEURY, 2020).

5.2.4 Neutrofilia

Alguns estudos mostram que a neutrofilia é habitual em pacientes tratados na UTI enquanto hospitalizados e que, certamente, estaria associada à infecção bacteriana. Consideravelmente, os pacientes de UTI têm maior chance de desenvolver neutrofilia ao longo da hospitalização, revelando níveis médios de neutrófilos superiores aos vistos naqueles que não precisam de cuidados intensivos, tornando a neutrofilia relacionada ao acréscimo do risco de morte (FLEURY, 2020).

O aumento da razão neutrófilos/linfócitos (RNL), que significa um valor maior de neutrófilos e um valor menor de linfócitos, foi avaliado em pacientes com avanço mais grave da doença em relação ao grupo com diagnóstico mais moderado (FLEURY, 2020).

A RNL tem sido avaliada como um marcador seguro em situações de inflamação e infecção sistêmica e é avaliado como um preditor de infecção bacteriana, até mesmo das síndromes respiratórias e de pneumonia (FLEURY, 2020).

Muitos pacientes com COVID-19 mostram um acréscimo na contagem de neutrófilos e uma diminuição na contagem de linfócitos ao longo da fase grave, apontando distúrbios significativos e condição crítica nos casos mais graves da infecção (FLEURY, 2020).

5.2.5 Aumento de D-dímero

Por meio da atuação da plasmina sobre a fibrina, são gerados biomarcadores e partículas dos produtos de degradação, que formam os D-Dímeros, que estão presentes na ativação da coagulação e na fibrinólise secundária. Os níveis plasmáticos de D-dímero são excessivamente superiores em pacientes com coagulação intravascular disseminada (CIVD), essa complicação é bastante vista em pacientes com quadros graves de COVID-19 (RIBEIRO, 2022).

Na COVID-19 grave, circunstâncias, acrescentando sepse, ativação do complemento, tempestade de citocinas, lesão endotelial e ativação da via inflamatória e micro trombótica propiciam aos pacientes a trombose e coagulopatia. O principal produto de degradação da fibrina é o D-Dímero e seu valor aumentado tem relação com a coagulação sanguínea incomum. A frequência do aumento do D-dímero foi descrita como sendo de 36 a 43% em pacientes com a COVID-19 (RIBEIRO, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente trabalho, notou-se que a pandemia da COVID-19 tem repercussão não apenas de ordem biomédica e epidemiológica em escala global, mas também causando impactos econômicos, sociais, políticos, culturais e históricos sem precedentes na história contemporânea das epidemias.

Compreendemos que a COVID-19 é uma doença sistêmica com diferentes manifestações extrapulmonares, envolvendo cardiovasculares, gastrointestinais, renais e hematológicas. Verificamos que as alterações hematológicas decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2, são a diminuição de hemoglobina, linfopenia, neutrofilia, elevação do D-dímero, plaquetopenia e elevação do Tempo de Protrombina (TP) e do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA).

Por fim, concluímos que é fundamental que se tenha uma avaliação constante dos parâmetros hematológicos, dos pacientes sintomáticos, para o acompanhamento da progressão da doença com o intuito de se estabelecer as intervenções clínicas necessárias, a fim de reduzir as complicações e a taxa de óbito.

Mas ainda precisam esclarecer mais a utilidade para os exames, ou seja, mais estudos com os leucócitos, eritrócitos e plaquetários, dando ênfase no quadro clínico do paciente hospedeiro do SARS-COV-2.

Ainda se faz necessário esclarecer o papel das alterações hematológicas na patogênese e apresentação clínica do vírus no paciente, investigar outros parâmetros das séries plaquetárias, eritrocitárias e leucocitárias e, se possível determinar medidas específicas no tratamento dos infectados no qual apresentaram alterações clínicas e laboratoriais sanguíneas.

REFERÊNCIAS

- ALLEGRA, A.; DI GIOAC, M.; TONACCI, A.; MUSOLINO, C.; GANGEMI, S. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, 2020.
- BERGAMASCHI, G; ANDREIS F. B.; ARONICO N; LENTI M. V.; BARTESELLI C.; MERLI S.; et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 2, p. 239–46, 2021.
- BENNETT, T. D.; HAYWARD K. N.; FARRIS R. W. D.; RINGOLD S.; WALLACE C. A.; BROGAN T. V. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 12, n. 6, p. e233-6, 2011.
- BASHASH D.; HOSSEINI-BAHARANCHI F. S.; REZAIIE-TAVIRANI M.; SAFA M.; DILMAGHANI N. A.; FARANOUSH M. The prognostic value of thrombocytopenia in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. **Archives of academic emergency medicine**, v. 8, n. 1, p. e75, 2020.
- BONNY, V. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. **La Revue de Médecine Interne**, v. 41, n. 6, p. 375-89, 2020.
- COSTELA-RAIZ, V. J.; ILLESCAS-MONTES, R.; PUERTA-PUERTA, J. M.; RUIZ, C. MELGUIZO-RODRÍGUEZAB, L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 54, p. 62-75, 2020.
- CRUZ, K. A. T.; LIMA, P. S.; PEREIRA, A. L. A. Principais aspectos do novo coronavírus SARS-CoV-2: uma ampla revisão. **Arquivos do Mudi**, v. 25, n. 1, p. 73-90, 2021.
- CHENG, L.; LI H.; LI L.; LIU C.; YAN S.; CHEN H.; et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 10, p. e23618, 2020.
- GUAN, W.; NI, Z.; HU, Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: **N Engl J Med.**, v. 382, n. 18, p. 1708-20, 2020.
- ESTEVIÃO, A. COVID -19. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 32, n. 1, p. 5-6, 2020.
- 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. 131-7, 2020.
- GARCÍA, L. F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1441, 2020.
- GHAHRAMANI, S.; TABRIZI R.; LANKARANI K. B.; KASHANI S.M. A.; REZAEIS.; ZEIDI N.; et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. **European journal of medical research**, v. 25, n. 1, p. 30, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y. et al. Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China. **Lanceta**, 2020.

LIMA, C. M. A. O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID19). **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 2, p. 5-6, 2020.

JAVANIAN, M.; BAYANI, M.; SHOKRI, M.; SADEGHI-HADDAD- ZAVAREH, M.; BABAZADEH, A.; YEGANEH, B.; et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 58, n. 3, p. 161–7, 2020.

JIANG S. Q.; HUANG Q. F.; XIE W. M.; LV C.; QUAN X. Q. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. **British journal of hematology**, v. 190, n. 1, p. e29–e33, 2020.

KARIMI S. M.; NIAZKAR, H. R.; RAD, F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 2, p. 160-8, 2021.

LEE, J. J.; MONTAZERIN S. M.; JAMIL A.; JAMIL U.; MARSZALEKJ.; CHUANG M. L.; et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 4, p. 2513–22, 2021.

LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P. PAN, P.; WNAG, W.; HU, D.; LIU, X.; ZHANG, Q.; WU, J. Coronavirus infecrions and imune responses. **J. Med. Virol.**, v. 92, n. 4, p. 424-32, 2020a.

LI, K., WU, J., WU, F., GUO, D., CHEN, L., FANG, Z., & LI, C. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. **Investigative Radiology**, v. 55, n. 6, p. 327–31, 2020b.

LIMA, F. L. O.; GOMES, L. N. L.; SANTOS, C. S. C.; OLIVEIRA, G. A. L. Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. 1-15, 2020.

LIPPIA G.; PLEBANIB M.; HENRY B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta- analysis. **International Journal of Clinical Chemistry**, v. 506, p.145-8, 2020.

LIU, Z.; SUN R.; LI J.; CHENG W.; LI L. Relations of Anemia With the All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in General Population: A Meta- Analysis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 358, n. 3, p. 191–9, 2019.

LIU Y.; SUN W.; GUO Y.; CHEN L.; ZHANG L.; ZHAO S.; et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. **Platelets**, v. 31, n. 4, p. 490–496, 2020a.

LIU, F.; XU, A.; ZHANG, Y.; XUAN, W.; YAN, T.; PAN, K.; et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may

predict the outcome of COVID-19 progression. *International journal of infectious diseases*. **International Society for Infectious Diseases**, v. 95, p. 183–91, 2020b.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2020. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 18 de nov. de 2022.

MADIGAN, M. T.; BENDER, K. S.; BUCKLEY, D. H.; SATTLEY, W. M.; STAHL, D. A. **Brock Biology of Microorganisms**. 2017, Pearson: 15(ed). 1056p.

MALLAPATY, S. Closest known relatives of virus behind COVID-19 found in Laos: Studies of bats in China and Laos show southeast Asia is a hotspot for potentially dangerous viruses similar to SARS-CoV-2.. **Nature**, v. 597, p. 603, 2021.

MANCILHA, E. M. B. **Covid-19: associação com a hemoglobina e o metabolismo do ferro** associação com a hemoglobina e o metabolismo do ferro. 2021. Disponível em: <<https://www.oncocorpore.com.br/covid-19-associacao-com-a-hemoglobina-eo-metabolismo-do-ferro/>>. Acesso em: 23 de out. de 2022.

MARIN B. G.; AGHAGOLI G.; LAVINE K.; YANG L.; SIFF E. J.; CHIANG S. S.; et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 1, p. 1–10, 2021.

MENDES, B. S.; Tessaro, L. M.; Farinaci, V. M.; Moreira, V. A.; Sardenberg, R. A. S. COVID-19 & SARS. **Ulakes Journal Of Medicine**, v. 1, p. 41-9, 2020.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Interpretação laboratorial do hemograma**. 2008. Disponível em: <<http://sta.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/358/2019/09/interpreta%C3%A7%C3%A3o-de-um-hemograma.pdf>>. Acesso em: 26 de out. de 2022.

NOGUEIRA, J. M. R.; SILVA, L. O. P. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 117-21, 2020

OLIVEIRA JUNIOR, R. B.; LOURENÇO, P. M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 1-1, 2020.

de PAULA, H. I.; AMORIM, D. L. A. N.; GONZAGA, G. M.; BATISTA, J. S.; FERREIRA, F. S. B.; XAVIER, F. D. Alterações hematológicas da COVID-19. **Brasília Médica**, v. 58, p. 1-6, 2021.

RIBEIRO, E. H. S. **Biomarcadores laboratoriais como preditores de gravidade em pacientes COVID-19: uma revisão de literatura**. 2022. 55 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2022.

RAHI M. S.; JINDAL V.; REYES S. P.; GUNASEKARAN K.; GUPTAR.; JAIYESIMII. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. **Annals of hematology**, v. 100, n. 2, p. 309-20, 2021.

RAHMAN, A.; NILOOFA, R.; JAYARAJAH, U.; DE MEL, J.; ABEYSURIYA, V.; SENEVIRATNE, S.; et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 4, p. 1188–201, 2021.

ROSSI, G. A.; SACCO, O.; MANCINO, E.; CRISTIANI, L.; MIDULLA, F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. **Infection**, v. 48, n. 5, p. 665–9, 2020.

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.

SADIGH, S.; MASSOTH, L.; CHRISTENSEN, B.; STEFELY, J.; KEEFE, J.; SOHANI, A. Peripheral blood morphologic findings in patients with COVID-19. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 42, n. 6, p. e248–e251, 2020.

SCHUELER, P. **O que é uma pandemia**. 2021. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1763-o-que-e-uma-pandemia>>. Acesso em: 11 de nov. de 2022.

TANERI, P. E.; GÓMEZ-OCHOA S. A.; LLANAJ E.; RAGUINDINP. F.; ROJAS L.Z.; ROA-DÍAZ Z. M.; et al. Anemia and iron metabolism in COVID- 19: a systematic review and meta-analysis. **European journal of epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 763–773, 2020.

TEMMAM, S., VONGPHAYLOTH, K., BAQUERO, E. et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. **Nature**, v. 604, 330–6, 2022.

TOLEDO S. L. O.; NOGUEIRA L. S.; CARVALHO M. G.; RIOS D.R. A.; PINHEIRO M. B. COVID-19: Review and hematologic impact. **Clinica Chimica Acta**, v. 510, p. 170-6, 2020.

MICROBIOLOGANDO. **Você sabe o que é um vírus?** 2020. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/microbiologando/voce-sabe-o-que-e-um-virus/>>. Acesso em: 18 de set de 2022.

MILLER, F.; NGUYEN, V.; NAVARATNAM, A. M. D.; SHROTRI, M.; KOVAR, J.; HAYWARD, A. C.; FRAGASZY, E.; ALDRIDGE, R. W.; HARDELID, P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales. *Medrxiv*, p. 1-13, 2021.

WOOL G. D.; MILLER J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. **Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology**, v. 88, n. 1, p. 15-27, 2021.

WELDER D.; JEON-SLAUGHTER H.; ASHRAF B.; CHOI S.H.; CHEN W.; IBRAHIM I.; et al. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 3, p. 530-6, 2021.

YANG X.; YANG Q.; WANG Y.; WU Y.; XU J.; YU Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1469–72, 2020.

YANG, M.; NG, M. H. L.; LI, C. K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). **Hematology**, v. 10, n. 2, p. 101–5, 2005.

ZANCANARO, V.; MOURA, R. T.; BELLAVER, H. E.; JAVORSKI, M. J. Alterações nos parâmetros hematológicos e imunológicos observadas na infecção pelo sars-cov-2: uma revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5 p. 50745-58, 2021.

ZHAO, Q.; MENG, M.; KUMAR, R.; WU, Y.; HUANG, J.; DENG, Y.; et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID- infections: A systemic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 96, p. 131–135, 2020.

ZHANG, D.; GUO, R.; LEI, L.; LIU, H.; WANG, Y.; WANG, Y.; et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 109, n. 1, p. 13–22, 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, n. 7, p. 870–2, 2020.

ZHENG, Z.; PENG, F.; XU, B.; ZHAO, J.; LIU, H.; PENG, J.; et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **The Journal of Infection**, v. 81, n. 2, p. e16–e25, 2020.