



CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE BIOMEDICINA

BRUNA WINCKLER RUBIO

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS PELA COVID-19

BAURU

2022

BRUNA WINCKLER RUBIO

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS PELA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

R896a	<p>Rubio, Bruna Winckler</p> <p>Alterações Hematológicas causadas pela COVID-19 / Bruna Winckler Rubio. -- 2022. 29f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.^a Dra. Daniela Barbosa Nicolielo</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP</p> <p>1. COVID-19. 2. Alterações Hematológicas. 3. SARS-CoV-2. 4. Biomarcadores Hematológicos. 5. Linfócito. I. Nicolielo, Daniela Barbosa. II. Título.</p>
-------	---

BRUNA WINCKLER RUBIO

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS CAUSADAS PELA COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina - Centro Universitário Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. _____ (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Titulação, Nome
Instituição

Titulação, Nome Instituição

AGRADECIMENTOS

Primordialmente, agradeço a Deus por estar em minha vida em todos os âmbitos dela, não posso negar que sem ele nada disso seria possível. Bem como aos meus pais, Fabio Soler Rubio e Lisânia Winckler Rubio, que devo minha eterna gratidão, não só por todos os sacrifícios, mas também por toda a ajuda para alcançar meus objetivos e realizar o meu sonho. Sem o apoio deles não seria possível completar essa jornada.

Agradeço também ao meu irmão, que sempre posso contar nos momentos bons e ruins e principalmente por todo o apoio tecnológico arrumando minha impressora, já que sem ela não entregaria nenhum trabalho ou quiz.

Brincadeiras à parte, sou grata também as minhas avós, que nunca deixaram de me apoiar em todos os sentidos.

Agradeço aos meus professores por proporcionaram o conhecimento com toda dedicação e assim contribuírem diretamente na minha formação profissional.

Finalizo agradecendo a minha namorada, Maria Estephani Soares de Oliveira, que esteve ao meu lado do inicio ao fim nesse projeto, aguentando todas as minhas crises de choro e me incentivando a não desistir.

RESUMO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus, começou com seu primeiro caso na China e não muito tempo depois se alastrou pelo mundo, resultando na pandemia que já ultrapassa um pouco mais de dois anos. Tendo isso em vista, o objetivo desse estudo foi buscar sobre as alterações hematológicas causadas pela COVID-19, a fim de revisar essas manifestações no sistema hematopoiético, correlacioná-las com a gravidade da doença e quem são os mais susceptíveis a contraí-la. Constatou-se alterações nas séries vermelha, branca e plaquetária, sendo as mais apontadas a linfopenia, trombocitopenia, neutrofilia, eosinopenia, elevação de D-dímero e a hipercoagulabilidade. Notou-se uma relação entre essas manifestações com a gravidade dos pacientes infectados com o novo coronavírus, demonstrando que essas podem ser utilizadas como biomarcadores para prever possíveis pioras clínicas. Para isso, almeja-se por mais pesquisas futuras a fim encontrar outras manifestações e esclarecer quais podem ser utilizadas como prognóstico da doença.

Palavras-chave: COVID-19; Alterações Hematológicas; SARS-CoV-2; Biomarcadores Hematológicos; Linfócito.

ABSTRACT

COVID-19, caused by the new coronavirus, started with its first case in China and not long after spread around the world, resulting in the pandemic that is now a little over two years old. Keeping this in mind, the aim of this study was to search about the hematological alterations caused by COVID-19, in order to review these manifestations in the hematopoietic system, correlate them with the severity of the disease, and who are the most susceptible to contract it. It was found alterations in the red, white and platelet series, being the most pointed out lymphopenia, thrombocytopenia, neutrophilia, eosinopenia, D-dimer elevation and hypercoagulability. A connection between these manifestations and the severity of patients infected with the new coronavirus was noted, demonstrating that they can be used as biomarkers to predict possible clinical worsening. To do so, future research is desired to find other manifestations and clarify which ones can be used as disease prognosis.

Keywords: COVID-19; Hematologic Alterations, SARS-CoV-2; Hematologic Biomarkers, Lymphocyte.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Contagem de linfócitos de 24 pacientes na internação hospitalar	17
Figura 2 - Linfócitos reativos com características plasmocitóides.....	18
Figura 3 - Linfócitos reativos com características semelhantes às células de Downey, ou linfócitos amebóides.....	18
Figura 4 - A primeira imagem apresenta um paciente saudável, enquanto as outras demonstram monócitos displásicos, maiores que o normal e vacuolizados em pacientes com COVID-19.....	19
Figura 5 - Neutrófilos de pacientes com COVID-19.....	20
Figura 6 - Eosinófilo com múltiplos vacúolos em paciente com COVID-19.....	21
Figura 7 - Kaplan-Meier – Taxa de sobrevivência da COVID-19 e o Controle de Pacientes..	22
Figura 8 - Hemácias em formato de cogumelo.....	23
Figura 9 - Hemácias com Poiquilocitose em pacientes com covid-19	23
Figura 10 - Plaquetas gigantes (seta azul) com tamanhos diferentes	25
Figura 11 - Plaquetas vacuolizadas gigantes	25
Figura 12 - Comparação nos níveis de D-dímero em sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela COVID-19	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGIA	15
4. DESENVOLVIMENTO	16
4. 1. ALTERAÇÕES NA SÉRIE BRANCA	16
4. 1. 1. LINFOPENIA.....	16
4. 1. 2. MONÓCITOS	18
4. 1. 3. NEUTROFILIA.....	19
4. 1. 4. EOSINOPENIA.....	20
4. 2. ALTERAÇÕES NA SÉRIE VERMELHA	21
4. 2. 1. ANEMIA	21
4. 2. 2. POIQUILOCITOSE	23
4. 3. ALTERAÇÕES NA SÉRIE PLAQUETÁRIA	24
4. 3. 1. TROMBOCITOPENIA	24
4. 4. OUTRAS ALTERAÇÕES	25
4. 4. 1. D-DÍMERO	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiu o primeiro caso do vírus de origem zoonótica em Wuhan, na China. Tratava-se de uma nova cepa de coronavírus, reportado através de um swab de garganta feito em um paciente com sintomas graves de infecção antes não identificado em seres humanos. O novo vírus parte do gênero β da família *Coronaviridae* recebeu o nome de SARS-CoV-2, o que não muito tempo depois, nominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) COVID-19, ganhando relevância mundial gerou um impacto profundo na saúde, economia, governo e indústria (YUAN et al., 2020). Os coronavírus em humanos provocam infecções respiratórias que podem ir desde o resfriado comum a doenças graves como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS). Essa nova variante foi responsável pelos 200 milhões de óbitos em 5 de agosto de 2021 (OMS, 2021). Similares a um resfriado comum, os sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos também podem ser apresentados pelas vítimas (LAI et al., 2020). Os pacientes infectados são classificados em três categorias, tais como, assintomáticos, pacientes com sintomas leves e graves. Os de sintomas leves apresentam tosse seca, dispnéia e febre. Os de sintomas graves além dos citados anteriormente é adicionado uma pneumonia, com baixa frequência respiratória (alterações na oxigenação) levando a necessidade de ventilação mecânica (LAI et al., 2020). Os classificados como graves tem muita evidencia o choque séptico, sangramento intenso devido a anormalidades de coagulação e acidose metabólica. Os primeiros sintomas surgem a partir do quinto dia depois do primeiro contato com o vírus, variando de 1 a 14 dias. Pessoas com maior suscetibilidade são as com comorbidades e idosos acima de 60 anos (KUMAR; AL KHODOR, 2020), comorbidades dentre as quais hipertensão, diabetes, doença cardiovascular hepática, e pulmonar crônica. (WIERSINGA et al., 2020).

Seus efeitos embora se manifestem como uma infecção respiratória pode ser entendido como uma doença sistêmica, que afeta a todos os sistemas, como o cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, hematológico e imunológico. Por este motivo, o vírus pode ocasionar complicações fatais até em indivíduos jovens, saudáveis e complicações associadas como sepse viral, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e falência de múltiplos órgãos. Entretanto, pesquisas mostram maior incidência em células e tecidos, principalmente nos pulmões e nos pneumócitos tipo 2 (localizados nos alvéolos), pelo fato de possuírem a expressão da enzima ECA2 que favorece a infecção do SARS-CoV-2 pelas vias aéreas. Isso ocorre devido ao vírus, por possuírem o domínio proteico Spike (S) em sua estrutura, utilizam

a enzima ECA2 como porta de entrada para infectar as células e gerar uma ativação imunológica, que causa inflamação e danos nos tecidos (HAMMING et al., 2004).

Dentre todos os efeitos causados nos sistemas mencionados anteriormente, esta literatura terá como foco as alterações hematológicas associadas à infecção causada pelo SARS-CoV-2. As manifestações clínicas e laboratoriais mais frequentes são a linfopenia (contagem absoluta de linfócitos (CAL) abaixo de $1,0 \times 10^9/L$, trombocitopenia (Número reduzido de plaquetas no sangue), neutrofilia (tempestade de citocinas e do estado hiperinflamatório), elevação de D-dímero e a hipercoagulabilidade. Em uma infecção pelo COVID-19 grave, o hemograma e os parâmetros da coagulação estão frequentemente desregulados. Há um padrão de anormalidades nos parâmetros hematológicos que são encontrados em pacientes classificados como graves em relação a pacientes de sintomas mais leves. É demonstrado em estudos já realizados alterações hematológicas envolvendo a série vermelha, série branca e série plaquetária como consequência da infecção do vírus. (HENRY et al., 2020).

2. OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho é revisar as manifestações hematológicas relatadas em pacientes acometidos pela COVID-19, que é evidenciada como a doença do século e que afetou e ainda afeta milhares de pessoas no mundo. Assim como:

Discutir quem são os mais susceptíveis a contrair de forma grave o coronavírus;

Buscar a relação das alterações hematológicas com a severidade da doença;

Apontar quais são as principais alterações causadas por esta;

Almejar uma maior notabilidade nos estudos futuros sobre a COVID-19.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura existente nas bases de dados LILACS, BIREME, SCIELO, PUBMED, nas quais foram revisados artigos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês. Foram usados nas buscas os termos obtidos nos descritores em saúde (DECS) “COVID-19”, “COVID-19 blood tests” “COVID-19 biomarkers”, “COVID-19 hematologic biomarkers”, “COVID-19 hematologia”, “Alterações Hematológicas”. O período selecionado para a revisão foi até 2022. Como critérios de exclusão não foram analisados artigos incompletos e resumos.

4. DESENVOLVIMENTO

A COVID-19, por se tratar de uma enfermidade sistêmica, apresenta grande impacto no sistema hematopoiético e na hemostasia, levando pacientes com comorbidades ou não ao óbito (GUAN et al., 2020). Há alterações no hemograma de portadores da doença, que são encontradas após o período de incubação do SARS-CoV-2, o qual pode levar até 14 dias. Dentre as variantes hematológicas mais comuns estão inclusas as a linfocitopenia, neutrofilia, trombocitopenia, trombocitose, elevação de D-dímero, a hipercoagulabilidade (KREIDIEH et al., 2020; TEMRAZ et al., 2020), e a eosinofilia (SUN et al., 2020).

4.1. ALTERAÇÕES NA SÉRIE BRANCA

4.1.1. LINFOPENIA

É notável uma significativa deterioração clínica nos pacientes com sintomas iniciais graves, devido a uma resposta imunológica insuficiente. As células do sistema imune, por constantemente serem ativadas em busca da eliminação desse vírus, quando não atingem seu objetivo, gera um declínio no número dessas (WANG; HUANG et al., 2020). Os Linfócitos T CD4+ são responsáveis por realizar a ativação das células T CD8+ e dos Linfócitos B, essas que são de extrema importância para o ataque e a morte das infectadas pelo vírus (TAY et al., 2020). Por isso, quando há a diminuição no número de linfócitos T, se torna um fator agravante quanto à mortalidade de pacientes com COVID-19 (WANG; XU et al., 2020). A Linfopenia é considerada um indicador associado à gravidade da doença (ZHANG; SUN et al., 2020). Essa ocorre quando o número de linfócitos totais está inferior a 1.000 células/mm³.

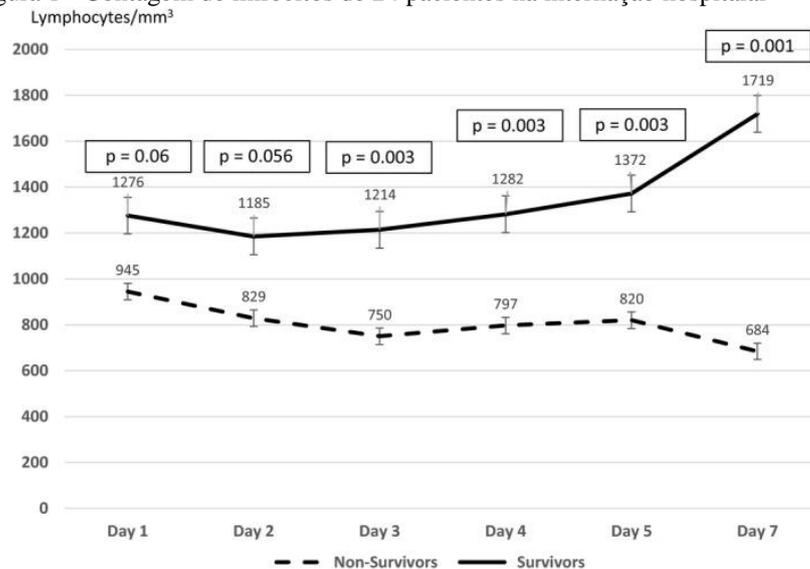
Uma das explicações encontradas para justificar a linfopenia na COVID-19 é que pelo SARS-CoV-2 utilizar a enzima ECA2, ele infecta várias células e tecidos, incluindo os linfócitos, os tornando um alvo direto do vírus, o que os levam a uma lise (CHOI et al., 2020; SHAHRI, et al., 2020). Ao mesmo tempo, devido a essa infecção, o organismo tenta se estabilizar, gerando um aumento de quimiocinas e citocinas, que desregulam a via apoptótica dos Linfócitos T, conseqüentemente ocorrendo mortes celulares (HELAL et al., 2020).

Em um estudo realizado no Mohammed VIth University Hospital, foi analisado um total de 1.618 pacientes, dos quais 55 tiveram que ser encaminhados para a UTI. Do total dos pacientes, 84% possuíam alguma comorbidade e 53% dos afetados pela COVID-19 apresentaram a linfopenia ($<1000/\text{mm}^3$).

Foi apresentado por Liu Z et al., que os pacientes graves apresentaram menor contagem de linfócitos, células T CD4+, células T CD8+, células B e células NK, mas quando comparadas com os casos com gravidade leve não houve uma diferença expressiva. Os dados verificados foram que houve uma redução de 56,4% das células T CD4+, 71,8% das T CD8+, 69,2% das células B e 76,9% das NK.

Ao mesmo tempo, a linfopenia aumentou o número de internação na UTI e foi um fator agravante na mortalidade desses pacientes. O gráfico mostra a relação das contagens dos linfócitos com os dias de internação na UTI, comparando sobreviventes com não sobreviventes.

Figura 1 - Contagem de linfócitos de 24 pacientes na internação hospitalar

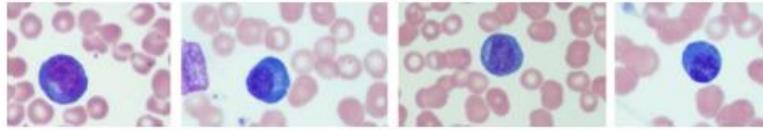


Fonte: Int J Lab Hematol, 2021

A conduta de um hemograma se faz de extrema importância para auxiliar no diagnóstico de diversas doenças, assim como na COVID-19. Estudos já apontam alterações que podem ser visualizadas e até correlacionadas de acordo com a gravidade da doença, um deles é a Linfopenia. Também são encontrados linfócitos com morfologias incomuns, como os plasmocitóides (pequeno porte, núcleo excêntrico e citoplasma intensamente basofílico) e

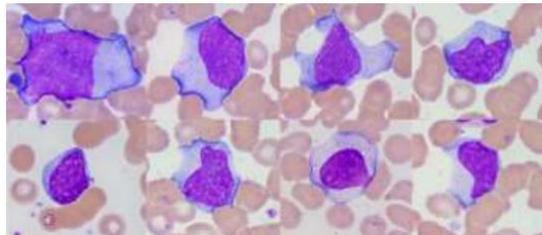
as células de Downey (grande porte, amplo citoplasma núcleo indentado e grânulos citoplasmáticos ocasionais), (El JAMAL et al., 2020).

Figura 2 - Linfócitos reativos com características plasmocitóides.



Fonte: EL JAMAL et al.,2020.

Figura 3 - Linfócitos reativos com características semelhantes às células de Downey, ou linfócitos amebóides.



Fonte: Gérard, Henry & Thomas (2020).

Com a resposta imune prejudicada pode-se ocorrer incidências de lesões miocárdicas e conseqüentemente síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS), assim como os pacientes ficam mais suscetíveis a infecção bacteriana associada e piora do quadro. Portanto, a linfopenia é um importante marcador hematológico para o agravamento da COVID-19 e pode ser considerada um fator de risco para a mortalidade na UTI.

4. 1. 2. MONÓCITOS

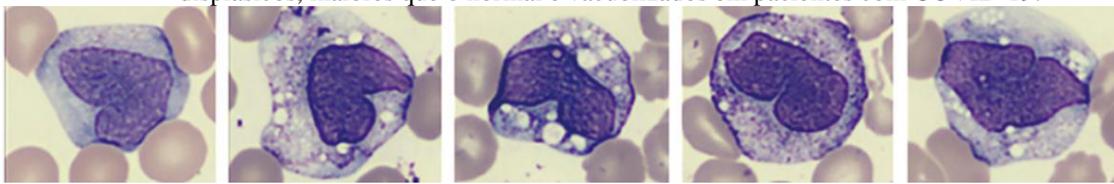
Os monócitos fazem parte do sistema mononuclear fagocítico e quando caem nos tecidos se diferenciam em macrófagos (BEU et al., 2017). Essas células atuam na resposta imune com a fagocitose e digestão dos microrganismos ou partículas teciduais, assim como interagem com os antígenos e linfócitos e atuam diretamente na produção de citocinas. São classificados em monócitos clássicos (CD14++ e CD16-), intermediários (CD14++ e CD16+) e não clássicos (CD14+ e CD16++) (TAK et al., 2017).

A COVID-19 leva ao aumento de monócitos inflamatórios, o que desencadeia uma inflamação gerada pelo aumento de quimiocinas e citocinas (JAFARZADEH et al., 2020). Essa produção excessiva, chamada de tempestade de citocinas, recruta mais células do sistema imune e ativa as mesmas, comprometendo os tecidos em que se encontram,

geralmente o pulmão, podendo levar a uma lesão pulmonar e assim ao aparecimento de doenças respiratórias, como a SRAG (ZHANG et al., 2020).

Ademais, há indícios de alterações na morfologia dos monócitos que podem ser correlacionadas com a gravidade da doença, como o acréscimo de monócitos com vacúolos, maiores e atípicos (BERBER et al., 2021; KAUR et al., 2021). Esses tipos de monócitos não são encontrados normalmente em pessoas saudáveis, podendo ser utilizado como parâmetro quando a pessoa sai do quadro grave para o leve ou recuperado (ZHANG et al., 2020).

Figura 4 - A primeira imagem apresenta um paciente saudável, enquanto as outras demonstram monócitos displásicos, maiores que o normal e vacuolizados em pacientes com COVID-19.



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

4. 1. 3. NEUTROFILIA

A neutrofilia também é um fator que está sendo apontado por estudos perante a COVID-19, e até mesmo na adesão dos pacientes na UTI por esse aumento de neutrófilos durante a hospitalização, e até na fatalidade dos mesmos (WANG et al., 2020). Relatos mostram que a tempestade de citocinas tem interferência direta na neutrofilia, devido ao aumento de migração de neutrófilos para os tecidos, ocasionando assim uma hiperinflamação no organismo. A Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (ARDS) pode ser manifestada devido a essa intensa deslocação dos neutrófilos para os tecidos pulmonares e alveolares, e ao dano tecidual (CHONG et al., 2020; ZHONG et al., 2020; LORD, 2021).

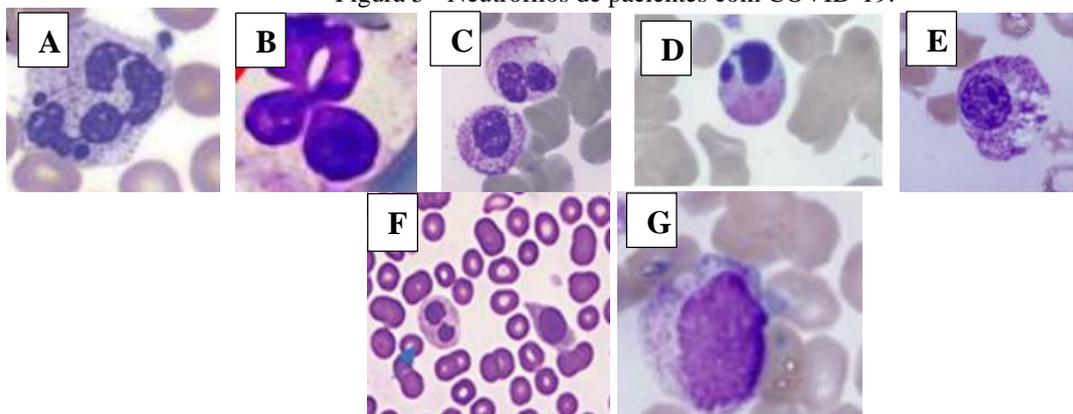
Os neutrófilos atuam no sistema imunológico eliminando os invasores principalmente pela fagocitose. Estudos demonstraram que essa nova cepa de coronavírus pode induzir uma de suas funções, que é a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), essas são fragmentos de proteínas e ácidos nucleicos as quais formam uma espécie de teia e quando o microrganismo passa por elas, fica retido e é degenerado. Ao mesmo tempo, foi apontado que essas NETs também geraram lesões teciduais, que acarretaram no aparecimento de outras doenças. (BORGES et al., 2020)

No estudo de Borges et al., também foi afirmado que o novo coronavírus está diretamente associado na liberação elevada das NETs. Isso ocorre com a interação da enzima

conversora de angiotensina 2, serina protease, replicação do vírus e PAD-4. Essas NETS liberadas desencadeiam uma apoptose nas células nos tecidos pulmonares e entre outros outros, assim como podem gerar uma oclusão vascular e microtrombose. Portanto, a neutrofilia pode ser um fator de risco para o agravamento da doença.

Além disso, há presença de alterações na morfologia desses linfócitos, como um citoplasma hipoglanular e núcleo hipersegmentado, células displásicas, morfologias Pseudo-Pelger- Huet devido a um erro de maturação, neutrófilos em desintegração e apoptóticos, assim como presença de núcleos anormais e vacúolos citoplasmáticos (KAUR et al., 2021; FRATER et al., 2020; SALIB et al., 2020).

Figura 5 - Neutrófilos de pacientes com COVID-19.



Fonte: Adaptado de ZINI et al., 2020; NAZARULLAH et al., 2020; AHNACH. et al., 2020.

Legenda: A - Neutrófilos com granulações tóxicas, B – Neutrófilo com núcleos em formas anormais; C - Neutrófilos com núcleo pseudo-Pelger bibolados e não segmentados; D – Neutrófilo apoptótico circulante; E - Neutrófilo com núcleo não segmentado, hipergranular e múltiplos vacúolos; F - Neutrófilo com citoplasma hipogranular marcado e núcleo hiposegmentado; G - Mielócito neutrófilo circulante.

4. 1. 4. EOSINOPENIA

Os eosinófilos constituem uma pequena porção dos leucócitos circulantes (3-5%) e possuem grande importância nos efeitos pró-inflamatórios, devido aos seus grânulos e proteínas citotóxicas e atuam nas infecções parasitárias, contra bactérias intracelulares e vírus, além de seu papel fundamental nas reações de hipersensibilidade (LINDSLEY, 2020).

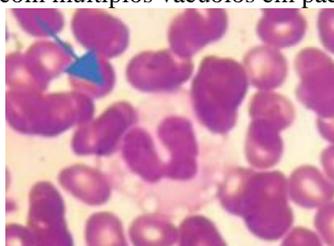
Estudos apontam que a presença da eosinopenia (diminuição dos eosinófilos circulantes) em pacientes com a COVID-19 seja multifatorial, sendo apontada como as

possíveis causas a inibição da saída de eosinófilos da medula óssea, ao elevado recrutamento nas vias aéreas e tecidos infectados (SUN et al., 2020; TAN et al., 2020), assim como a linfopenia (diminuição dos números de Linfócitos), visto que com o desfalque das células T a produção de eosinófilos reduzem devido à falta de secreção das interleucinas que ativam e iniciam a produção desses (DJANGANG et al., 2020).

Ademais, há descritivos na literatura que apontam que a eosinopenia pode ser associada com a gravidade da doença, sendo assim com o aumento da probabilidade do encaminhamento ao UTI assim como o paciente ser levado até ao óbito (TAN et al., 2020). Foi apontado por Du et al., que em um estudo envolvendo 16 pacientes falecidos, os quais 81,2 % estavam presentes a redução dos eosinófilos assim que chegaram ao hospital. Zhang, Xie e colaboradores também citaram que com a piora da doença, a contagem de eosinófilos diminui, assim como, com a melhora do quadro clínico esse número volta a aumentar (ROSENBERG et al., 2021). Xie et al., também correlaciona a eosinopenia com as lesões pulmonares apresentadas pelas Tomografias Computadorizadas, que foram maiores em pacientes com forma grave da doença. Portanto, a linfopenia e a eosinopenia podem ser utilizados como marcadores e parâmetros para a evolução e a cura da doença. (ZHANG et al., 2020).

As alterações morfológicas foram menores comparadas aos linfócitos e neutrófilos, mas também houve a presença de eosinófilos com múltiplos vacúolos citoplasmáticos (AHNACH et al., 2020; BEBER et al., 2020).

Figura 6 - Eosinófilo com múltiplos vacúolos em paciente com COVID-19.



Fonte: AHNACH et al., 2020.

4. 2. ALTERAÇÕES NA SÉRIE VERMELHA

4. 2. 1. ANEMIA

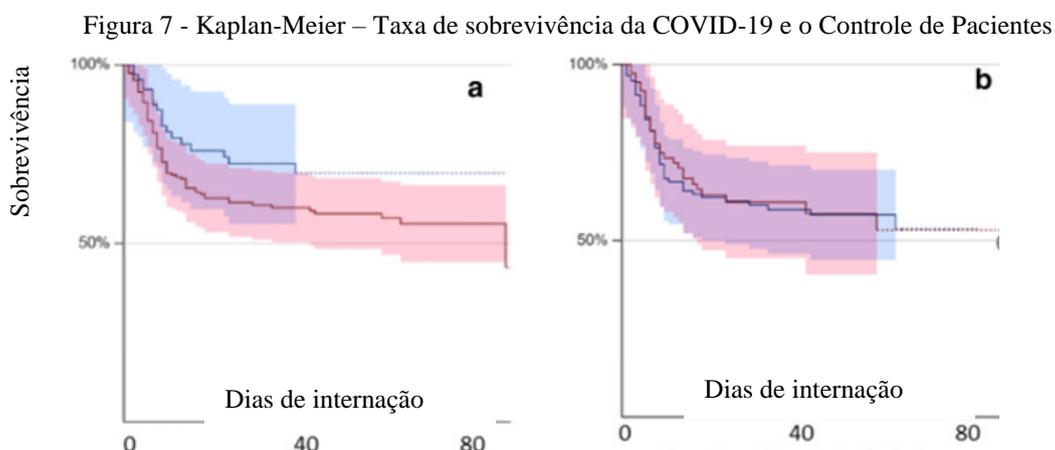
A pandemia da covid 19 trouxe diversos desafios para os pacientes que já apresentavam outras comorbidades. Devido ao comprometimento do sistema imune em

peças com a doença falciforme de modo geral, os pacientes necessitam de atendimento de emergência (MARCONDES et al., 2020).

A Síndrome torácica aguda aumenta a mortalidade em pacientes da doença falciforme, podendo ser desencadeada para infecções respiratórias, se tornando necessário uma maior assistência médica nesses pacientes. Portanto, é importante uma atenção maior para o possível agravamento da anemia com necessidade transfusional que independe da crise álgica, síndrome torácica aguda ou outra apresentação típica de anemia falciforme (MARCONDES et al., 2020).

Outra, dentre muitas outras complicações da COVID-19 é a pneumonia viral, infecção respiratória causada também por vírus, apresentam uma baixa significativa da hemoglobina, em pacientes já hospitalizados e classificados como graves levando a óbito 51% dos pacientes que evoluíram para pneumonia viral (SAHU; CERNY 2020). Em uma pesquisa, realizada por Lippi e Mattiuzzi, 2020, foi evidenciado também uma diminuição considerável da hemoglobina em vítimas classificadas como grave, a qual reflete diretamente na piora clínica desses. Dados coletados acusaram que em pacientes com hemoglobinas com médias de 12,9 g/dL, 51% desses vieram a falecer (CHEN et al., 2020)

A quantidade de dados coletados no estudo em uma Unidade de Clínica Médica, mostrou que dentre 206 pacientes investigados, o predomínio da anemia em enfermos positivados com a covid-19 foi de 61%, enquanto que no grupo controle para comparação, haviam 71 pacientes que apresentavam alguns sintomas, mas com resultados negativos para a COVID-19 e obteve-se um total de 45% de anemia nesses (BERGAMASCHI et al., 2021). O estudo mostrou uma maior mortalidade em pacientes que apresentavam a doença, representado pelo gráfico:



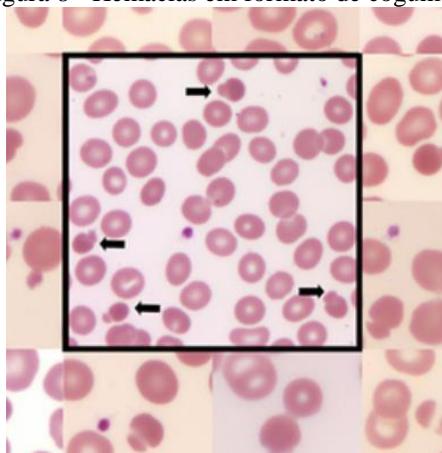
Fonte: Clin Exp Med, 2021.

Legenda: Fig. 1 Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de (a) pacientes SARS-CoV-2 positivo (linha vermelha) e controle negativo de SARS-CoV-2 (linha azul) e (b) de anêmicos (linha vermelha) e não anêmicos (linha azul) pacientes positivos para SARS-CoV-2. A diferença entre pacientes positivos para SARS-CoV-2 e negativos para SARS-CoV-2 é significativa ($p = 0,033$).

4. 2. 2. POIQUILOCITOSE

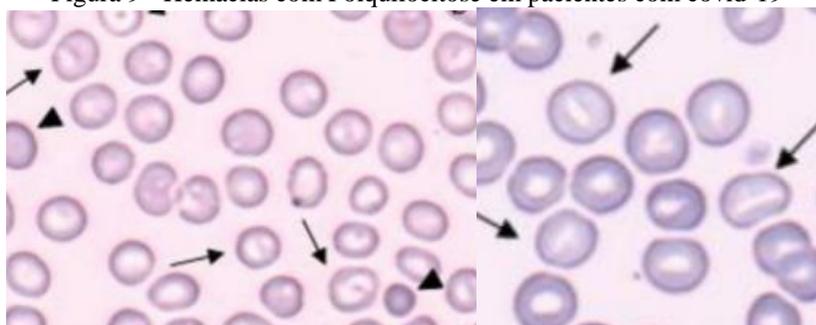
Outra alteração apontada na Covid-19 foi a Poiquilocitose. Um estudo realizado por Gerald et al., consistiu em analisar esfregaços de sangue de 50 pacientes acometidos com a COVID-19 e hospitalizados, dos quais todos apresentaram morfologia eritrocitária anormal, com presença de estomatócitos, knizócitos, esferócitos, policromasia e hemácias em forma de cogumelo. Essas foram explicadas devido ao estresse oxidativo sofrido pelas células causados pelo desequilíbrio de radicais livres e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante (Gerald et al., 2021).

Figura 8 - Hemácias em formato de cogumelo.



Fonte: GÉRARD et al., 2021.

Figura 9 - Hemácias com Poiquilocitose em pacientes com covid-19



BERZUINI et al., 2021.

Legenda: Primeira imagem: presença de knizócitos (setas pretas) e esferócitos (ponta de seta) e na segunda estomatócitos (setas).

4. 3. ALTERAÇÕES NA SÉRIE PLAQUETÁRIA

4. 3. 1. TROMBOCITOPENIA

As plaquetas constituem um importante papel na coagulação e na homeostase do organismo, atuando na resposta imune e na inflamação, assim como na defesa contra os vírus (BURZYNSKI et al., 2019; KOWALEWSKI et al., 2020)

A presença de Trombocitopenia (diminuição na contagem de plaquetas) foi encontrada em diversos estudos de casos de pacientes encaminhados para a UTI. Acredita-se que essa alteração na séria plaquetária, diante de outros fatores interferentes na coagulação podem se relacionar com a gravidade da doença, sendo elas o Tempo de protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e o aumento do D-dímero (WANG et al., 2020; CHEN, et al, 2020).

Um estudo realizado por Guan e colaboradores em 2020, consistiu em coletar dados sobre 1.099 casos de COVID-19, dos quais 36,2% dos pacientes apresentavam trombocitopenia ao chegar ao hospital, que após obteve-se um aumento para 57,57% com pacientes em estado de UTI. Além disso, também foi apontado a relação do aumento do D-dímero, junto ao prolongamento do TP e a plaquetopenia com a coagulopatia.

Chen X. et al (2020) observou que pacientes com trombocitopenia obtiveram maior prevalência de insuficiência respiratória (41,9%), lesão cardíaca aguda (9,3%), choque séptico (9,3%) e coagulação intravascular disseminada (45,2%) quando comparados a pacientes sem presença das plaquetas reduzidas. Assim como, a taxa de mortalidade foi de 18,4% no grupo sem trombocitopenia para 47,2% no grupo com trombocitopenia.

As causas possíveis apontadas para justificar essa redução de plaquetas foram uma infecção direta dos vírus nas células da medula óssea, que devido a tempestade de citocinas que destroem as células da medula óssea, gerando a diminuição da síntese de plaquetas; agregação plaquetária nas células dos pulmões, gerando microtrombos e consumo de plaqueta; destruição dessas plaquetas pelo sistema imunológico (XU, ZHOU & XU, 2020).

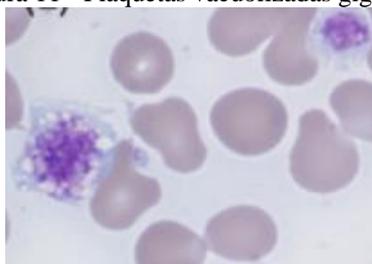
Também foi encontrado anomalias morfológicas nas plaquetas, principalmente a presença de plaquetas gigantes com tamanhos diferentes (ZINI et al., 2020), assim como megacariócitos (JONES et al., 2020).

Figura 10 - Plaquetas gigantes (seta azul) com tamanhos diferentes



Fonte: TURK J. (Haematol), 2020

Figura 11 - Plaquetas vacuolizadas gigantes



Fonte: ZINI et al., 2020.

4. 4. OUTRAS ALTERAÇÕES

4. 4. 1. D-DÍMERO

A hipercoagulabilidade é desenvolvida pelo paciente devido a elevadas lesões ocasionadas pela COVID-19, essas que desencadeiam uma alta produção de fibrina a qual seu produto principal quando degradada é o D-dímero. Uma hiperinflamação junto a tempestade de citocinas gera uma super ativação do sistema imunológico e aciona também o processo de coagulação, que podem desencadear uma coagulação intravascular disseminada causada pelo

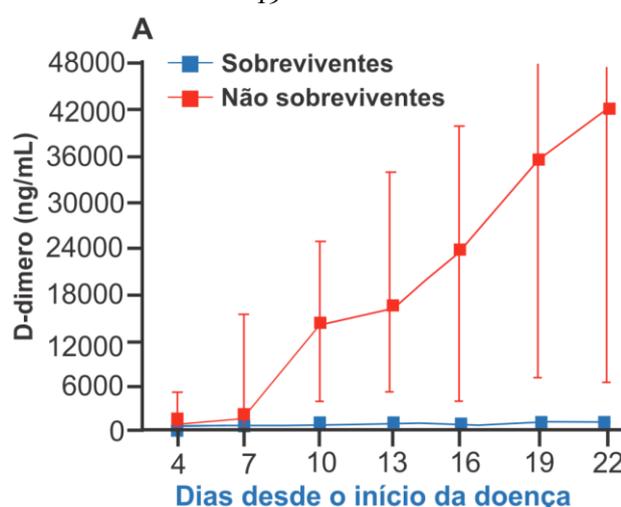
excesso da formação de trombos e com a dificuldade da diluição desses. (KLOK et al., 2020; MCGONAGLE et al., 2020).

Com isso, o número do D-dímero fica elevado na corrente sanguínea e pode ser utilizado como um biomarcador, pois auxilia no diagnóstico para indicar se há quadros trombóticos, visto que ele se encontra aumentado nessas situações específicas (RODRÍGUEZ et al., 2020). A dosagem desse é utilizada para investigar se há a presença de embolia pulmonar (EP), trombose venosa profunda (TVP) e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (HALABY et al., 2015; GREENBERG et al., 2009).

Em diversas análises foi-se examinado a relação do aumento do D-dímero com a gravidade da doença e até a mortalidade, principalmente em casos que o nível do D-dímero se encontrava aumentado em quatro vezes acima do limite (VELAVAN et al., 2020).

Além disso foi avaliado por Zhou et al em 129 pacientes, a relação do número elevado do D-dímero com a piora da doença e foi encontrado que em casos graves obteve-se um valor de 3.000 ng/mL de Unidades Equivalentes de Fibrinogênio (seis vezes acima do limite superior). Zhou e seus colaboradores também demonstraram os aumentos das doses de D-dímero ao longo dos dias, comparando sobreviventes e não sobreviventes, a qual foi apontada doses bem maiores de D-dímero nos que vieram ao óbito, apresentado no gráfico:

Figura 12 - Comparação nos níveis de D-dímero em sobreviventes e não sobreviventes acometidos pela COVID-19



Fonte: Zhou et al., 2020; Lancet, 2020

Portanto, tem-se utilizado o D-dímero para avaliar o grau e prognóstico da doença, sendo assim, quando encontrado em aumento, pode-se prever um mau prognóstico da doença, com pacientes sendo admitidos na UTI, ou até mesmo na mortalidade (ZHANG et al., 2020)

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse presente estudo teve enfoque na COVID-19 por se tratar da doença do século perante a sua projeção no mundo todo. Devido aos diversos relatos sobre as alterações dos padrões hematológicos causados pelo novo coronavírus, essa literatura teve como objetivo revisar as manifestações hematológicas relatadas em pacientes acometidos pela COVID-19 e assim foi discutido quem são os mais susceptíveis a contrair de forma grave o coronavírus, além da relação das alterações hematológicas com a severidade da doença e as principais alterações causadas por esta.

Ao longo do trabalho notou-se o quanto os pacientes que já apresentavam comorbidades em sua maioria desencadeavam a forma mais grave da doença, sendo assim a chance de serem encaminhados para a UTI ou até mesmo levadas ao óbito eram maiores comparados aos que não apresentavam nenhuma outra enfermidade agravante. Além disso, foi demonstrado que essas alterações se encontravam mais drasticamente nesses indivíduos que desenvolveram a fase avançada da COVID-19.

Observou-se quais são principais alterações hematológicas em pacientes acometidos pela COVID-19 com o foco nas que podem ser encontradas principalmente através do hemograma e foi identificado variações na série branca, vermelha e plaquetária. Ademais, ao longo do estudo constatou-se um certo padrão dessas alterações e algumas delas passaram a ser utilizadas como biomarcadores para relacionar o prognóstico e a mortalidade da doença.

Apesar de diversas literaturas apresentarem essas relações das modificações do sistema hematopoiético com a gravidade da doença, ainda se trata de estudos recentes que ocorrem discrepâncias quando comparados com dados de diversas regiões do mundo. Por isso, se faz necessário que as pesquisas sobre o tema prossigam em busca de um aprofundamento para a confirmação desses padrões encontrados e quais biomarcadores que podem ser utilizados na COVID-19, assim como a possível descoberta de novas alterações.

REFERÊNCIAS

AHNACH, M. et al. **Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19.** Turkish Journal of Hematology, v. 37, n. 4, p. 301–302, 19 nov. 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7702645/>>. Acesso em 29 set. 2022.

Asakura H, Ogawa H. **COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation.** *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161508; PMCID: PMC7648664. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161508/>>. Acesso em 10 out. 2022.

Bennett J. et al. **Immune Thrombocytopenia Purpura Secondary to COVID-19.** *Cureus.* 2020 Jul 9;12(7):e9083. doi: 10.7759/cureus.9083. PMID: 32676257; PMCID: PMC7362597. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362597/>. Acesso em 07 out. 2022.

Bergamaschi, G. et al. **Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance.** *Clin Exp Med.* 2021 May;21(2):239-246. doi: 10.1007/s10238-020-00679-4. Epub 2021 Jan 8. Erratum in: *Clin Exp Med.* 2021 Mar 17;: PMID: 33417082; PMCID: PMC7790728. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7964465/>>. Acesso em 27 set. 2022.

BERZUINI, A. et al. **Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia.** *Blood transfusion, Trasfusione del sangue,* v. 19, n. 1, p. 34–36, 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850925/>>. Acesso em 29 set. 2022.

GÉRARD, D. et al. **Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19.** *British Journal of Haematology,* v. 192, n. 2, p. 230–230, jan. 2021. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17127>>. Acesso em 29 set. 2022.

Guan W.J., et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>. Acesso em 16 set. 2022.

Hayiroğlu, M. et al. **Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review.** *Revista da Associação Médica Brasileira,* v. 66, n. 6, p. 842–848, jun. 2020. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/nx6WHFrjxhPV5CrzNmNfyJJ/?lang=en>>. Acesso em 07 out. 2022.

LINDSLEY A et al. **Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination.** *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.021. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32344056; PMCID: PMC7194727. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344056/>>. Acesso em 29 set. 2022.

Li Y, et al. **Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity.** *Br J Haematol.* 2020 Jul;190(1):e24-e27. doi: 10.1111/bjh.16811. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32420615; PMCID: PMC7276819. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420615/>>. Acesso em 10 out. 2020

Marcondes S. et al. **Aspectos clínicos da covid-19 em pacientes com anemia falciforme do centro de hemoterapia e hematologia do espírito santo.** *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020 Nov;42:517–8. doi:

10.1016/j.htct.2020.10.874. Epub 2020 Oct 31. PMID: PMC7604040. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604040/>. Acesso em 27 set. 2022.

PEREIRA, A. et al. **Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 11, p. e171101119409, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19409>>. Acesso em: 20 jun. 2022.

Ribeiro, B. et al. **ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA COVID-19: uma revisão bibliográfica.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/19971/1/Alter%C3%A7%C3%B5es%20hematol%C3%B3gicas%20na%20Covid-19%20-%20uma%20revis%C3%A3o%20bibliogr%C3%A1fica.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2022.

Rostami M, et al. **D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review.** Expert Rev Hematol. 2020 Nov;13(11):1265-1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32997543. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997543/>. Acesso em 07 out. 2022.

Tan L. et al. **Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study.** Signal Transduct Target Ther. 2020;5:33. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296069/>>. Acesso em 22 set. 2022.

Tay M.Z., et al. **The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.** Nat. Rev. Immunol. 2020. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>>. Acesso em 16 set. 2022.

VERAS, F. P. et al. **SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology.** Journal of Experimental Medicine, v. 217, n. 12, 14 set. 2020. Disponível em:< <https://rupress.org/jem/article/217/12/e20201129/152086/SARS-CoV-2-triggered-neutrophil-extracellular>>. Acesso em 29 set. 2022

Wang F., et al. **The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness.** JCI Insight. 2020. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324595/>>. Acesso em 16 set. 2022.

Wang W., et al. **High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients.** Cell Mol. Immunol. 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402634/>>. Acesso em 15 set. 2022.

Wang, Y. et al. **Impact of blood analysis and immune function on the prognosis of patients with COVID-19.** MedRxiv (2020) 2020.04.16.20067587. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067587v1.full>. Acesso em 20 set. 2022.

World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard., 2020. Disponível em <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 21 jun. 2021.

Xu B., et al. **Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China.** J. Infect. 2020. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315725/>>. Acesso em 16 set. 2022.

Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** Ann Hematol. 2020 Jun;99(6):1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296910; PMCID: PMC7156897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296910/>. Acesso em 29 set. 2022.

Yuan Y et al. **Thrombocytopenia and increased risk of adverse outcome in COVID-19 patients.** PeerJ. 2022 Jun 30;10:e13608. doi: 10.7717/peerj.13608. PMID: 35791362; PMCID: PMC9250762. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9250762/>>. Acesso em 07 out. 2022.

Ziadi A,et al. **Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality.** Int J Lab Hematol. 2021 Feb;43(1):e38-e40. doi: 10.1111/ijlh.13351. Epub 2020 Sep 30. PMID:

32996680; PMCID: PMC7537351. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537351/>>. Acesso em 29 set. 2022.

ZHANG, D. 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, 11 out. 2020. Disponível em: < <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JLB.4HI0720-470R>>. Acesso em 29 set. 2022.

Zhou F. et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>>. Acesso em 20 out. 2020.