

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
LABORATORIAL**

GABRIELE MONTEIRO DA SILVA

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA COVID-19: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2022

RESUMO

A infecção pela COVID-19 foi classificada no dia 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia. Desde então, diversas pesquisas e estudos veem sendo realizados para melhor compreender a fisiopatologia e complicações geradas pelo vírus no organismo humano. O laboratório clínico por ser umas das principais ferramentas utilizadas na medicina para diagnóstico e tratamento das doenças, também vem sendo objeto de estudo na luta contra a COVID-19. Atualmente, já se tem muitas informações a respeito das alterações laboratoriais causadas pela doença, sendo o hemograma o principal exame afetado. As manifestações hematológicas são diversas, ocorrem na grande parte dos pacientes e vão se tornando mais frequentes à medida que a doença evolui e fatores de risco estão presentes. Linfopenia, leucopenia, trombocitopenia e diminuição de hemoglobina são exemplos das alterações mais recorrentes no hemograma desses indivíduos. A compreensão dessas informações é de suma importância para os profissionais nas condutas laboratoriais fazendo com que estes ao terem conhecimento das alterações passíveis de serem observadas nos exames hematológicos de pacientes infectados tenham maior segurança na liberação dos laudos como também terem respaldo para trocar informações com a equipe médica e sanarem suas respectivas dúvidas. Além disso, o conhecimento acerca desse assunto também traz benefícios nas condutas clínicas e terapêuticas dos pacientes através da determinação prognóstica.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; hemograma; hemácias; plaquetas; alterações hematológicas.

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória causada pelo Coronavírus, um vírus RNA da ordem Nidovirales, pertencente à família Coronaviridae. Essa família de vírus é comum em muitas espécies de animais como camelos, gatos e morcegos, mas também podem infectar os seres humanos. Foram isolados pela primeira vez em 1937 e em 1965 foram descritos com esse nome, pelo fato de ao serem observados na microscopia apresentarem um formato semelhante a uma coroa. No final do ano de 2019 surgiram novos casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei na China causada por esse vírus que mais tarde recebeu o nome de SARS-CoV-2 (LIMA, 2020; Ministério da Saúde, 2021).

Atualmente existem sete tipos de coronavírus. São eles: dois α -coVs (HCoV-nl63 e HCoV-229e) e quatro β -coVs (HCoV-oc43, HCoVHKU1, SarS-coV causador da síndrome respiratória aguda grave e (MerS)-coV causador da síndrome respiratória do Oriente Médio) (YE et al., 2020).

A infecção inicia pelas vias aéreas onde o SARS-CoV-2 encontra uma enzima chamada ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) presente em células de vários tecidos do organismo, inclusive o pulmão, servindo como porta de entrada do vírus para infectar as células. Após serem infectadas, essas células liberam fatores de processos inflamatórios ativando macrófagos presentes nos alvéolos, que são importantes na indução de citocinas inflamatórias, recrutando células do sistema imunológico para os pulmões. Essa ativação adicional do sistema imunológico gera inflamação e danos nos tecidos, contribuindo para que a doença evolua (PEREIRA et al., 2021).

A clínica dessa doença pode variar bastante, podendo se mostrar assintomática até quadros graves e posteriormente levando até mesmo a óbito. “De acordo com a OMS, cerca de 80% dos pacientes com a doença podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos, ou seja, apresentarem poucos sintomas, e, aproximadamente, 20% dos casos detectados necessitam de atendimento hospitalar” (NOGUEIRA, 2020).

Os principais sintomas são semelhantes a uma gripe como coriza, congestão nasal, dor de garganta, dor de cabeça, tosse ou espirro. Pode ocorrer também um pouco menos comum, diarreia e dores musculares. Pacientes com infecção grave podem apresentar dispneia e/ou hipoxemia, pneumonia intersticial, infiltrados bilaterais nas imagens de tórax, choque séptico, síndrome do desconforto, acidose metabólica de difícil correção e distúrbios de coagulação que se desenvolvem rapidamente (CARELLI et al., 2020; YE et al., 2020).

Além dos padrões clínicos e radiológicos, os exames laboratoriais têm um papel muito importante fornecendo suporte crítico para a correta conduta clínica da doença, desde a triagem ao diagnóstico, prognóstico e monitoramento (CARELLI et al., 2020). O hemograma é sem dúvidas um dos principais exames utilizados na rotina médica. Ele avalia quantitativamente e qualitativamente toda a linhagem hematopoiética, sendo utilizado para

diagnosticar diversos tipos de infecções. Através dele é possível avaliar os leucócitos (leucograma), hemácias (eritrograma) e plaquetas (plaquetograma).

1. OBJETIVO

Diversos estudos têm mostrado as alterações hematológicas que ocorrem durante a infecção do vírus, algumas em maior outras em menor grau. Devido a isso, o objetivo deste estudo foi elucidar a relação entre os mecanismos homeostáticos e a infecção pela COVID-19 e as alterações hematológicas resultantes dessa interação. Para isso foi realizada uma síntese integrativa com base em análises de dissertações e artigos que tratam sobre o assunto.

2. METODOLOGIA

O trabalho não foi realizado usando dados de seres humanos nem qualquer tipo de avaliação clínico-laboratorial. Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca do tema utilizando revistas acadêmicas científicas e artigos científicos. Os artigos foram obtidos de bancos de dados, como PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Elsevier e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2020 e 2021, em língua portuguesa e língua inglesa e que obedecessem às palavras chaves usadas.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 LINFOPENIA

Vários trabalhos já demonstraram que a linfopenia é a alteração leucocitária mais frequente na COVID-19 estando presente primordialmente nos casos graves. Dessa forma, pode ser usada como um biomarcador de gravidade da infecção, atuando tanto na triagem para diagnóstico de exames como para monitoramento da evolução de casos graves (PEREIRA et al., 2021).

“Durante o período de incubação, que geralmente varia de 1 a 14 dias, e durante a fase inicial da doença, quando apenas sintomas inespecíficos estão presentes, a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico é normal ou ligeiramente reduzida” (FLEURY, 2020). Posteriormente, esses sintomas se intensificam mais e o quadro clínico da doença se manifesta. Nessa etapa surge a chamada “tempestade de citocinas”, momento marcado por um grande desenvolvimento de mediadores inflamatórios e citocinas. A contagem de linfócitos nesse período diminui e a linfopenia se manifesta.

A linfopenia é definida como uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) abaixo de $1,0 \times 10^9/L$. Já uma CAL que se aproxima de uma linfopenia grave (abaixo de $0,6 \times 10^9/L$) pode ser considerada um dos indicadores de admissão precoce na UTI (FLEURY, 2020). Como exemplo temos o estudo de Diao et al. onde foi constatado que de 499 pacientes em estado

grave, 75,95% e 71,54% deles apresentaram números notavelmente baixos de células TCD4 e TCD8, respectivamente (PEREIRA et al., 2021).

Alguns autores tentam explicar o mecanismo que leva a depleção dos linfócitos. De acordo com Sun et al. (2020) a linfopenia seria causada pela redistribuição dessas células para os sítios de infecção com um aumento no consumo, além de um quadro de hematopoiese ineficaz (PEREIRA et al., 2021).

A tempestade de citocinas é um evento que também está diretamente ligado com a linfopenia. A infecção pelo vírus desencadeia desregulação do sistema imune com uma resposta exacerbada de citocinas, caracterizada por aumentos extremamente significativos de interleucinas no sangue, principalmente IL-2, IL-6 e IL-7, além de Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), Interferon-G e Fator de necrose tumoral (TNF), sendo todos eles capazes de gerar apoptose de linfócitos (FLEURY, 2020).

Um terceiro possível mecanismo seria a ideia de que a proteína S do SARS-CoV-2 se ligaria diretamente na molécula ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) expressa em células tronco hematopoiéticas, linfócitos, monócitos e macrófagos para penetrar na célula e iniciar a infecção (YE et al., 2020)

Apesar de a linfopenia ser uma característica muito comum durante o curso da COVID-19, é possível ocorrer a presença de linfócitos reativos, podendo inclusive apresentarem heterogeneidade morfológica. Os linfócitos alterados mais encontrados são: linfócitos plasmocitóides e grandes linfócitos com granulações escuras no citoplasma que se assemelham a granulações tóxicas (FLEURY, 2020; PEREIRA et al., 2021).

3.2 NEUTROFILIA

Neutrofilia é outro achado comum nos pacientes com COVID-19. “Ela surge nos primeiros dias de internação e tende a regredir antes ou imediatamente após tratamento” (DE PAULA et al., 2021). Essa alteração é um resultado do estado hiperinflamatório do indivíduo, resultante da tempestade de citocinas que ao causarem a apoptose de linfócitos, recruta os neutrófilos para o sítio de infecção. A neutrofilia também está associada a infecções bacterianas secundárias, causadas pelo sistema imune desregulado, consequência da linfopenia.

Alguns autores relataram leucocitose devido ao aumento dos neutrófilos e em outros casos, leucócitos em valores normais devido ao aumento de neutrófilos e baixa de linfócitos equalizando a referência de leucócitos (PEREIRA et al., 2021).

Estudos indicam que a neutrofilia está associada ao aumento de risco de morte por ser mais comum em pacientes tratados em UTI durante a hospitalização do que aqueles que não necessitam de cuidados intensivos (FLEURY, 2020).

A razão neutrófilo/linfócito (RNL) é extremamente útil para avaliação do prognóstico em casos graves e um marcador de confiança para inflamação e infecção sistêmica, como por exemplo nos casos de pneumonia grave. Um número maior de neutrófilos e um número menor de linfócitos, ou seja, aumento da razão RNL é indicativo de risco de agravamento da doença e mortalidade (FLEURY, 2020).

Em relação à morfologia, os neutrófilos mostram núcleo hipossegmentado (neutrófilos Pseudo Pelger Huet), alguns com cromatina pré-apoptótica e citoplasma hiper granular, por vezes com áreas basofílicas hipogranulares. Esse dismorfismo pode estar relacionado a granulopoiese acelerada e desordenada, como também ao estado hiperinflamatório. Essas alterações morfológicas geralmente precedem o aumento de linfócitos reativos (FLEURY, 2020). No estudo de Nazarullah et al. foram encontrados ainda neutrófilos monoblastos (PEREIRA et al., 2021).

3.3 EOSINOPENIA

Os eosinófilos são os principais leucócitos encontrados em infecções parasitárias e reações alérgicas, mas também desempenham funções vitais em nosso organismo na defesa contra vírus e bactérias, pelo fato de sintetizar, armazenar e liberar uma gama de citocinas (PEREIRA et al., 2021).

Estudos observaram a contagem diminuída dessas células em alguns casos de pacientes com COVID-19 em estado delicado, estando associada à gravidade da doença e a elevação das mesmas pode ser um indicativo de recuperação (DE PAULA et al., 2021; PEREIRA et al., 2021). Pode-se dar como exemplo um estudo realizado por Mu et al. onde foi evidenciada eosinopenia em 72 de 95 indivíduos infectados pela doença com uma contagem absoluta de $0,01 \times 10^9$ /L e porcentagem de 0,3%. Em pacientes que apresentaram melhora clínica esses números voltaram progressivamente ao normal, enquanto que nos pacientes que não houve a melhora as contagens de eosinófilos continuaram declinando.

A eosinopenia na COVID-19 é um mecanismo ainda um pouco incerto, mas é provável que seja causada por aumento da migração dessas células nas vias aéreas e aos locais infectados pelo vírus; inibição da mobilização de eosinófilos na medula óssea e bloqueio da eosinofiloiose gerando danos ao microambiente medular; redução da expressão de receptores de quimiocinas e moléculas de adesão e/ou apoptose dos eosinófilos causada por interferon do tipo I que são produzidos durante a fase aguda da inflamação (PEREIRA et al., 2021; UM et al., 2020).

3.4 TROMBOCITOPENIA

“As plaquetas participam ativamente da resposta imune além de desempenharem papel importante na hemostasia, coagulação, manutenção da integridade vascular, angiogênese, imunidade inata, resposta inflamatória, biologia tumoral, etc. Mudanças em seu número e atividade estão intimamente relacionadas a uma grande variedade de doenças” (FLEURY, 2020).

A plaquetopenia apresenta diversas causas, entre elas estão as infecções virais, constituindo uma parcela significativa. Doenças como rubéola, caxumba e mononucleose estão relacionadas com a plaquetopenia. Além disso, vírus como o HIV, influenza, dengue e vírus da hepatite C já foram observados no interior de plaquetas (BVS, 2018; FLEURY, 2020).

Na COVID-19 a contagem de plaquetas está associada com a gravidade da doença, sendo considerada um bom parâmetro de classificação. Normalmente nos casos leves da doença a contagem se apresenta normal ou pode estar até mesmo um pouco elevada, enquanto que em casos graves e até mesmo de não sobreviventes a trombocitopenia se mostra evidente, estando, portanto, a condição intimamente ligada com uma maior mortalidade e risco de quadro mais grave da doença (PALLADINO, 2021; DE PAULA et al., 2021).

No entanto, os estudos acerca do assunto divergem entre si. Enquanto Yang et al. observaram que a contagem de plaquetas foi significativamente menor nos não sobreviventes do que nos sobreviventes da COVID-19, confirmando a hipótese proposta anteriormente, Zancanaro et al. citaram o estudo de Wang et al. que não encontraram nenhuma diferença significativa na contagem mediana de plaquetas entre pacientes hospitalizados com COVID-19 na UTI versus não UTI, mostrando que a trombocitopenia não seria um preditor importante de gravidade da doença.

A causa de alteração plaquetária na COVID-19 ainda não está totalmente claro. No entanto, existem três possíveis mecanismos que podem ser usados para explicar a trombocitopenia. São eles:

- O vírus invade a medula óssea infectando seu estroma e as células hematopoiéticas, inibindo a síntese de plaquetas (PALLADINO, 2021).
- A infecção da medula óssea pelo vírus aciona síntese de imunocomplexos que atacam diretamente as plaquetas (PALLADINO, 2021).
- As lesões do tecido pulmonar fazem com que as plaquetas se agreguem nos pulmões formando microtrombos no local lesionado. A situação diminui o número de plaquetas e aumento do seu consumo. Como os megacariócitos respondem a esse aumento, é possível que a COVID-19 esteja associada ao aumento de produção de plaquetas imaturas (PALLADINO, 2021; FLEURY, 2020).

As alterações que podem ser observadas nas plaquetas, tanto em casos de trombocitopenia como trombocitose são: plaquetas gigantes, geralmente hipercromáticas e vacuolizadas, algumas apresentando pseudópodes, megacariócitos, e também grandes aglomerados de plaquetas (DE PAULA et al., 2021; PEREIRA et al., 2021).

3.5 PARÂMETROS DE COAGULAÇÃO

Distúrbios de coagulação em graus variados são vistos com certa frequência em pacientes com COVID-19, principalmente naqueles que apresentam a forma grave da doença. Esses distúrbios estão fortemente ligados com a gravidade da doença, bem como com maiores taxas de mortalidade. Assim como a diminuição ou aumento do consumo de plaquetas estão relacionados com a formação de microtrombos nos órgãos, alterações nos parâmetros de coagulação também podem desencadear esse dano (PEREIRA et al., 2021; ZANCANARO et al., 2021).

Diversos estudos mostram uma relação entre os parâmetros de coagulação e os pacientes com COVID-19. Entre esses parâmetros podemos dar destaque para: aumento de fibrinogênio, aumento do D-dímero em altos níveis e prolongamento dos tempos de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPa).

Grande importância deve-se dar especialmente ao D-dímero e ao TP. Ambos estão fortemente relacionados com um mal prognóstico devido ao fato de em muitos casos da doença, esses marcadores se apresentarem mais elevados na admissão de pacientes que necessitaram de tratamento intensivo e em não sobreviventes. Além disso, em pacientes infectados e com quadro de pneumonia, esses dois marcadores se mostraram úteis por estarem fortemente associados a resultados adversos como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo e morte (FLEURY, 2020).

No caso do D-dímero valores acima de 0,5 mg/L já seria um parâmetro de mal prognóstico. Temos como exemplo o estudo de Tang et al. (2020) em que avaliou 21 pacientes não sobreviventes da COVID-19. Entre esse número 3 pacientes apresentaram níveis de D-dímero entre 1000 e 3000 ng/mL (equivalente a 1 e 3 mg/L) e 18 pacientes apresentaram valores acima de 3000 ng/mL (equivalente a 3 mg/L).

4.6 SÉRIE VERMELHA

O vírus SARS-Cov-2 ataca a hemoglobina das hemácias interagindo com a cadeia β do grupo heme, fazendo com que o ferro se dissocie e forme um complexo com a porfirina. Devido a essas alterações ocorre a falta de hemoglobina para transportar oxigênio e dióxido de carbono gerando hipóxia e posteriormente desconforto e falência respiratória. Além disso, o ferro que se dissociou pode induzir a reações inflamatórias mediadas por macrófagos alveolares (PEREIRA et al., 2021; YE et al., 2020).

A diminuição da hemoglobina é vista em vários casos de COVID-19 sendo mais evidente em pacientes de idade mais avançada, com comorbidades e em estágio mais grave da doença. Nos quadros leves os níveis de hemoglobina são semelhantes à de pacientes saudáveis. Essa

diferença entre pacientes graves e não graves não ocorre no momento da admissão e sim durante o curso da doença, mostrando que a queda da hemoglobina indica uma progressão para uma forma mais severa da doença.

“Dessa forma, fica evidente que a redução de hemoglobina está diretamente relacionada com o agravamento da COVID-19 e com a redução da saturação de oxigênio, pelo fato que a saturação de oxigênio é função da concentração de hemoglobina” (PEREIRA et al., 2021).

Palladino (2021) em seu trabalho fez uma comparação entre dois estudos para elucidar a interferência que a idade do paciente tem sobre as taxas de hemoglobina. O primeiro estudo citado foi de Wang et al. em que 19% dos indivíduos estudados apresentaram redução da hemoglobina, sendo 42 anos a idade média do grupo. Em contraste, temos o estudo de Huang et al. onde 38% dos pacientes infectados que foram admitidos em um hospital tiveram redução nas taxas de hemoglobina, com uma idade média de 56 anos.

Em relação a anemia os diferentes estudos mostram divergências entre si. Alguns deles indicam que os pacientes infectados pela COVID-19 que apresentam níveis baixos de hemoglobina também se mostram anêmicos. Em contrapartida, outros estudos apontam que a queda de hemoglobina embora seja bem evidente não caracteriza uma anemia, tendo grande significância apenas quando comparada com pessoas saudáveis ou em estado não grave da infecção (DE PAULA 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” (DE PAULA et al., 2021).

Esse parâmetro apresenta-se mais elevado nos casos graves em relação aos casos leves da doença. De Paula et al. citaram o estudo de Lee et al. que conseguiram evidenciar essa afirmação através de uma revisão sistemática com 14.866 pacientes concluindo que os não sobreviventes 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.

“Um RDW aumentado representa um resultado negativo no diagnóstico de diversos distúrbios pelo fato de estar associado a um risco elevado de morbidade e mortalidade, por outro lado, fornece importantes informações no prognóstico de curto e longo prazo, pelo fato de apontar uma intensa desregulação da eritropoiese” (PEREIRA et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das análises que foram realizadas observou-se que a infecção pela COVID-19 se manifesta intensamente no sistema hematopoiético gerando grande instabilidade na homeostase do indivíduo. Através do hemograma é possível verificar que um conjunto

específico de parâmetros se apresentam alterados, formando um perfil próprio que é característico dessa infecção.

A maioria dos pacientes em estágio inicial desenvolvem linfopenia, seguida de leucopenia e conforme a doença vai se desenvolvendo, outras alterações podem ocorrer como trombocitopenia e distúrbios de coagulação. Essas manifestações vão se tornando muito mais comum nos casos graves, sendo excelentes parâmetros para se avaliar a gravidade do quadro, o grau de comprometimento do indivíduo, bem como seu prognóstico.

Os mecanismos que geram todo esse desequilíbrio e o papel das alterações hematológicas na patogênese e quadro clínico da doença ainda não são totalmente claros e estabelecidos. Desse modo, estudos ainda devem ser realizados para uma melhor compreensão de todo esse contexto, contribuindo para uma avaliação mais minuciosa dos índices laboratoriais desde o início da doença e durante seu desenvolvimento. Com isso, a equipe médica poderá desenvolver tratamentos personalizados para cada paciente, como também dar atenção especial aos com maiores necessidades.

REFERÊNCIAS

1. FLEURY, Marcos. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Rio de Janeiro-RJ, Brasil, agosto 2020.
2. TANG, Ning et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, n. 4, p. 844-847, abril 2020.
3. DE PAULA, Henrique et al. Alterações hematológicas da COVID-19. *Revista Brasília médica*, v. 58 (anual), p. 1-6, 2021.
4. ZANCANARO, Vilmair et al. 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. 50745-50758, maio 2021.
5. PEREIRA, Ana Flávia et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, agosto 2021.
6. PRADO, Eduardo et al. Repercussões hematológicas, cardiovasculares e pulmonares no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 1, p. 1646-1668, fevereiro 2021.
7. PALLADINO, Mariangela. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochemia Medica*, v. 31, n. 3, outubro 2021.
8. YE, Jieyu et al. Hematological changes in patients with COVID-19 (Review). *Molecular Medicine Reports*, v. 22, n. 6, p. 4485-4491, outubro 2020.
9. LIMA, Claudio. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, v. 53, n. 2, mar/abr 2020.
10. MU, Tong et al. Expression of eosinophil in peripheral blood of patients with COVID-19 and its clinical significance. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*, v. 35, n. 1, outubro 2020.
11. O que é a COVID-19?. Ministério da Saúde, 08 de abril de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>>. Acesso em: 14 de janeiro de 2022.
12. NOGUEIRA, Joseli; SILVA, Lilian. Diagnóstico laboratorial da COVID- 19 no Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, p. 117-121, 2020.

