

**Academia de Ciência e Tecnologia
São José do Rio Preto – São Paulo**

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM COVID-19.

**Elen Gabriela Malacize
São Manuel – São Paulo**

2022

RESUMO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), é causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARSCoV-2) que apresenta alta taxa de mortalidade e tornou-se uma pandemia global. A clínica da doença pode variar entre os pacientes, podendo ser assintomáticos ou sintomáticos. O diagnóstico precoce e a identificação de possíveis casos graves da doença são extremamente importantes. Entre as manifestações clínicas da doença, as alterações hematológicas foram frequentemente descritas e podem servir como marcadores prognósticos para infecção por SARS-CoV-2. Para a série vermelha, não há uma conclusão sobre a prevalência de anemia e suas consequências no quadro dos pacientes com COVID-19, porém, a ferritina e o RDW são sugeridos como possíveis marcadores. Na série branca, a maioria dos pacientes que não apresentam sintomas graves da doença têm uma atividade imunológica controlada, em comparação aos pacientes graves, podendo ser, a análise e o controle da atividade imunológica um importante fator. As evidências relacionadas à série plaquetária, sugerem que a queda no número de plaquetas pode ser usada como um bom biomarcador de gravidade e evolução da doença.

Palavras-chaves: COVID-19; Pandemia; Coronavírus; Hematologia; Biomarcadores.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) is caused by the severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARSCoV-2) that has a high mortality rate and has become a global pandemic. The clinical course of the disease may vary among patients, and may be asymptomatic or symptomatic. Early diagnosis and identification of possible severe cases of the disease are extremely important. Among the clinical manifestations of the disease, hematological changes were frequently described and may serve as prognostic markers for SARS-CoV-2 infection. For the Red Series, there is no conclusion on the prevalence of anemia and its consequences in the framework of patients with COVID-19, however, ferritin and RDW are suggested as possible markers. In the White Series, most patients who do not have severe symptoms of the disease have a controlled immune activity, compared to critically ill patients, and the analysis and control of immune activity may be an important factor. The evidence related to the platelet series suggests that the drop in the number of platelets can be used as a good biomarker of disease severity and evolution.

Keywords: COVID-19; Pandemic; Coronavirus; Hematology; Biomarkers.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	3
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	4
3.1 SÉRIE VERMELHA.....	4
3.2 SÉRIE BRANCA.....	5
3.3 SÉRIE PLAQUETÁRIA	7
4 . CONCLUSÃO	8
5 . REFERÊNCIAS.....	9

1. INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), é causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARSCoV-2) que apresenta alta taxa de mortalidade e tornou-se uma pandemia global ainda em progresso.^{1 2} A clínica da doença pode variar entre os pacientes, podendo ser assintomáticos ou sintomáticos. Em geral, os sintomas são muito parecidos com o de uma gripe e a maioria das pessoas que contraem COVID-19 têm sintomas leves ou moderados e recuperam-se sem a necessidade de um tratamento especial. No entanto, pode haver evolução da doença para sintomas mais graves que necessitam de atendimento médico, podendo chegar até a óbito.¹

Estudos apontam que a sua transmissão ocorre principalmente através de indivíduos sintomáticas, por contato de gotículas respiratórias ou por contato com objetos e superfícies contaminados. O início dos sintomas pode aparecer, em média, de 5 a 6 dias após exposição ao vírus, podendo chegar até a 14 dias.¹

Estima-se desde o início da pandemia, em dezembro de 2019, até a data de confecção desse trabalho, que mais de 489 milhões pessoas contraíram a doença em todo o mundo, causando ao menos 6.152 milhões de mortes. Os números são baseados em relatórios divulgados por cada país e excluem correções realizadas por órgão de estatísticas, sendo assim, as quantidades de casos de mortes podem ser muito maiores. No Brasil, foram registrados 29.992 milhões de caso com 660 mil mortes confirmadas, sendo o Estado de São Paulo o mais afetado com 5,2 milhões de casos e 167 mil mortes.^{3 4}

O diagnóstico precoce e a identificação de possíveis casos graves da doença são extremamente importante para o tratamento dos pacientes com COVID-19. Entretanto, inicialmente a doença pode ter seu quadro clínico confundido com o de infecções virais e bacterianas convencionais e além disso, nem todos os pacientes suspeitos têm fácil acesso a exames confirmatórios como RT-PCR.¹

Entre as manifestações clínicas da doença, as alterações hematológicas foram frequentemente descritas ao longo da pandemia e as principais alterações relatadas são: nas hemácias, nos leucócitos e nas plaquetas. Esses achados podem servir como marcadores prognósticos para infecção por SARS-CoV-2.⁴ Nesse contexto, são necessários novos parâmetros e de fácil acesso para direcionar o provável diagnóstico de COVID-19 e rastrear pacientes com tendências a evolução rápida da doença.^{5 6}

2. OBJETIVO

Essa pesquisa tem como objetivo resumir, através de revisão literária, as principais alterações hematológicas observadas em pacientes portadores da COVID-19, demonstrando potenciais candidatos á biomarcadores que possam prever a evolução da doença e, assim, estabelecer a melhor gestão dos pacientes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÉRIE VERMELHA

Durante a pandemia do novo coronavírus, alguns estudos publicados sugerem uma associação entre baixos níveis de hemoglobina a fatores de risco. Alterações nos valores de ferritina e a presença de anisocitose foram pesquisados e demonstraram possível valor prognóstico. Portanto, tem sido discutido como a prevalência relevante de anemia e alterações no metabolismo do ferro e dos glóbulos vermelhos podem desempenhar um papel útil na avaliação e manejo dos pacientes com COVID-19.

Em pacientes com COVID-19, foi encontrado, nos grupos com idade mais elevada, níveis de hemoglobina mais baixos. Também foi notado menores concentrações de hemoglobina em pacientes internados em UTI ou com sintomas graves da doença. Houve um predomínio de 61% de anemia entre os pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19, em comparação com pacientes do grupo controle. Porém, sem associação direta de mortalidade com anemia.^{6 7}

Evidentemente, diferentes estudos sobre a série vermelha em pacientes com COVID-19 são, muitas vezes, contraditórios. Segundo alguns autores, para prever mortalidade a anemia é um importante parâmetro.^{8 9} Enquanto, os estudos mencionados anteriormente demonstram que não há associação da anemia com a mortalidade dos pacientes com COVID-19. Outros estudos encontram uma correlação entre quadros graves e leves da doença com níveis reduzidos de hemoglobina.¹⁰

A proteína ferritina é outro parâmetro importante da série vermelha estudado. Em um estudo com pacientes positivos para COVID-19, foi observado que os quadros graves da doença ou não-sobreviventes apresentavam níveis de proteína elevados.¹¹

Também, foi encontrado níveis elevados de ferritina em grupos com idade avançada, com hipertensão ou admitidos em UTI's e nesse caso foi observado uma significativa diferença nos valores entre pacientes sobrevivente e não

sobreviventes.⁶ Determinando, portanto, o uso de ferritina como um bom marcador de mortalidade.

Por último, o índice de anisocitose (RDW) deve ser destacado. Em um estudo de revisão sistemática, concluíram que pacientes que morriam, quando comparado com os sobreviventes, tinham os valores de RDW aumentados.¹² Dessa maneira, corroborando com outros estudos, no qual também foi observado altas concentrações de RDW em casos graves da doença.^{6 7}

Em resumo, não há uma conclusão sobre a prevalência de anemia e suas consequências no quadro dos pacientes com COVID-19. Em contrapartida, a ferritina e o RDW são sugeridos como marcadores, para a prática clínica, de gravidade e mortalidade.

3.2 SÉRIE BRANCA

Durante a infecção por SARSCoV-2, os leucócitos sofrem alterações, que podem variar dependendo do desenvolvimento e do agravo da doença. Além do que, é notada uma tempestade de citocinas em pacientes que evoluíram para condições críticas. Dessa forma, justifica-se a busca por biomarcadores de prognóstico e mortalidade e, nesse sentido, os leucócitos apresentam-se como candidatos para essa finalidade.^{10 13}

A contagem de glóbulos brancos apresenta-se normal ou ligeiramente reduzida nos estágios iniciais da infecção. A leucopenia pode estar presente em até 68,1% dos pacientes, dependendo da gravidade da doença.¹⁰

No entanto, foi observado um ligeiro aumento de leucócitos em pessoas com quadros graves de COVID-19 e um aumento considerável em casos de óbito, podendo, assim, a leucocitose estar associada ao aumento da mortalidade.^{13 14}

É possível explicar a leucocitose com neutrófila, que está associada à casos graves e também é mais evidente em pacientes que não

sobreviveram.^{13,15} O aumento de neutrófilos ocorre nos primeiros dias de sintomas e tem tendência a diminuir ao longo o tratamento.¹⁰

Na COVID-19 é muito comum a presença de linfopenia. Estima-se que entre 40% a 91% dos pacientes têm a contagem de linfócitos diminuída. Essa diminuição pode ser explicada pela infecção direta de linfócitos pelo SARSCoV-2, e posterior lise celular ou pela atrofia de órgãos linfáticos pela intensificação da atividade de citocinas, como IL4, IL6 e IL10, que interrompem a rotatividade dos linfócitos e levando a apoptose celular.^{10 13}

Embora presente nos casos moderados, é possível observar que a diminuição de linfócitos é inversamente proporcional à carga de RNA do SARSCoV2, de modo que, a linfopenia é mais evidente nas formas graves, assim, pacientes hospitalizados na UTI tem o número de linfócitos significativamente mais reduzidos.^{13 15 16} Considerando a extrema necessidade dos linfócitos para a eliminação do vírus, entende-se que a queda dos linfócitos é um fator prognóstico negativo, pois os pacientes que não sobrevivem apresentam a diminuição desses.¹³ Além disso, estima-se que a linfopenia triplicou o risco de progressão para doença grave.^{10 17}

A linhagem granulocítica mostra uma grande quantidade de alterações em hospitalizações por COVID-19. Esses indivíduos apresentam imaturidade granulocítica, dismorfismo celular e morfologia degenerativa, principalmente nos neutrófilos.^{10 15 18 19} A contagem de neutrófilos também parece contribuir para prever o resultado da evolução da doença, sendo assim, maior em não sobreviventes, tendo a neutrófila e a linfopenia ao mesmo tempo. A razão de neutrófilos/ linfócitos pode ser útil na análise do prognóstico de casos graves, pois o processo inflamatório desses pacientes aumenta a apoptose dos linfócitos e atrai mais neutrófilos.^{10 13 15}

Por fim, pode-se observar que a infecção por COVID-19 está ligada à tempestade de citocinas através do desequilíbrio das respostas TH1 e TH2, levando a alta liberação de fatores pró-inflamatórios principalmente nos pacientes graves, em contraste com a supressão da atividade de TH1 em pacientes leves. No decorrer da infecção grave, esta reação inflamatória

constante aumenta a permeabilidade vascular, proporcionando extravasamento do fluido intersticial para o espaço alveolar, contribuindo assim, para o desenvolvimento de SARS, uma causa frequente de morte em pacientes com COVID-19. Fica claro, portanto que a maioria dos pacientes que não apresentam sintomas graves da doença têm uma atividade imunológica controlada, em comparação aos pacientes graves, podendo ser, a análise e o controle da atividade imunológica, um método importante para evitar consequências fatais.¹³

21

3.3 SÉRIE PLAQUETÁRIA

A alteração na série plaquetária mais frequente observada, em pacientes com COVID-19, é a trombocitopenia que, geralmente, é leve e depende da gravidade da doença.^{22 23} A contagem de plaquetas pode ser normal ou levemente elevada nos casos mais leves. Entretanto nos pacientes mais graves, na maioria dos casos, apresentam plaquetas aumentadas.^{23 24}

A contagem de plaquetas baixa foi observada em 36% dos pacientes com doença graves. Também foi associada a trombocitopenia a uma taxa de mortalidade mais alta e a um risco 5 vezes maior de desenvolver a doença grave.^{25 26}

Alterações morfológicas também foram observadas em pacientes com a doença, sendo a principal anomalia a presença de macroplaquetas e plaquetas gigantes, encontradas tanto em pacientes com aumento no número de plaquetas quanto em pacientes com diminuição do número de plaquetas.²²

Da mesma forma, a melhora da trombocitopenia nesses pacientes demonstrou prever melhora clínica e maior sobrevida. Portanto, as evidências sugerem que a queda no número de plaquetas pode ser usada como um bom biomarcador de gravidade e de evolução do paciente durante o curso da doença.

4 . CONCLUSÃO

Ainda é necessário que estudos futuros sejam realizados para esclarecer o papel das alterações hematológicas na evolução da doença no quadro clínico da COVID-19, para estabelecer, possivelmente, medidas específicas no manejo do paciente infectado com SARS-CoV-2.

5 . REFERÊNCIAS

1. NAOUM F.A.; RUIZ A.L.G.; MARTIN F.H.D.; Brito T.H.G.; HASSEM V.; OLIVEIRA M.G.D.L.; Diagnostic and prognostic utility of WBC counts and cell population data inpatients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2020;00:1–5
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Clinical management of COVID-19: in term guidance. 27 maio 2020.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION CORONAVIRUS (COVID-19) DASHBOARD. 04 Abril 2022. <https://covid19.who.int>
4. CORONAVÍRUS BRASIL. Covid-19 Painel Coronavírus. 04 de Abril 2022. <https://covid.saude.gov.br>
5. 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, jan. 2021
6. TANERI, P. E.; GÓMEZ-OCHOA S. A.; LLANAJ E.; RAGUINDIN P. F.; ROJAS L. Z.; ROA-DÍAZ Z. M.; et al. Anemia and iron metabolism in COVID- 19: a systematic review and metaanalysis. *European journal of epidemiology*, v. 35, n. 8, p.763–773, ago. 2020
7. 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. 239–246, maio 2021.
8. 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: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, v. 12, n. 6, p. e233-236, nov. 2011.
9. 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– 199, set. 2019.
10. KARIMI SHAHRI, 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– 168, abr. 2021
11. 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, out. 2020.
12. LEE, J. J.; MONTAZERIN S. M.; JAMIL A.; JAMIL U.; MARSZALEK J.; 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 metaanalysis. *Journal of medical virology*, v. 93, n. 4, p. 2513–2522, abr. 2021.
13. 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 jornal of molecular sciences*, v. 21, n. 13, 6 jul. 2020.

- 14.** JAVANIAN, M.; BAYANI, M.; SHOKRI, M.; SADEGHI-HADDADZAVAREH, 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 = Revue roumaine de medecine interne*, v. 58, n. 3, p. 161–167, 1 set. 2020.
- 15.** 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. 1188–1201, 19 fev. 2021
- 16.** GARCÍA, L. F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*, v. 11, p. 1441, 16 jun. 2020
- 17.** 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 : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 96, p. 131–135, jul. 2020.
- 18.** 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. 870–872, jul. 2020.
- 19.** 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, dez.2020.
- 20.** 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 : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 95, p. 183–191, jun. 2020.
- 21.** 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, ago. 2020.
- 22.** 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; international journal of clinical chemistry*, v. 510, p. 170-176, nov. 2020.
- 23.** WOOL G. D.; MILLER J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, v.88,n.1, p. 15-27, 2021.
- 24.** RAHI M. S.; JINDAL V.; REYES S. P.; GUNASEKARAN K.; GUPTA R.; JAIYESIMI I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of hematology*, v.100, n.2, p. 309-320, fev. 2021.
- 25.** LIPPICIA G.; PLEBANIB M.; HENRY B. M. Thrombocytopeni is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta- analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, v. 506, p. 145-148, jul. 2020.
- 26.** EASTIN, C.; EASTIN, T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print]. *The Journal of Emergency Medicine*, v. 58, n. 4, p. 711–712, abr. 2020.
- 27.** PAULA H.I.; AMORIM D.L.A.N.; GONZAGA G.M.; BATISTA J.S.; FERREIRA F.S.B.F.; XAVIER F.D.; Alterações Hematológicas da COVID-19. *Brasília Med. VOLUME 58; ANO 2021: 1-6*