

Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa da literatura

Hematological changes in patients with COVID-19: an integrative literature review

Giovana Ruppenthal, Graziella Alebrant Mendes,
Janaína Coser, Mariana Migliorini Parisi.

RESUMO:

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples positiva, causador da Doença do Coronavírus (COVID-19). A principal proteína do seu invólucro viral é a proteína S (do inglês Spike) que é a responsável pela ligação do vírus ao seu receptor (enzima conversora de angiotensina 2 – ACE2). O principal sítio de infecção pelo SARS-CoV-2 é o sistema respiratório, mas a COVID-19 apresenta características multissistêmicas, podendo impactar também no sistema hematológico. Através de uma revisão integrativa de literatura, o objetivo deste estudo foi descrever as alterações hematológicas em pacientes com COVID-19. A maioria dos pacientes possuía idade acima dos 50 anos e era do sexo masculino, e as principais alterações hematológicas em pacientes com COVID-19 são diminuição de hemoglobina, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de D-dímero, TP e TTPA e estas alterações tem sido associadas ao pior prognóstico, internação em UTI e óbitos. As alterações constatadas podem ser derivadas de efeito direto ou indireto do vírus nas células, mas todas necessitam de mais pesquisas para comprovação. A partir da relação entre os resultados dos exames hematológicos e o prognóstico que este implica, o tratamento para os pacientes se torna mais específico e efetivo.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; coronavírus; hematologia.

ABSTRACT:

SARS-CoV-2 is a single-stranded positive RNA virus that causes Coronavirus Disease (COVID-19). The main protein in its viral envelope is protein S (Spike) which is responsible for binding the virus to its receptor (angiotensin 2 converting enzyme – ACE2). The main site of infection by SARS-CoV-2 is the respiratory system, but COVID-19 has multisystemic characteristics and may also impact the hematological system. Through an integrative literature review, the aim of this study was to describe the hematological changes in patients with COVID-19. Most patients were over 50 years of age and male, and the main hematological changes in patients with COVID-19 are decreased hemoglobin, neutrophilia, lymphopenia, thrombocytopenia, increased D-dimer, PT and APTT and these changes has been associated with worse prognosis, ICU admission and deaths. The changes found can be derived from the direct or indirect effect of the virus on cells, but all need further research to prove it. From the relationship between the results of hematological tests and the prognosis that this implies, the treatment for patients becomes more specific and effective.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; coronaviruses; hematology.

Como citar este artigo:

RUPPENTHAL, GIOVANA.; MENDES, GRAZIELLA A.; COSER, JANAÍNA.; PARISI, MARIANA M. Alterações hematológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021; 47.

Autor correspondente:

Nome: Giovana Ruppenthal
E-mail: ruppenthalgiovana18@gmail.com

Formação: Graduanda em Bio-medicina pela Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil.

Filiação Institucional: Universidade de Cruz Alta

Endereço: Rod. Municipal Jacob Della Mea, Km 5,6
Bairro: Parada Benito
Cidade: Cruz Alta
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 98005-972

Data de Submissão:

12/08/2021

Data de aceite:

13/10/2021

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



INTRODUÇÃO

A doença do Coronavírus 19 (COVID-19) iniciou em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e foi declarada como pandemia em 11 de março de 2020¹. Atualmente, esta doença já acometeu 173.331.478 pessoas no mundo, sendo que destes, 3.735.571 evoluíram para óbito. No Brasil, por sua vez, foram notificados 16.947.062 casos, com 473.404 óbitos. Neste âmbito, estima-se que a taxa de mortalidade da COVID-19 seja de, aproximadamente, 3%².

A COVID-19 é causada por um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, o qual é constituído de RNA fita simples positiva¹. Em seu invólucro viral apresenta bicamada lipídica, proteína e glicoproteínas. As principais proteínas do vírus incluem a proteína S (do inglês *Spike*), que é a responsável pela ligação do vírus ao seu receptor ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2) em alguns tipos celulares nos tecidos dos hospedeiros; a glicoproteína E, que está presente no envelope viral e está envolvida na montagem do vírus após a replicação intracelular; a glicoproteína M, que está inserida na bicamada lipídica, tendo função estrutural; e as nucleoproteínas N, que envolvem o RNA viral^{3,4,5}.

Embora seja bem estabelecido que o principal sítio da infecção pelo Sars-Cov-2 seja o sistema respiratório, a COVID-19 apresenta características multissistêmicas, com manifestações extrapulmonares, como cardiovasculares, renais, gastrointestinais e hematológicas⁶. Neste contexto, as alterações hematológicas são importantes características de pacientes acometidos pela infecção pelo SARS-CoV-2.

Os efeitos do SARS-CoV-2 no sistema hematopoiético podem ser diretos ou indiretos. Por exemplo, o vírus pode induzir linfopenia periférica por ser capaz de infectar diretamente os linfócitos através de seus receptores ACE2⁷. Por outro lado, o vírus estimula a produção exacerbada de citocinas de forma local e sistêmica e, estas, podem ser responsáveis pela indução de apoptose em linfócitos bem como pela disfunção endotelial, promovendo o início da cascata de coagulação e alterações no sistema pró e anticoagulante^{7,8}.

De forma geral, as principais alterações hematológicas em pacientes com COVID-19 são diminuição de hemoglobina, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de D-Dímero, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e estas alterações têm sido associadas ao pior prognóstico, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e óbitos⁹. Assim, é essencial a avaliação contínua de parâmetros hematológicos em pacientes com COVID-19 para o monitoramento da evolução da doença a fim de se estabelecer as intervenções clínicas necessárias nos casos de agravamento da doença.

Assim, o objetivo deste estudo foi descrever as alterações hematológicas de pacientes com COVID-19 através de uma revisão integrativa da literatura. Desta forma levantamos dados qualitativos que permitem uma avaliação abrangente dos efeitos do SARS-CoV-2 sobre o sistema hematopoiético a fim de fornecer informações para o planejamento de intervenções que mitiguem estas alterações na progressão da COVID-19.

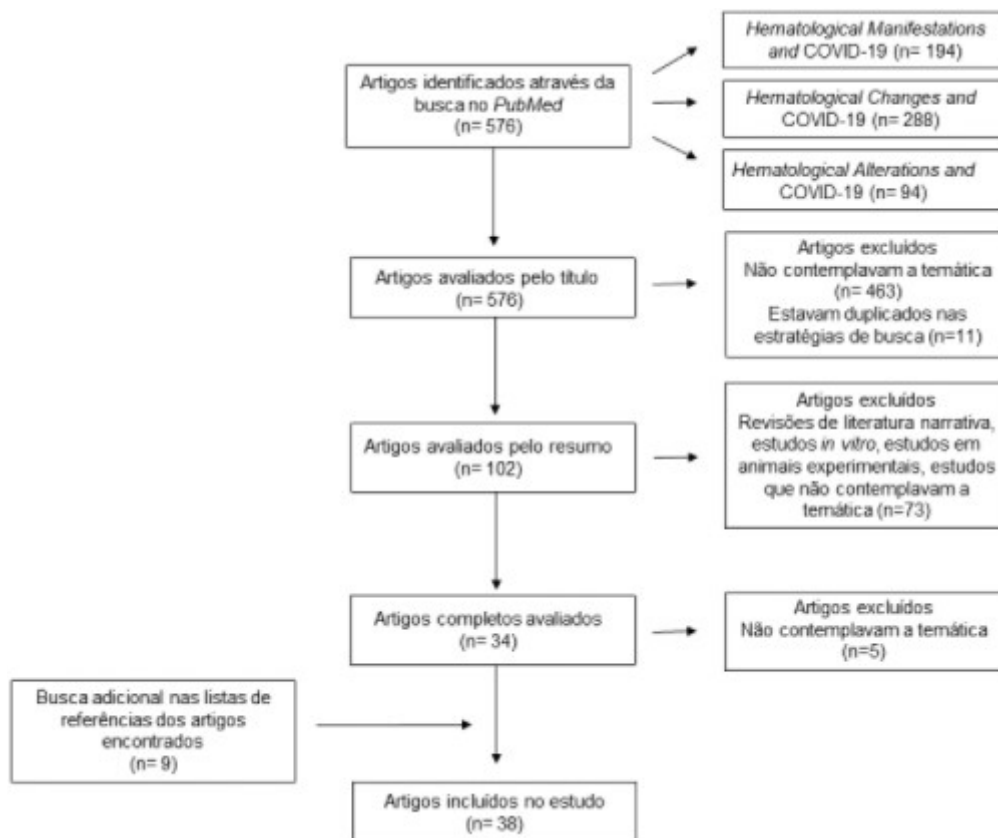
MÉTODO

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura elaborada a partir da questão norteadora “Quais são as alterações hematológicas em indivíduos com COVID-19?”. Para realização da busca de artigos científicos, foram utilizadas três combinações diferentes de descritores: “*Hematological manifestations*” and “*COVID-19*”, “*Hematological changes*” and “*COVID-19*”, “*Hematological alterations*” and “*COVID-19*”. A busca com estas palavras-chaves foi realizada na base de dados do *National Center for Biotechnology Information* PUBMED, no mês de abril de 2021, sem a aplicação de filtros.

Os critérios de inclusão de artigos foram: descrever pelo menos uma alteração hematológica em pacientes com COVID-19 (alterações em eritrócitos e/ou leucócitos e/ou plaquetas e/ou coagulação) e estar na língua inglês ou português. Os critérios de exclusão foram: não descrever alterações hematológicas em pacientes com COVID-19, ser revisão de literatura narrativa, estudo com animais ou cultura de células, estar em outra língua que não português ou inglês, estar duplicado nas estratégias de busca. Não foi utilizado filtro de ano de publicação, tendo em vista que tivemos o objetivo de avaliar todos estudos sobre o assunto desde a descoberta da doença.

A partir da busca com as três combinações diferentes de descritores, foram encontrados 576 artigos (Figura 1). Através da análise do título, foram excluídos estudos que não contemplavam a temática desta revisão (n=463) e que estavam duplicados nas estratégias de busca (n=11). Posteriormente, a partir da leitura dos resumos dos 102 artigos restantes, foram excluídos artigos que não contemplavam a temática, estudos de revisão de literatura narrativa e estudos com cultura de células e animais (n=73). Por fim, 34 artigos foram lidos na íntegra e foram excluídos mais 5 artigos que não abordavam a temática. Finalmente, foi realizada uma busca manual de artigos contemplando a temática nas listas de referências dos artigos acima selecionados. Desta forma, foram incluídos mais 9 artigos, resultando em 38 artigos para elaboração desta revisão.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos incluídos nesta revisão integrativa de literatura



Após a seleção e definição dos artigos incluídos nesta revisão integrativa da literatura, foram coletadas as seguintes informações de cada artigo: local da realização do estudo, ano da publicação, tamanho e características da população amostral, variáveis clínicas da população amostral e principais alterações hematológicas nos pacientes com COVID-19. Para a coleta dos dados, todos artigos foram lidos na íntegra por dois pesquisadores independentemente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 38 artigos nesta revisão, sendo que uma síntese dos resultados obtidos em cada estudo está demonstrada no Quadro 1. Tendo em vista que a COVID-19 teve seu início na cidade de Wuhan, na China, o local com maior número de estudos foi a neste país (n=22), mas estudos também foram realizados no Irã, Singapura, Itália, Alemanha, Suíça, Turquia, Estados Unidos da América, Índia, Arábia Saudita, Nigéria, Iraque e Etiópia. Como o SARS-CoV-2 foi inicialmente identificado em dezembro de 2019, todos os estudos incluídos foram publicados em 2020 e 2021. Os tipos de estudo foram transversal (n=20), série de casos (n=8), coorte (n=7) e caso-controle (n=3).

Em relação as variáveis demográficas e clínicas das amostras dos estudos selecionados, foi constatado que a maioria dos pacientes tinham idade superior a 50 anos e eram do sexo masculino. Os sintomas mais comuns que os pacientes apresentaram no momento da internação hospitalar foi febre e tosse/tosse seca, seguida de fadiga, mialgia, dispneia, expectoração e dor no peito. Algumas comorbidades pré-existentes que acometiam os pacientes foram

hipertensão, diabetes e doença cardiovascular. Em geral, a maioria dos pacientes estava em estado moderado ou não estava na UTI.

Em relação a alterações eritrocitárias, os artigos relataram diferentes taxas de diminuição na contagem de eritrócitos^{9,10,11} e diminuição da concentração de hemoglobina^{11,12,13,14}, resultando em anemia no paciente acometido pela COVID-19^{15,16,17,18}.

A presença de anemia pode ser explicada pela inflamação sistêmica causada pelo vírus, que suprime a produção de eritrócitos ou diminui seu tempo de meia vida⁹. A interleucina 6 (IL-6), uma potente citocina inflamatória, influencia negativamente a produção de hemoglobina ao estimular a produção de hepcidina no fígado, a qual, por sua vez, inibe a ação da ferroportina, limitando a disponibilidade de ferro para a hematopoese¹⁹.

As alterações leucocitárias mais evidenciadas foram leucocitose^{12,15,20,21}, com neutrofilia^{10,13,22,23}, monocitose^{9,21,22}, linfopenia^{18,24,25,26} e eosinopenia^{11,23,27}. A prevalência destas alterações em leucócitos foi maior em pacientes críticos quando comparados a pacientes moderados e em pacientes internados na UTI quando comparados com pacientes não internados em UTI^{10,11,26,28}.

Da mesma forma a neutrofilia durante a COVID-19 também pode ser explicada pela inflamação sistêmica, pois estas células atuam na linha de frente da defesa do organismo, enquanto este prepara uma defesa mais específica. Além disso, o SARS-CoV-2 tem a capacidade de induzir a produção de armadilhas extracelulares neutrofílicas (NETs), que são produzidas por proteínas e fragmentos de DNA (ácido desoxirribonucleico) nos neutrófilos e são liberadas com a intenção de capturar os microrganismos invasores e então realizar a sua fagocitose. Quando as NETs são produzidas em excesso, há uma predisposição à trombose, já que pode ocorrer a obstrução de veias e artérias, fato que é observado em pacientes com COVID-19. A neutrofilia também é encontrada em um estado de pneumonia, que pode ser desenvolvida pela COVID-19, esta complicação ocorre de forma gradativa e lenta²⁹.

A linfopenia tem sido uma condição associada a COVID-19. No início da infecção os linfócitos são recrutados do sangue aos tecidos para combater a infecção, sendo este um dos motivos pela baixa contagem de linfócitos no sangue periférico na fase aguda da doença³⁰. Além disso, alguns estudos já revelaram que os linfócitos possuem receptores ACE2, sendo assim, o vírus pode infectar esta célula para realizar a sua multiplicação e, conseqüentemente, induzir a sua apoptose. A linfopenia também pode ser decorrente da tempestade de citocinas, que pela quantidade extremamente elevada de citonas e TNF- α , pode causar a apoptose dos linfócitos^{7,9,27}.

De forma contrária, alguns estudos revelam monocitopenia^{23,24,25}, leucopenia¹⁶, linfocitose³¹, que podem ser explicados pela fase da doença em que foi realizado os exames, possíveis complicações que acometem o paciente e diferentes cargas virais. Também foi encontrado anormalidades morfológicas nas células periféricas, como núcleos anormais de neutrófilos³², neutrófilos hiposegmentados³³, linfócitos anormais ou imaturos³³, linfócitos aberrantes²⁴ e monócitos vacuolizados³³. Além disto, aberrações também foram encontradas em eritrócitos (com núcleo)²⁴ e plaquetas

(gigantes)²⁴. Linfócitos reativos foram descritos poucas vezes²⁴.

Em relação a gravidade da doença, Pirsalehi *et al.*²¹ (2020) demonstrou que a contagem de leucócitos do grupo em estado severo tende a aumentar ainda mais durante a internação, enquanto a do grupo em estado não severo não aumenta. Para Lombardi *et al.*³⁴ (2020) a razão neutrófilos/linfócitos encontra-se elevada e é um biomarcador que indica inflamação sistêmica. Zhang *et al.*³⁵ (2020a), por sua vez, discute que a presença de anemia e linfopenia aumentam a chance de a doença progredir para uma doença severa.

Em contrapartida, para Wang *et al.*³⁶ (2020e), os pacientes com saturação de O₂ menor que 90% mostraram diminuição no número de neutrófilos e linfócitos, além disso, 31 pacientes apresentaram contagem de eosinófilos zerada. QIAN *et al.*³⁷ (2020) e FAN *et al.*³⁸ (2020) relataram também leucopenia seguida de linfopenia. FAN *et al.* (2020)³⁸ ainda complementa que os pacientes em UTI apresentam linfopenia mais profunda e tendem a desenvolver neutrofilia durante a hospitalização.

Em relação a contagem de plaquetas, muitos estudos descreveram trombocitopenia^{9,10,18,25}. Em contrapartida, um estudo demonstrou que houve elevação na contagem de plaquetas²⁴. Várias hipóteses podem explicar a presença de plaquetopenia nestes pacientes. O vírus SARS-CoV-2 pode invadir diretamente as células hematopoiéticas inibindo a hematopoese, a trombocitopenia pode estar associada ao dano pulmonar tendo em vista que o pulmão é um dos órgãos onde ocorre a liberação de plaquetas pelos megacariócitos maduros, ou os danos causados pelo vírus no tecido pulmonar levam a ativação, agregação e retenção de plaquetas no pulmão, reduzindo o número de plaquetas na circulação^{29,39}.

As alterações na coagulação mais relatadas foram o aumento de D-dímero^{20,34,11,40}, o prolongamento no TP^{12,22,26,41} e no TTPa^{9,15,41,42}. Estes exames foram considerados preditores de mau prognóstico por terem relação significativa com o óbito de pacientes^{20,23,28,41,42}, ou por estarem mais alterados em pacientes em estado severo/crítico ou na UTI^{10,12,15,43}.

O vírus SARS-CoV-2 pode infectar as células endoteliais através de seus receptores ACE2 e, assim, causar disfunção endotelial. Com isso, ocorre produção exacerbada de trombina e diminuição da fibrinólise. Além disso, o quadro de hipóxia pode estimular a trombose pelo aumento da viscosidade sanguínea. Associados, estes dois quadros geram ao paciente uma situação de hipercoagulação, onde há muitos coágulos sendo formados, mas poucos sendo degradados^{44,45,46}. Valores elevados de D-Dímero associados a baixa contagem de plaquetas indicam condição de hipercoagulação, causando microtrombos no sistema vascular⁹. As lesões endoteliais, juntamente com os microtrombos, podem causar complicações e até falência de vários órgãos⁴⁷.

Em relação às chances de evolução a óbito, Mousavi *et al.*¹⁴ (2020) relatou baixa concentração de hemoglobina, baixa contagem de plaquetas, TP maior que 14s e D-Dímero aumentado com pacientes que evoluíram para óbito. Já Li *et al.*⁴⁸ (2020b) demonstrou que os níveis de neutrófilos e D-Dímero diminuíram ao longo do curso da doença em sobreviventes, enquanto os níveis de leucócitos e neutrófilos aumentaram já na primeira semana de internação dos não sobreviventes. Além disso, os linfócitos normalmente estão diminuídos nesta doença, mas em sobreviventes eles tendem

a ir aumentando gradativamente, enquanto os não sobreviventes continuam caindo. Pan *et al.*⁴⁹ (2020) demonstrou que os casos de morte estão relacionados a anormalidade nos exames de contagem de neutrófilos, linfócitos e D-Dímero e Araya *et al.*¹⁸ (2021) demonstrou que anemia foi mais detectada em homens e do grupo severo, linfopenia em idosos e trombocitopenia em mulheres e jovens.

Quadro 1: Alterações hematológicas em pacientes com Covid-19

| Autor (ano) | Local do estudo | Tipo do estudo | Caracterização da amostra | Variáveis Clínicas | Desfecho | Alterações Hematológicas |
|---|-----------------|------------------|--|---|---------------------------------------|---|
| Zhou, <i>et al.</i> ²⁰ (2020) | China | Estudo de coorte | 191 pacientes hospitalizados Idade: 56 (46-67) Sexo masculino: 68% | Comorbidades: hipertensão (30%), diabetes (19%) e doença coronariana (8%). Sintomas relatados: febre (94%), tosse (79%), escarro (23%), mialgia (15%). | Não disponível no artigo | Diminuição de hemoglobina (15%) Leucocitose (21%), Linfopenia (40%) Aumento de TP (6%) e D-Dímero (68%) |
| Huang, <i>et al.</i> ¹² (2020) | China | Transversal | 41 pacientes Idade: 49 (41-58) Sexo masculino: 73% | Comorbidades: diabetes (20%), hipertensão (15%), doenças cardiovasculares (15%). Sintomas relatados: febre (98%), tosse (76%), mialgia (44%), escarro (28%). | 31% internados em UTI | Diminuição de hemoglobina (31%) Leucocitose (30%) e Linfopenia (63%) Aumento de TP (31%) e D-Dímero (31%) |
| Qian, <i>et al.</i> ³⁷ (2020) | China | Série de Casos | 91 pacientes Idade: 50 (36,5-57) Sexo masculino: 59,4% | Comorbidades: hipertensão (16%), diabetes (9%), doenças cardiovasculares (3%) Sintomas relatados: febre (71%), tosse (60%), fadiga (44%), expectoração (33%) | Não disponível no artigo | Diminuição de hemoglobina (36%) Leucopenia (15%), Neutropenia (11%) e Linfopenia (31%) Trombocitopenia (11%) Aumento de D-Dímero (24%) |
| Chen, <i>et al.</i> ¹³ (2020) | China | Transversal | 99 pacientes Idade: 55,5 ± 13,1 Sexo masculino: 68% | Comorbidades: doenças cardiovasculares (40%), doença do sistema digestivo (11%), doença do sistema endócrino (13%) Sintomas relatados: febre (83%), tosse (82%), mialgia (11%), falta de ar (31%). | Não disponível no artigo | Diminuição de hemoglobina (51%) Leucocitose (24%), neutrofilia (38%) e linfopenia (35%) Trombocitopenia leve (12%) Diminuição do TP (30%) e TTPA (16%) e aumento de D-Dímero (36%) |
| Mousavi, <i>et al.</i> ¹⁴ (2020) | Irã | Transversal | 225 pacientes Idade: 60 (16-96) Sexo masculino: 57,8% | Não disponível no artigo | 23,5% internados na UTI | Diminuição de hemoglobina (42%) Neutrofilia (21%) e Linfopenia (53%) Trombocitopenia (52%) Aumento de D-dímero (93%) e TP (57%) |
| Wang, <i>et al.</i> ⁵⁰ (2020) | China | Série de casos | 138 pacientes Idade: 56 (42-68) Sexo masculino: 54,3% | Comorbidades: hipertensão (31%), doença cardiovascular (14,5%), diabetes (10%) Sintomas relatados: febre (98,6%), fadiga (70%), tosse (59,4%) | 26% internados na UTI | Leucocitose e neutrofilia nos pacientes em UTI (26%) e linfopenia (70%) Aumento de D-dímero nos pacientes em UTI (26%) e TP (58%) |
| Wang, <i>et al.</i> ³⁶ (2020) | China | Série de casos | 69 pacientes Idade: 42 (35-62) Sexo masculino: 46% | Comorbidades: hipertensão (13%), doença cardiovascular (12%), diabetes (10%) Sintomas: febre (87%), tosse (55%), fadiga (42%), mialgia (33%) | Não disponível no artigo | Neutropenia (39%) e Linfopenia (42%) |
| Fan, <i>et al.</i> ³⁸ (2020) | Singapura | Série de casos | 67 pacientes Idade: 42 (35-54) Sexo masculino: 44,8% | Não disponível no artigo | 13,4% internados em UTI | Leucopenia (29%), Linfopenia (36%) Trombocitopenia (20%) |
| Pirsalehi, <i>et al.</i> ²¹ (2021) | Irã | Coorte | 1320 pacientes Idade: 54,15 ± 19,22 Sexo masculino: 39% | Não disponível no artigo | 18,4% em estado severo (UTI ou morte) | Leucocitose (34%) e Monocitose nos pacientes severos. |
| Lombardi, <i>et al.</i> ³⁴ (2020) | Itália | Coorte | 63 pacientes Idade: 59,1 ± 13,7 Sexo masculino: 76,2% | Não disponível no artigo | Não disponível no artigo | Linfopenia (81%), razão de neutrófilos por linfócitos elevada Aumento de D-Dímero |

| | | | | | | |
|---|----------|----------------|---|---|--|---|
| Tang, <i>et al.</i> ⁴¹ (2020) | China | Transversal | 183 pacientes Idade: 54,1± 16,2 Sexo masculino: 53,6% | Comorbidades: 41% dos pacientes possuíam alguma comorbidade | Não disponível no artigo | Aumento de D-Dímero, TP e TTPA |
| Han, <i>et al.</i> (2020) 51 | China | Caso-control e | 94 pacientes Sexo masculino: 51% | Não disponível no artigo | Não disponível no artigo | Aumento de D-Dímero nos pacientes em comparação aos controles (10,36 vs 0,26 ng/L) |
| Li, <i>et al.</i> ²⁸ (2020) | China | Transversal | 93 pacientes Idade: 51± 17,5 Sexo masculino: 44% | Comorbidades: diabetes (12%), hipertensão (5%), doença cardiovascular (4%), doença pulmonar crônica obstrutiva (9%) Sintomas: febre (96%), tosse seca (71%), fadiga (68%), expectoração (31%) | 27% dos pacientes não sobreviveram | Maior prevalência de linfopenia, trombocitopenia e aumento de D-Dímero em pacientes que não sobreviveram |
| t <i>al.</i> ⁴⁸ (2021) | China | Transversal | 75 pacientes Idade: 58,8± 14,9 Sexo masculino: 46,7% | Comorbidades: hipertensão (35%), diabetes (17%), doença coronariana (9%), doença respiratória (4%) | 12% dos pacientes não sobreviveram | Maior prevalência de leucocitose, linfopenia, trombocitopenia e aumento de D-Dímero em pacientes que não sobreviveram |
| Yuan, <i>et al.</i> ¹⁰ (2020) | China | Transversal | 117 pacientes Idade: 66 (57-71) Sexo masculino: 47,9% | Comorbidades: hipertensão (34,2%), diabetes (21,4%), doença coronariana (9,4%), tumor maligno (8,5%) Sintomas: febre (68,4%), tosse (77,7%), fadiga (55,3%), dificuldade de respirar (29,9%) | 39,3% pacientes em estado severo e 8,5% em estado crítico | Maior prevalência de anemia, leucocitose, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia e aumento de D-Dímero em pacientes em estado severo e crítico. |
| Luke, <i>et al.</i> ²⁴ (2020) | Alemanha | Transversal | 45 pacientes Idade: 58 (21-77) Sexo masculino: 67% | Comorbidades: hipertensão (31%), diabetes mellitus (20%), fibrilação arterial (8,9%), carcinoma (8,9%) | 82% dos pacientes em UTI | Leucocitose (41%), linfopenia (83%), monocitopenia (88%), linfócitos aberrantes (80%) e monócitos aberrantes (91%) Trombocitopenia (17%), trombocitose (37%) |
| Friedrich, <i>et al.</i> ⁴³ (2020) | Suíça | Transversal | 31 pacientes Idade: 60 ±15 Sexo masculino: 68% | Comorbidades: diabetes (59%), doença cardiovascular (58%), obesidade (32%), doença pulmonar (29%) | 16% pacientes na UTI | Aumento de D-Dímero |
| Liang <i>et al.</i> ²² (2021) | China | Coorte | 7 pacientes Idade: 69,2 Sexo masculino: 57,1% | Não disponível no artigo | Todos os pacientes estavam em estado severo/crítico | Linfopenia (57%), Neutrofilia (100%), Monocitose (100%) Aumento de TP (43%) |
| Wang, <i>et al.</i> ⁴² (2020) | China | Série de casos | 5 pacientes Idade: entre 60 e 82 Sexo masculino: 100% | Comorbidades: doença cardíaca (80%) Sintomas: febre (38,5%), tosse seca, dispnéia | 100% dos pacientes em estado crítico | Trombocitopenia (100%) Aumento de D-Dímero (100%), TP (100%) e TTPA (100%) |
| Ding, <i>et al.</i> ²⁵ (2020) | China | Coorte | 72 pacientes Idade: 49(37-64) Sexo masculino: 45,8% | Comorbidades: hipertensão (12,5%), diabetes (6,9%), doença cardiovascular (8,3%) doença renal crônica (5,6%) Sintomas: febre (84,7%), tosse (61,1%), fadiga (25%), expectoração (12,5%) | 20% dos pacientes encontravam-se em estado severo | Leucopenia (27,8%) e Linfopenia (54,2%) Trombocitopenia (13,9%) |
| Pan, <i>et al.</i> ⁴⁹ (2020) | China | Transversal | 124 pacientes Idade: 68 (61-75) Sexo masculino: 68,5% | Comorbidades: hipertensão (50%), diabetes mellitus (20,2%), doença cardiovascular (15,3%), doença pulmonar obstrutiva crônica (8,9%) Sintomas: febre (85,5%), tosse (69,4%), fadiga (49,2%), angústia no peito (46%) | Não disponível no artigo | Leucocitose, neutrofilia, linfopenia Aumento de D-Dímero |
| Liao, <i>et al.</i> ¹⁵ (2020) | China | Coorte | 380 pacientes Idade: 64(53-73) Sexo masculino: 54% | Comorbidades: hipertensão (30%), diabetes (16%), doença coronariana (6%), carcinoma (5%) | 38,6% dos pacientes estavam em estado severo e 22,6% em estado crítico | Maior prevalência de anemia, leucocitose, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia e aumento de D-Dímero em pacientes em estado severo e crítico. |

| | | | | | | |
|---|---------------------------|----------------|---|--|--|---|
| | | | | Sintomas: febre (85,5%), tosse (69,4%), fadiga (49,2%), angústia no peito (46%) | | |
| Liao, <i>et al.</i> ¹⁵ (2020) | China | Coorte | 380 pacientes Idade: 64(53-73) Sexo masculino: 54% | Comorbidades: hipertensão (30%), diabetes (16%), doença coronariana (6%), carcinoma (5%) | 38,6% dos pacientes estavam em estado severo e 22,6% em estado crítico | Maior prevalência de anemia, leucocitose, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia e aumento de D-Dímero em pacientes em estado severo e crítico. |
| Mertoglu, <i>et al.</i> ⁹ (2020) | Turquia | Transversal | 555 pacientes Idade: 49(32-65) Sexo masculino: 57,5% | Não disponível no artigo | 4,1% dos pacientes estavam na UTI | Diminuição de hemoglobina (39,6%), eritropenia (24%) Leucocitose (10,5%), Monocitose (10,3%), Linfopenia (10,8%) Trombocitopenia (9,1%) Aumento de D-Dímero (45,5%), TTPA (5,5%) e TP (8,7%) |
| Chen, <i>et al.</i> ²⁷ (2020) | China | Coorte | 548 pacientes Idade: 56± 14,5 Sexo masculino: 57,1% | Comorbidades: hipertensão (27%), diabetes (11,1%), doença cardiovascular (6,4%), câncer (3,1%) Sintomas: febre (93,6%), tosse (75,9%), dispneia (44,2%), fadiga (33,9%) | 18,8% dos pacientes não sobreviveram | Leucocitose, neutrofilia, eosinopenia (80,5%) e linfopenia (96,6%) Trombocitopenia (34,5%) Aumento de D-Dímero |
| Zhang, <i>et al.</i> ³⁵ (2020) | China | Transversal | 159 pacientes Idade: 53(37-63) Sexo masculino: 51,6% | Comorbidades: hipertensão (13,2%), diabetes (4,4%), doença cardiovascular (3,8%), outras (9,4%) Sintomas: febre (72,3%), tosse seca (39%), mialgia (7,5%), dispneia (6,3%) | 36,5% dos pacientes em estado severo | Diminuição de hemoglobina Linfopenia |
| Kaur, <i>et al.</i> ³² (2021) | Estados Unidos da América | Transversal | 20 pacientes Idade: 65,1 Sexo masculino: 65% | Não disponível no artigo | 65% pacientes na UTI | Diminuição de hemoglobina (85%) e eritropenia (75%) Leucocitose (55%), neutrofilia (65%), linfopenia (55%) |
| Bg, <i>et al.</i> ⁵² (2021) | Índia | Transversal | 100 pacientes Idade: 47,1± 14,8 Sexo masculino: 57% | Comorbidades: diabetes (36%), doença renal aguda (31%), hipertensão (24%), acidente cerebrovascular (15%) Sintomas: falta de ar (74%), tosse com escarro (55%), tosse seca (32%), febre (27%) | 25% pacientes não sobreviventes | Leucocitose, neutrofilia, linfopenia, Monocitose Trombocitopenia |
| Berber, <i>et al.</i> ³³ (2021) | Turquia | Caso-control e | 50 pacientes Idade: 44(18-88) Sexo masculino: 50% | Não disponível no artigo | Não disponível no artigo | Neutrófilos aberrantes, linfócitos atípicos e monócitos com vacúolos |
| Qu, <i>et al.</i> ⁵³ (2020) | China | Série de casos | 30 pacientes Idade: 50,5(36-65) Sexo masculino: 53,3% | Não disponível no artigo | 10% pacientes em estado severo | Trombocitose maior em pacientes severos do que não severos |
| Ghaith, <i>et al.</i> ²³ (2020) | Arábia Saudita | Transversal | 160 pacientes Idade: 56± 17 Sexo masculino: 75% | Comorbidades: doença pulmonary (49%), diabetes mellitus (32,5%), doença cardiovascular (28%), doença renal (3%) | 58% pacientes não sobreviveram | Eritropenia (57%), diminuição de hemoglobina (65%) Neutrofilia (71,3%), Linfopenia (83%), Basopenia (73%), Eosinopenia (62%) e Monocitopenia (24%) Aumento de D-Dímero (96%) |
| Wang, <i>et al.</i> ¹¹ (2020) | China | Transversal | 45 pacientes Idade: 39(16-62) Sexo masculino: 51,1% | Comorbidades: diabetes (9%), hipertensão (8,9%), fígado gorduroso (6,7%), doença renal crônica (4,4%) Sintomas: febre (89%), tosse seca (60%), fadiga (42%), frio (33%) | 22,2% pacientes em estado severo | Maior prevalência de Anemia, Leucocitose, neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, Trombocitopenia, Aumento de D-Dímero destas em pacientes em estado severo |

| | | | | | | |
|---|---------|----------------|---|--|--|---|
| Fu, <i>et al.</i> ¹⁶ (2020) | China | Transversal | 75 pacientes Idade: 46,6(22-77) Sexo masculino: 60% | Comorbidades: hipertensão (9,3%), doença respiratória (5,3%), diabetes (5,3%), tumor maligno (1,3%) Sintomas: febre (82,7%), tosse (72%), dor de garganta (16%), dor muscular (8%) | 21,3% pacientes em UTI | Anemia (8%) Leucopenia (21,3%), linfopenia (45,3%) Trombocitopenia (12%) Aumento de D-Dímero (12%) |
| Bergamaschi, <i>et al.</i> ¹⁷ (2021) | Itália | Caso-control e | 277 pacientes Idade: 71± 15 Sexo masculino: 62% | Não disponível no artigo | Não disponível no artigo | Anemia Linfopenia Trombocitopenia |
| Jibrin, <i>et al.</i> ³¹ (2020) | Nigéria | Série de casos | 84 pacientes Idade: 41,5± 10,5 Sexo masculino: 72% | Comorbidades: hipertensão (17,1%), diabetes (12,2%), HIV2 (2,4%), doença renal crônica e asma (1,2%) Sintomas: febre (23,4%), tosse (20,7%), falta de ar (11%), dor de garganta e dor no peito (4,1%) | 3,6% pacientes na UTI | Neutrofilia (43,5%) e linfocitose (59,4%) |
| Merza, <i>et al.</i> ⁵⁴ (2020) | Iraque | Série de casos | 15 pacientes Idade: 28,06± 16,42 Sexo masculino: 60% | Sintomas: febre (53,3%), tosse (46,7%), falta de ar (20%), fadiga (20%) | Não disponível no artigo | Leucocitose, neutrofilia |
| O'Shea, <i>et al.</i> ⁴⁰ (2021) | EUA | Transversal | 308 pacientes Idade: 59,6 Sexo masculino: 58% | Não disponível no artigo | 12% pacientes não sobreviveram | Trombocitopenia (16%) Aumento de d-dímero (88%) |
| Bao, <i>et al.</i> ²⁵ (2020) | China | Transversal | 178 pacientes Idade: 64 Sexo masculino: 59,6% | Comorbidades: hipertensão (32,6%), diabetes (17,4%), doença cardiovascular (5,6%), hepatite B (3,4%) Sintomas: febre (16,9%) | 27,5% pacientes em estado severo | Maior prevalência de Leucocitose, linfopenia, neutrofilia, basofilia, Trombocitopenia, Aumento de D-Dímero e TP em pacientes em estado severo |
| Araya, <i>et al.</i> ¹⁸ (2020) | Etiópia | Transversal | 334 pacientes Idade: 49,4± 17,2 Sexo masculino: 62,3% | Não disponível no artigo | 18% pacientes em estado severo e 12,3% em estado crítico | Anemia (24,9%) Leucocitose (29,6%) neutrofilia (50%), linfopenia (72,2%) Trombocitopenia (21,6%) |

Legenda: TP: Tempo de Protrombina; TTP: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

CONCLUSÃO

Em relação às variáveis laboratoriais, foi possível constatar que as principais alterações hematológicas em pacientes com COVID-19 são diminuição de hemoglobina, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de D-Dímero, TP e TTPA. Estas alterações podem ser causadas de forma direta ou indireta pelo SARS-CoV-2. Algumas destas alterações estão sendo relacionadas com um pior prognóstico, internação em UTI e óbitos.

Com isso, é possível afirmar que é essencial que haja uma avaliação contínua dos parâmetros hematológicos dos pacientes com COVID-19 para o monitoramento da evolução da doença a fim de se estabelecer as intervenções clínicas necessárias.

REFERÊNCIAS

1. Liu Y, Kuo R, Shih S. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history, Taiwan, 2020, *Biom. Jour.* 43(4):328-333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
2. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard., 2020. <https://covid19.who.int/>
3. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses, Cairo, 2020, *Jour. of Adva. Res.* 24:91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
4. Yesudhas D; Srivastava A, Gromiha M. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural, studies and therapeutics, Alemanha, 2020, *Spri. Nat.* 49:199-213. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
5. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19, China, 2020, *Jour. of Zhe. Uni. (Biomed. e Biotech.)*. 21:343-360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
6. Grunewald S. Manifestações hematológicas na COVID-19, 2020, *ELS.* 42(S2). <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.734>
7. Terpos E, Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19, 2020, *Wil. Periodi.* 95(7):834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
8. Paramo J. Respuesta inflamatoria em relación com COVID-19 y otros denotipos protrombóticos, 2020, *Reuma. Clín. Méx.* <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004>
9. Mertoglu C, Huyut M, Arslan Y, Ceylan Y, Coban T. How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019?, 2020, *Scandi. Jour. of Clin. and Lab. Inv.* 81 (1): 24-33. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1855470>
10. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients, 2020, *Inter. Jour. of Hemat.* <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02930-w>
11. Wang C, Deng R, Gou L, Fu Z, Zhang X, Shao F, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters, 2020, *Annals of Trans. Med.* 8(9):1-15. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3391>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, 2020, *Else.* 395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gang F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, 2020, *Else.* 395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
14. Mousavi S, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi S, Mirhoseini S, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study, 2020, *Hemat.* 25(1):383-388. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.1833435>

15. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study, 2020, *Else*. 7:671-678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)
16. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China, 2020, *Else*. 192:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
17. Bergamaschi G, Andreis F, Aronico N, Lenti M, Barteselli C, Merli S, et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance, 2021, *Clin. and Exp. Med.* <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
18. Araya S, Wordofa M, Mamo M, Tsegay Y, Hordofa A, Negesso A, et al. The Magnitude of Hematological Abnormalities Among COVID-19 Patients in Addis Ababa, Ethiopia, 2021, *Jour. of Multidisc. Health*. 14:545-554. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295432>
19. Taneri P, Ochoa S, Llanaj E, Raguindin P, Rojas L, Diaz Z, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis, 2020, *Euro. Jour. of Epid.* 35:763-773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, 2020, *Else*. 395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
21. Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Sanadgol G, Shirin D, Baerz M, et al. Differential alteration trend of white blood cells (WBCs) and monocytes count in severe and non-severe COVID-19 patients within a 7-day follow-up, 2020, *Ira. Jour. of Micro.* 13(1):8-16, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8043835/>
22. Liang J, Nong S, Jiang L, Chi X, Bi D, Cao J, et al. Correlations of disease severity and age with hematology parameter variations in patients with COVID-19 pre- and post- treatment, 2020, *Wil. Perio. LLC*. 35 (1). <https://doi.org/10.1002/jcla.23609>
23. Ghaith M, Albanghali M, Aldari A, Iqbal M, Almaimani R, AlQuthami K, et al. Potential Predictors of Poor Prognosis among Severe COVID-19 Patients: A Single-Center Study, 2021, *Cana. Jour. of Infec. Dise. and Med. Micro.* <https://doi.org/10.1155/2021/6656092>
24. Luke F, Orso E, Kirsten J, Poeck H, Grube M, Wolff D, et al. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells, 2020, *Brit. Soc. for Haemat. and John Wiley & Sons Ltd.*, <https://doi.org/10.1002/jha2.44>
25. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019, 2020, *Clin Chem Lab Med*. 58(8):1365-1371. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0411>

-
26. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young K, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients, 2020, *Exp. Hemat. & Onc.* 9:16. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4>
27. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China, 2020, *Else.* 146 (1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.003>
28. Li L, Yang L, Gui S, Pan F, Ye T, Liang B, et al. Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China, 2020, *Ther.* 10 (14):6113-6121. <https://doi.org/10.7150/thno.46569>
29. Arcanjo A, Logullo J, Menezes C, Giangiarulo T, Reis M, Castro G, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19), 2020, *Scie. Rep.* 10:19630. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76781-0>
30. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness, 2020, *JCL Insight.* <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
31. Jibrian Y, Okwong O, Maigari I, Dunga J, Ballah A, Umar M, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 among adult patients admitted to the isolation centre at Abubakar Tafawa Balewa Teaching Hospital Bauchi, Northeast Nigeria, 2020, *Pan Afri. Med. Jour.* 37(1). <https://doi.org/10.11604/pamj.suppl.2020.37.1.26162>
32. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic Changes in Circulating Blood Cells of COVID-19 Patients, 2021, *Cureus.* 13(2). <https://doi.org/10.7759/cureus.13416>
33. Berber I, Cagasar O, Sarici A, Berber N, Ismet A, Olutas O, et al. Peripheral Blood Smear Findings of COVID-19 Patients Provide Information about the Severity of the Disease and the Duration of Hospital Stay, 2021, *Medit. Jour. of Hemat. and Infec. Dis.* 13(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2021.009>
34. Lombardi A, Trombetta E, Cattaneo A, Castelli V, Palomba E, Tirone M, et al. Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction in lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes, 2020, *Front. in Immun.* 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.560330>
35. Zhang W, Zhang Z, Ye Y, Luo Y, Pan S, Qi H, et al. Lymphocyte percentage and hemoglobin as a joint parameter for the prediction of severe and nonsevere COVID-19: a preliminary study, 2020, *Annals of Trans. Med.* 8(19):1-10. <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6001>
36. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China, 2020, *Oxford Uni. Press for the Infec. Dise. Soc. of America.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176772/>
37. Qian G, Yang N, Ding F, Ma A, Wang Z, Shen Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series, 2020, *Inter. Jour. of Med.*

474-481. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>

38. Fan B, Chong V, Chan S, Lim G, Lim K, Bee G, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection, 2020, *Wiley Perio.* 95:131-134. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>

39. Pilaczynska-Cemel M, Golda R, Dabrowska A, Przybylski G. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/ lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/ CIC) in patients with obstructive diseases, 2019, *Cent. Euro. Jour. of Immun.* 44(3):292-298. <https://doi.org/10.5114/ceji.2019.87498>

40. O'Shea A, Parakh A, Hedgire S, Lee S. Multisystem Assessment of the Imaging Manifestations of Coagulopathy in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease (COVID-19), 2021, *AJR.* 216:1088-1098. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24132>

41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, 2020, *Inter. Soc. on Thromb. and Haem.* 18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

42. Wang X, Du B, Li J, Wang S, Wang X, Guo M, et al. D-dimer surge and coagulation disorders in COVID-19 related pneumonia patients with cardiac injury, 2020, *Med.* 99(31). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021513>

43. Friedrich M, Studt J, Braun J, Spahn D, Kaserer A. Coronavirus-induced coagulopathy during the course of disease, 2020, *Plos One.* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243409>

44. Schimitt F, Manolov V, Morgenstern J, Fleminh T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study, 2019, *Annals of Int. Care.*, 9:1-15. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0499-6>

45. Gupta N, Zhao Y, Evans C. The stimulation of thrombosis by hypoxia, 2019, *Else.* 181:77-83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>

46. Levi M, Poll T. Coagulation and sepsis, 2017, *Else.* 149:28-44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>

47. Iba T, Levy J, Warkentin T, Tchachil J, Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation, 2019, *Jour. of Thromb. and Haem.* 17:1989-1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>

48. Li T, Wang X, Zhuang X, Wang H, Li A, Huang L, et al. Baseline characteristics and changes of biomarkers in disease course predict prognosis of patients with COVID-19, 2020, *Inter. and Emer. Med.* <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02560-4>

49. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study, 2020, *Inter. Jour. of Med. Scie.* 17(9):1281-1292. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01511-1>

50. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China, 2020, *JAMA*. 323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

51. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection, 2020, *Clin Chem Lab Med*. 58(7):1116-1120. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>

52. Bg S, Gosavi S, Rao A, Shastry S, Raj S, Sharma A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-toMonocyte, and Platelet-to-Lymphocyte Ratios: Prognostic Significance in COVID-19, 2021, *Cureus*. 13 (1). <https://doi.org/10.7759/cureus.12622>

53. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease 19, 2020, *Wiley Period*. 1-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>

54. Merza M, Mezeri A, Mohammed H, Abdulah D. COVID-19 outbreak in Iraqi Kurdistan: The first report characterizing epidemiological, clinical, laboratory, and radiological findings of the disease, 2020, *Else*. 14:547-554. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.047>