

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

ALAN RODRIGUES GOMES DA SILVA
ELLEN NAIRA RODRIGUES OLIVEIRA ALENCAR
MAYSA ISADORA DE OLIVEIRA ALENCAR

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA
COVID-19: DELINEAMENTO DO ERITROGRAMA, LEUCOGRAMA E
PLAQUETOGRAMA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

ALAN RODRIGUES GOMES DA SILVA
ELLEN NAIRA RODRIGUES OLIVEIRA ALENCAR
MAYSA ISADORA DE OLIVEIRA ALENCAR

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA
COVID-19: DELINEAMENTO DO ERITROGRAMA, LEUCOGRAMA E
PLAQUETOGRAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Coordenação do Curso de Pós-Graduação em
Hematologia Clínica do Centro Universitário
Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às
exigências para a obtenção do grau de
especialização.

Orientador: Me. José Walber Gonçalves Castro

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA COVID-19: DELINEAMENTO DO ERITROGRAMA, LEUCOGRAMA E PLAQUETOGAMA

Alan Rodrigues Gomes da Silva¹, Ellen Naira Rodrigues Oliveira Alencar¹, Maysa Isadora de Oliveira Alencar¹, José Walber Gonçalves Castro²

INTRODUÇÃO

No final de 2019 em Wuhan, província de Hubei na China ocorreu um surto de uma doença inicialmente tida como respiratória de causa indefinida, que posteriormente o mundo conheceu através da Organização Mundial de Saúde (OMS), como sendo o novo coronavírus (SARSCoV-2) de presumida origem zoonótica. A doença ocasionada por esse vírus recebeu o nome de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), cujo o vírus demonstrou-se ter grande facilidade de transmissão, principalmente por vias respiratórias, além de não possuir inicialmente tratamento específico, fazendo com que a OMS declarasse essa doença como pandemia poucas semanas depois de sua descoberta, em março de 2020 (FLEURY, 2020).

Na pandemia de COVID-19 em curso já foram notificados, até março de 2023, mais de 600 milhões de casos ao redor do mundo e mais de 6 milhões de mortes. No Brasil os números são superiores a 650 mil mortes pela COVID-19 e mais de 37 milhões de casos registrados (OMS, 2023).

O SARSCoV-2 foi classificado como um vírus pertencente ao gênero Betacoronavírus, subfamília Coronavirinae, família Coronaviridae, ordem Nidovirales. Os Coronavírus são vírus envelopados, possuem RNA de fita simples positiva, suas partículas virais são de formato esféricas, porém apresentando pleomorfismo, dispendo cerca de 80-220 nm. (CHAN et al., 2020; GORBALENYA et al., 2020)

A infecção pelo SARS-CoV-2 se dá principalmente por meio das vias aéreas, onde a entrada do vírus é facilitada pela presença do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2), expressa nas células humanas de diferentes órgãos e tecidos e, que possui alta afinidade com a glicoproteína spike (S) do envelope viral (Chen, Y., Liu, Q., Guo, D., 2020).

Quando a invasão ocorre, as células humanas liberam fatores pró-inflamatórios e recrutam as células do sistema imune para o local da infecção causando danos teciduais.

¹Discente do curso de pós-graduação em Hematologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - UNILEÃO - Juazeiro do Norte - CE

²Docente do curso de pós-graduação em Hematologia Clínica do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio - UNILEÃO - Juazeiro do Norte - CE

Conseqüentemente, os tecidos mais afetados são os que têm maior expressão da ECA2, sendo eles os pulmões, o coração e o trato gastrointestinal (Sun et. al., 2020; Zhu et al., 2020).

Frente a grande variabilidade de apresentações clínicas e da pandemia ainda em curso, o diagnóstico apenas clínico da COVID-19 se torna difícil, diante disso exames complementares são importantes para auxílio no diagnóstico, como é o caso do hemograma que possui alguns parâmetros que se mostram significativos na identificação e prognóstico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, além de ser um exame de baixo custo e acessível (POLLARD: MORRAN: NESTOR-KALINOSKI, 2020; SARMIS et al, 2021).

ERITROGRAMA

No eritrograma é possível analisar alterações morfológicas das hemácias, onde pode-se observar se existem alterações em relação a cor, tamanho, formato, e se há alguma inclusão no interior dos eritrócitos. Sendo assim, pode-se avaliar também parâmetros como hemoglobina e hematócrito, que são índices que sinalizam processos anêmicos (FAILACE, 2015).

Ao se verificar um estudo publicado por Wang e colaboradores (2020), os índices eritrocitários tais como, hemoglobina, hematócrito e glóbulos vermelhos se encontraram abaixo do valor de referência em pacientes considerados em estado grave da doença, ainda o RDW se mostrou elevado nesse mesmo grupo.

Ademais, em um outro estudo realizado por Algassin e colaboradores (2020), os pacientes internados com Covid-19 também exibiram valores baixos de hemoglobina, dentre eles 37,6% dos pacientes internados na UTI e 16,8% dos que estavam na enfermaria geral foram acometidos de anemia durante o período de internação.

Em 2020, o autor Guan e colaboradores, também mencionou que a diminuição da hemoglobina ocorre com maior constância em pacientes graves, internados em UTI e que estejam utilizando ventilação mecânica, estes mesmos dados corroboram com os resultados do estudo realizado por Fan e colaboradores (2020) efetuado no Centro Nacional para Doenças Infecciosas em tradução livre, onde também ressaltou que pacientes internados com Covid-19 exibiam os níveis de hemoglobina diminuídos, logo os pacientes que estão em UTI, mostraram uma maior elevação nesse parâmetro.

Em um estudo que utilizou 20 pacientes estando com anemia associada a Covid-19, mostrou algumas alterações relacionadas a cor das hemácias, sendo encontrado policromasia, e algumas inclusões eritrocitárias, prevalecendo o pontilhado basófilo. Também foram

observados em 17 pacientes a presença de rouleaux e aglutinação das hemácias (BERZUINE et al, 2021).

Dessa forma, em uma outra pesquisa sucedida por Gérard e colaboradores (2021) foram achados nos pacientes com Covid-19 alterações como: policromasia, anisocitose e poiquilocitose, onde os mais observados foram esferócitos, estomatócitos e hemácias em forma de cogumelo.

LEUCOGRAMA

No leucograma é possível ter uma visão geral da imunidade do paciente, por meio de dados qualitativos e quantitativos, como por exemplo: o aumento ou diminuição de leucócitos, além da presença de alterações degenerativas. Dados esses que podem auxiliar no diagnóstico da COVID-19 (FAILACE, 2015; DE PAULA, 2021)

Em uma publicação feita por Yang e colaboradores (2020), onde buscou avaliar 52 pacientes adultos em estado crítico com pneumonia ocasionada por SARS-CoV-2, constatou a presença de linfopenia em 80% dos pacientes.

Pirsalehi e colaboradores (2021), através de um estudo de coorte com 1320 pacientes (18,4% desses em estado severo na UTI), trouxe achados convergentes em parte com os estudos de Yang e colaboradores (2020), onde cerca de 34% dos pacientes apresentavam leucocitose, além de monocitose nos pacientes em estado grave.)

Lombardi e colaboradores (2020), por sua vez, em um estudo de coorte com 63 pacientes constatou que a linfopenia estava presente em, aproximadamente, 81% dos pacientes estudados, corroborando com os achados da maioria dos autores citados anteriormente)

Um estudo transversal realizado na Alemanha por Lüke e colaboradores (2020), com 45 pacientes - a maior parte em estado grave (UTI) - verificou algumas alterações no leucograma, sendo elas em número: leucocitose em 41% dos pacientes, monocitopenia em 88%, linfopenia em 83%; e em morfologia: 80% apresentaram linfócitos com atipia e 91% dos pacientes apresentarem alterações nos monócitos.

Outro dado relevante foi obtido por Araya e colaboradores em (2021), onde por meio de um estudo transversal com 334 na Etiopia, observou que quase 30% dos pacientes apresentava leucocitose, além de neutrofilia em 50%, e linfopenia em mais de 70% dos casos.

Diante do que foi apresentado pelos autores, foi possível verificar que a linfopenia esteve presente na maioria dos relatos, como, em Yang e colaboradores (2020, Lombardi e

colaboradores (2020), por Lüke e colaboradores (2020) e Araya e colaboradores em (2021). Segundo Gu e colaboradores (2005) a linfopenia é uma característica frequente de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV porque ocorre uma invasão direcionada por partículas virais a essas células fazendo com que haja dano ao componente citoplasmático do linfócito causando a sua destruição, além disso alguns estudos mostram a associação do grau da linfopenia ao nível de gravidade da infecção. Por sua vez, alguns autores correlacionam essa afinidade pelo vírus aos linfócitos devido a presença de ECA2 na superfície dessas células (XU et., 2020).

A presença de leucocitose e neutrofilia relatado por Araya e colaboradores (2021) é também relatada por outros autores. A explicação para que ocorra essas alterações pode estar relacionada à tempestade de citocinas induzida pela invasão do vírus e esta contagem elevada de glóbulos brancos e neutrófilos predizem pior prognóstico em pacientes com COVID-19 (WANG., 2020; BARNES, 2020). Com relação aos monócitos há resultados conflitantes em relação à contagem dessa célula como foi visto em Lüke e colaboradores (2020) e Pirsalehi e colaboradores (2021), porém há estudos que indicam que os monócitos são fundamentais na progressão para COVID-19 grave, promovendo também a tempestade de citocinas (PENCE, 2020).

SÉRIE PLAQUETÁRIA

Em pacientes com COVID-19, a alteração da série plaquetária mais comumente encontrada é a trombocitopenia. A diminuição na contagem de plaquetas é associada aos casos mais graves da doença, enquanto os casos mais leves cursam com a contagem normal ou levemente elevada (TOLEDO et al., 2020; WOOL., MILLER., 2021).

Ainda no início da pandemia, em 2019, um estudo realizado em Wuhan (China) constatou que os pacientes que apresentavam trombocitopenia na admissão hospitalar tinham risco quase 3 vezes maior de morte, e outros estudos posteriores demonstraram a relação entre quedas seriadas na contagem de plaquetas e a piora clínica durante a internação (LIU et al., 2020; YANG et al., 2020; WOOL., MILLER., 2021).

Alguns autores tentam explicar os possíveis mecanismos de ação que resultam na trombocitopenia: 1. o SARS-Cov-2 pode invadir diretamente células hematopoiéticas ou células do estroma da medula óssea, levando à inibição hematopoiética e apoptose; 2. Como também, a presença do vírus nesse sítio pode acionar a síntese de imunocomplexos e iniciar uma resposta autoimune contra células sanguíneas; 3. danos no tecido pulmonar podem

aumentar o consumo plaquetário e levar a um desarranjo da fragmentação dessas células, e 4. a infecção estimula um estado pró-trombótico, favorecendo o consumo de plaquetas (TOLEDO et al., 2020; WOOL., MILLER., 2021; LIPPIA., PLEBANIB., HENRY., 2020).

Em resposta ao consumo plaquetário outra alteração importante é encontrada em pacientes com COVID-19: a elevação da fração de plaquetas imaturas (IPF), que pode ocorrer mesmo em pacientes com contagens plaquetárias normais. Como estas plaquetas são maiores e mais funcionais, este pode ser um possível mecanismo de desenvolvimento dos eventos trombóticos, além da causa de aumento do VPM (volume plaquetário médio). Um estudo realizado por Barret e colaboradores (2021) apontou que o este índice apresenta-se cerca de duas a três vezes mais elevado nos pacientes graves em relação aos não graves, demonstrando a sua importância clínica (WELDER et al., 2021; BARRETT et al., 2021).

Outras perturbações na morfologia plaquetária são a presença de plaquetas gigantes, geralmente hipercromáticas, vacuolizadas, apresentando alguns pseudópodes, citada por Zini e colaboradores (2020), e a presença de megacariócitos no esfregaço sanguíneo citada por Jones & Ireland (2020). Ambos achados sugerem uma mielopoiese acelerada e desordenada e parecem estar relacionados ao estado de hiperinflamação (ZINI et al., 2020; JONES., IRELAND., 2020).

CONCLUSÃO

Com isso, a presente análise teve como objetivo principal avaliar as possíveis alterações decorrentes da infecção pelo SARS-Cov-2 sobre o hemograma. Dessa forma, foi possível correlacionar que as variadas alterações no sistema hematopoiético, especialmente na forma grave da doença, parecem estar fortemente relacionadas a uma pior evolução clínica.

Através da revisão dos autores, percebeu-se que as principais alterações encontradas no hemograma foram: diminuição da hemoglobina, na série vermelha; leucocitose e linfopenia na série branca; e a trombocitopenia na série plaquetária. Entretanto, é importante salientar que alguns estudos apresentam pacientes com hemograma normal ou com alterações leves, porém, esses casos são menos comuns.

Percebe-se, então, a importância do hemograma na avaliação dos pacientes, visto que as alterações hematológicas são frequentes na infecção pelo SARS-CoV-2, provando-se como uma ferramenta relevante na análise de infectados por esses vírus.

REFERÊNCIAS

ALGASSIM, A.A. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. **Annals of hematology**, 2021.

ARAYA, S. et al. The magnitude of hematological abnormalities among COVID-19 patients in Addis Ababa, Ethiopia. **Journal of Multidisciplinary healthcare**, 2021.

BARNES, B. J. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, 2020.

BARRETT T.J. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. **J Thromb Haemost.** 2021.

BERZUINI, A. et al. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. **Blood Transfusion**, v. 19, n. 1, 2021.

CHAN, J.F.W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerg Microbes Infect**, v. 9, n.1, 2020.

CHEN, Y; L, Qianyun; G, Deyin. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, 2020.

DE PAULA, H.I. et al. Alterações hematológicas da Covid-19. **Brasília Med**, v. 58, 2021.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. Porto Alegre: Artmed Editora, v. 6, 2015.

FAN, B.E. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. **AM J Hematol**, v.95, 2020.

FLEURY, M.K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **RBAC**, v. 52, n. 2, 2020.

GÉRARD, D. et al. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? **British Journal Haematology**, v.192, 2021.

GORBALENYA, A. E. et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, 2020.

GU, J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. **The Journal of experimental medicine**, v. 202, n. 3, 2005.

GUAN, W.J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v.382, 2020.

JONES, J.R.; IRELAND, R. Morphological changes in a case of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, v. 135, n. 25, 2020.

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

LIU Y. et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. **Platelets**, v. 31, n. 4, 2020.

LOMBARDI, A. et al. Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction in lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes. **Frontiers in immunology**, v. 11, 2020.

LÜKE, F. et al. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. **EJHaem**, v. 1, n. 1, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Painel da OMS sobre o coronavírus (COVID-19)**. 2023. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>> Acesso em: 01/03/2023

PENCE, B.D. Severe COVID-19 and aging: are monocytes the key?. **Geroscience**, v. 42, n. 4, 2020.

PIRSALEHI, A. 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. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 13, n. 1, 2021.

POLLARD, C.A.; MORRAN, M.P; NESTOR-KALINOSKI, A.L. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. **Physiological genomics**, 2020.

SARMIS, A. et al. Can Hemogram Parameters Predict a Positive PCR Result in COVID-19?. **Bangladesh Journal of Medical Science**, v. 1, 2021.

SUN, S. et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clinica chimica acta**, v. 507, 2020.

TOLEDO S. L. O. et al. COVID-19: Review and hematologic impact. **Clinica chimica acta; International Journal Of Clinical Chemistry**, v. 510, 2020.

WANG, C. et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of Covid-19 using combined hematology parameters. **Annals of translational medicine**, v.8, n.9, 2020.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **jama**, v. 323, n. 11, 2020.

WELDER, D. et al. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 3, 2021.

WOOL G. D.; MILLER J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. **Pathobiology: journal of immunopathology**, molecular and cellular biolog, v.88, n.1. 2021.

XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International journal of oral science**, v. 12, n. 1, 2020.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 5, 2020.

YANG, X. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. **Journal of thrombosis and haemostasis : JTH**, v. 18, n. 6, 2020.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, 2020.

ZINI G., et al. Anomalias morfológicas de células sanguíneas circulantes em COVID-19. **Sou. J. Hematol.** 2020.