

Mirjhenyfer Lúcia Martins¹
Adriana Aparecida Ferreira²
Sabrine Teixeira Ferraz Grunewald³

¹Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

²Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

³Departamento Materno Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Sabrine Grunewald**

Av. Eugênio do Nascimento, s/n, Dom Bosco, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 3638-330
✉ sabrine.pediatria@gmail.com

Submetido: 25/08/2023
Aceito: 27/11/2023

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, iniciou-se um surto de pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China.¹ Na investigação desses casos, foi identificado um novo coronavírus, o qual mais tarde foi denominado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2*), agente causador da *Coronavirus Disease 19* (COVID-19).² A rápida transmissão do SARS-Cov-2 por meio de gotículas respiratórias e por contato resultou em alta propagação da infecção pelo mundo e, em 11 de março de 2020, foi decretada pandemia pelo SARS-CoV-2 pela OMS.^{2,3} A análise do genoma do novo vírus revelou grande homologia com outros coronavírus patogênicos, como aqueles originados de morcegos, sugerindo que a pandemia seja de origem zoonótica.⁴

Os achados clínicos predominantes na infecção por COVID-19 são respiratórios e o quadro clínico dos pacientes pode tornar-se sintomático após o período de incubação do vírus, que tem duração de até duas semanas.³ Usualmente, os pacientes apresentam sintomas como febre, tosse seca e desconforto respiratório, embora a grande maioria dos casos se manifeste apenas com sintomas leves.⁴ Contudo, os casos mais graves necessitam de hospitalização, devido à chance de progressão do quadro para a síndrome da angústia respiratória aguda, além de outras complicações que podem ser fatais.³ Pacientes com doenças subjacentes e idosos têm maior propensão a manifestar um quadro mais crítico, o que leva à maior taxa de mortalidade entre esses indivíduos.⁵

A infecção pelo SARS-Cov-2 resulta em diversas manifestações sistêmicas, sendo importante considerar as alterações hematológicas envolvidas na evolução da doença.⁶ As principais manifestações hematológicas da COVID-19 com significância prognóstica são as citopenias (definidas como redução na contagem de células em sangue periférico), como linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, bem como tempo de protrombina (TP) prolongado, desidrogenase láctica (LDH) elevada e aumento dos níveis de ferritina e D-dímero.⁷ Além disso, os níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e de troponina I cardíaca de alta sensibilidade são achados que estão comumente associados a um pior prognóstico.^{1,5} A coagulopatia relacionada a COVID-19 mostra-se em achados hematológicos como o D-dímero elevado, TP e TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) prolongados, além dos níveis de fibrinogênio aumentado.^{7,8}

Uma complicação que pode estar presente na COVID-19 é a chamada síndrome de ativação macrófagica, uma alteração no sistema imunológico com excessiva proliferação de macrófagos e produção de citocinas, que pode cursar com hepatoesplenomegalia, pancitopenia, disfunção hepática, coagulopatia, insuficiência renal e alterações neurossensoriais.⁷ Devido a sua elevada mortalidade, é importante que seja rapidamente identificada por meio de parâmetros clínicos e laboratoriais. Dessa forma, o monitoramento dos parâmetros hematológicos pode auxiliar na predição do prognóstico dos pacientes e na identificação de indivíduos que venham a necessitar de cuidados em terapia intensiva.^{9,10}

O objetivo deste estudo foi descrever as alterações hematológicas

clínicas e laboratoriais dos pacientes hospitalizados por COVID-19, tais como citopenias e alterações sugestivas de síndrome de ativação macrofágica, identificando uma possível relação com o risco de evolução para óbito. Os resultados dessa pesquisa terão, potencialmente, impacto na identificação de pacientes com maior gravidade por meio de parâmetros hematológicos, permitindo uma abordagem terapêutica direcionada.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, de natureza quantitativa, no qual os prontuários eletrônicos dos primeiros pacientes admitidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) com diagnóstico confirmado de COVID-19 foram examinados em busca de alterações hematológicas clínicas e laboratoriais.

O HU-UFJF é uma instituição pública administrada com recursos federais, pertencente à rede hospitalar da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), totalmente voltado para o Sistema Único de Saúde (SUS). A área de abrangência de atendimento que engloba mais de 90 municípios da Zona da Mata mineira e do estado do Rio de Janeiro. No início da pandemia por COVID-19, houve contratualização de 16 leitos de enfermagem e 8 de terapia intensiva para o tratamento da doença.

Na presente pesquisa, foram incluídos todos os pacientes admitidos para internação durante o período do estudo, entre 1º de março e 30 de setembro de 2020, com resultados de exames laboratoriais confirmatórios para COVID-19. Foram excluídos os pacientes admitidos com síndrome gripal cujos exames sorológicos e/ou de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) foram negativos ou inconclusivos para o SARS-Cov-2.

A revisão do prontuário eletrônico incluiu a coleta de dados demográficos (sexo, idade, município de origem), dados clínicos e terapêuticos (comorbidades, data do diagnóstico e da admissão hospitalar, admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica, hemotransfusão ou diálise, complicações trombóticas ou hemorrágicas, desfecho da internação e data do desfecho), além de dados laboratoriais (hemograma, contagem plaquetária, dosagens de transaminases, desidrogenase láctica, ferritina, D-dímero e troponina), que foram as variáveis independentes utilizadas no estudo. A variável dependente analisada foi o óbito durante a internação.

A análise estatística foi realizada com o *software* SPSS, v.20 para cálculo das medidas de frequência e de associação. Para verificar possíveis associações entre as variáveis independentes e a variável dependente "óbito" foi utilizado o teste exato de Fisher e regressão logística múltipla.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE 36176620.6.0000.5133). Por se tratar de coleta de dados secundários, houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADO

Um total de 57 pacientes foram confirmados laboratorialmente para COVID-19 por RT-PCR e admitidos para internação durante o período do estudo, sendo 61,4% do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 22 a 98 anos, com média de 60 anos (desvio padrão 16,6). A maior parte dos pacientes era de raça branca (64,9%) e procedente do município de Juiz de Fora (68,4%). Apenas 5 pacientes não apresentavam comorbidades (todos do sexo masculino, com idade entre 35 e 56 anos). A comorbidade mais frequente foi a hipertensão arterial sistêmica, seguida pelo tabagismo e diabetes mellitus. Detalhes sobre os dados sociodemográficos e comorbidades dos pacientes da amostra podem ser encontrados nas Tabelas 1 e 2.

À admissão, as alterações mais frequentemente detectadas no hemograma foram: linfopenia (56,1%), leucocitose (31,6%) e anemia (17,5%). Alterações em marcadores inflamatórios também foram frequentes, com elevação de PCR em 93% dos pacientes já à admissão, e de ferritina (>500 ng/mL) em 71,4% dos pacientes em algum momento durante a hospitalização. Elevação no D-dímero esteve presente em mais de 90% dos pacientes e 12 deles (26%) apresentaram valores acima de 5000 ng/mL. A Tabela 3 traz informações sobre as alterações laboratoriais apresentadas pelos pacientes durante a internação.

O tempo de hospitalização variou de 2 a 207 dias, com mediana de 16 dias. Dentre os pacientes da amostra, 47,4% necessitaram de ventilação mecânica, 29,8% necessitaram de diálise, 22,8% realizaram transfusão de hemácias. Eventos tromboembólicos foram diagnosticados em 8,8% dos casos. Não foi identificado nenhum caso suspeito de coagulação intravascular disseminada ou de síndrome de ativação macrofágica. Ocorreram 15 óbitos (26,3%) durante a hospitalização.

Nas análises realizadas, os fatores sociodemográficos como sexo, idade e cor da pele, as comorbidades, a necessidade de transfusão e a ocorrência de eventos trombóticos não apresentaram associação estatisticamente significativa com a evolução para óbito. As variáveis independentes relacionadas a esse desfecho foram: necessidade de ventilação mecânica ($p < 0,001$), de diálise ($p = 0,001$), o surgimento de anemia ($p = 0,001$), leucocitose ($p = 0,029$), linfopenia ($p = 0,049$), plaquetopenia ($p = 0,027$), aumento de ferritina ($p < 0,001$), de LDH ($p = 0,033$) e de troponina ($p = 0,004$). A regressão logística binária incluindo as alterações laboratoriais descritas mostrou que o aumento da ferritina (*odds ratio* = 75,5; $p = 0,006$) e o aumento da troponina (*odds ratio* = 74,9; $p = 0,047$)

Tabela 1: Dados sociodemográficos dos pacientes admitidos por COVID-19 no HU-UFJF, de março a setembro de 2020.

Aspectos sociodemográficos		N (%)
Sexo	Masculino	35 (61,4)
	Feminino	22 (38,6)
Faixa etária	18-39 anos	7 (12,3)
	40-59 anos	21 (36,8)
	≥60 anos	29 (49,1)
Cor da pele	Branca	37 (64,9)
	Não branca	20 (35,1)
Procedência	Juiz de Fora	39 (68,4)
	Outros municípios	18 (31,6)

Tabela 2: Prevalência de comorbidades dos pacientes admitidos por COVID-19 no HU-UFJF, de março a setembro de 2020.

Comorbidades	N (%)
Hipertensão arterial sistêmica	39 (68,4)
Tabagismo	21 (36,8)
Diabetes <i>mellitus</i>	20 (35,1)
Cardiopatias	12 (21,1)
Obesidade	12 (21,1)
Pneumopatia	10 (17,5)
Doença renal crônica	9 (15,8)
Neuropatia	8 (14)
Neoplasia	5 (8,8)
Paciente transplantado	3 (5,3)
HIV/AIDS	3 (5,3)
Frequência de comorbidades	N (%)
Nenhuma	5 (8,8)
Uma	14 (23,9)
Duas	15 (25,9)
Três ou mais	24 (41,4)

foram as variáveis associados ao óbito.

DISCUSSÃO

No presente estudo, as alterações hematológicas foram prevalentes nos pacientes com COVID-19, e mais de 60% dos pacientes apresentou pelo menos uma alteração no hemograma. Algumas alterações hematológicas como aumento da ferritina e da troponina foram relacionadas ao risco de óbito, de forma estatisticamente significativa.

Nesta amostra, houve predomínio de pacientes hospitalizados do sexo masculino, em proporção comparável com a de outros estudos,¹ e condizente com o conhecimento de que a COVID-19 tende a manifestar-

Tabela 3: Alterações laboratoriais encontradas em pacientes admitidos por covid-19 no HU-UFJF, de março a setembro de 2020.

Alteração laboratorial	Admissão (%)	Evolução (%)
Anemia (Hb < 10 g/dL)	10/57 (17,5)	32/57 (56,1)
Leucocitose (>11.000/mm ³)	18/57 (31,6)	35/57 (61,4)
Leucopenia (<4.000/mm ³)	7/57 (12,3)	18/57 (31,6)
Neutropenia (<1000/mm ³)	1/57 (1,8)	4/57 (7)
Linfopenia (<1000/mm ³)	32/57 (56,1)	47/57 (82,1)
Plaquetopenia (<100.000/mm ³)	4/57 (7)	13/57 (22,8)
Proteína C reativa (>5)	53/57 (93)	-
AST (>2 vezes o limite superior)	-	9/55 (16,4)
ALT (>2 vezes o limite superior)	-	8/55 (14,5)
LDH (>1,5 vez o limite superior)	-	27/57 (47,4)
Troponina (>0,4 ng/mL)	-	6/56 (10,7)
Ferritina (>1000 ng/ml)	-	24/56 (42,9)
D-dímero (>500 ng/mL)	34/46 (73,9)	43/47 (91,5)

Legenda: ALT: alanino aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica.

se com maior gravidade em homens.¹⁰ Menos da metade da amostra foi composta de pacientes com mais de 60 anos, o que chama à atenção, visto que a idade também é um fator de risco para maior gravidade.¹⁰ Uma possível explicação pela alta prevalência de pacientes não idosos em nesta amostra é presença muito frequente de comorbidades, principalmente hipertensão arterial e diabetes, que também estão associadas a desfechos desfavoráveis na evolução doença.^{1,10}

Em um estudo da prevalência das alterações hematológicas nessa população de pacientes que avaliou retrospectivamente mais de 500 pacientes, a anemia, leucopenia e a plaquetopenia foram, respectivamente, 2,5, 2,6 e 1,7 vezes mais frequentes nos pacientes com COVID-19 que nos controles.¹¹ Nesta amostra, a maior parte dos pacientes apresentou anemia e leucopenia durante a hospitalização; a plaquetopenia, entretanto, foi menos comum.

De forma semelhante à pesquisa, um estudo chinês mostrou que pacientes com quadros mais graves

apresentavam redução da hemoglobina e aumento da ferritina e da LDH, todos de forma estatisticamente significativa.² No entanto, esse estudo também teve, como achados preditores de gravidade, a linfopenia, leucocitose, e aumento do D-dímero,² que não alcançaram significância estatística nesta amostra. Um menor valor de hemoglobina também foi preditor de risco no estudo de Setio et al¹², que, no entanto, constatou que linfopenia e plaquetopenia também indicavam pior prognóstico,¹² o que não foi replicado na presente amostra.

Uma revisão sistemática sobre o valor preditivo das alterações hematológicas em pacientes com COVID-19 concluiu que, em casos leves, essas alterações são sutis, e que a linfopenia é prevalente em até 80% dos pacientes.¹³ Nesta amostra, a linfopenia grave foi prevalente em quase metade dos pacientes, não tendo valor preditivo em relação ao desfecho estudado, possivelmente pelo fato de sua alta prevalência mesmo em casos leves. No entanto, em pacientes graves, surgem novas manifestações como aumento do D-dímero, aumento do tempo de protrombina e redução do fibrinogênio, que são preditoras de progressão da doença e de desfechos adversos. Na presente amostra, apenas o aumento do D-dímero foi avaliado em um número suficiente de pacientes para ser incluído no estudo.¹³ No entanto, o aumento do D-dímero esteve presente em mais de 90% de nossos pacientes em algum momento durante a internação, sugerindo que essa coorte de pacientes apresentava quadros graves de forma geral.

Um achado relevante de uma revisão sistemática disponível na literatura é o de que a significância de diversos parâmetros laboratoriais se modificou ao longo da evolução da pandemia.¹⁴ Por exemplo, em estudos realizados no primeiro trimestre de 2020, alterações nas contagens de células do hemograma e na ferritina e LDH tiveram valor prognóstico de forma estatisticamente significativa com maior frequência do que em estudos realizados com pacientes avaliados nos três meses seguintes.¹⁴ Esse fenômeno pode ter diversas explicações, incluindo populações de pacientes com características diferentes, mudanças na forma de tratamento dos casos, além das mudanças na história natural da doença que foram ocorrendo ao longo do período de pandemia. Destaca-se, assim, a importância de se conhecer o perfil clínico e laboratorial dos pacientes a cada época nos hospitais de referência para tratamento da COVID-19.

Esse estudo apresenta algumas limitações que precisam ser consideradas. Primeiro, é um estudo unicêntrico realizado em um hospital universitário com atendimentos exclusivos ao Sistema Único de Saúde, e seus resultados não podem ser generalizáveis para outros contextos de hospitalização por COVID-19. Segundo, os dados foram obtidos em 2020, num período anterior à disponibilização de vacinas, e quando a variante

predominante do SARS-Cov-2 resultava em infecções com características clínicas diferentes da variante predominante na atualidade. Terceiro, o desenho retrospectivo e baseado em dados de prontuário pode estar relacionado a falhas no registro e obtenção das informações.

CONCLUSÃO

Os resultados dessa pesquisa trazem um panorama das alterações hematológicas mais relevantes no atendimento de pacientes com COVID-19 e necessidade de hospitalização, abordando exames laboratoriais que, em sua maioria, estão disponíveis nos serviços. Essas informações são importantes para os profissionais de saúde que realizam o atendimento desses pacientes, e precisam definir condutas e conhecer o prognóstico esperado de cada caso. Mais pesquisas com um maior tamanho amostral, e com desenho prospectivo, podem trazer novos achados para informar melhor essas decisões.

REFERÊNCIAS

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
2. Yuan X, Huang W, Ye B, Chen C, Huang R, Wu F et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *International Journal of Hematology*. 2020; 112(4):553-9.
3. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020; 42:11-8.
4. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*. 2020; 56:1-9.
5. Gallo-Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2021; 31(1):1-10.
6. Cheung CKM, Law MF, Lui GY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a haematologist's perspective. *Acta Haematologica*. 2021; 144(1):9-22.
7. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*. 2020; 105(5):540-6.
8. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay

between inflammation and coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(6):e46-e47.

9. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. *American Journal of Hematology*, 2020; 5(6):E131-E134.

10. Zhang H, Cao X, Kong M, Mao X, Huang L, He P et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020; 42(6):780-7.

11. Elkhalifa AME, Elderderiy AY, Al Bataj IA, Tamomh AG, Alyami MM, Almakrami HA et al. Hematological findings among COVID-19 patients attending King Khalid Hospital at Najran, Kingdom of Saudi Arabia. *BioMed Research International*. 2022; 2022:4620037.

12. Setio F, Muhadi D, Nurulita A, Arif M, Djaharuddin I, Seweng A. Hematology profile analysis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Advances in Laboratory Medicine*. 2022; 3(4):383-9.

13. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022; 36:e24064.

14. Zhu A, Zakusilo G, Lee MS, Kim J, Kim H, Ying X, Chen YH, Jedlicka C, Mages K, Choi JJ. Laboratory parameters and outcomes in hospitalized adults with COVID-19: a scoping review. *Infection*. 2022; 50(1):1-9.