



Lucas Alves Xavier de Azevedo

ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA COMPLETO EM PACIENTES COM COVID-19

Juiz de Fora
2023

Lucas Alves Xavier de Azevedo

**ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA COMPLETO EM PACIENTES COM
COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora do
centro Universitário Presidente Antônio
Carlos, como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Giuliano Reder de Carvalho.

Juiz de Fora
2023

Lucas Alves Xavier de Azevedo

**ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA COMPLETO EM PACIENTES COM
COVID-19**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Giuliano Reder de Carvalho

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

Prof. Aline Corrêa Ribeiro

ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA COMPLETO EM PACIENTES COM COVID-19: uma revisão integrativa

FULL COMPLETE BLOOD COUNT CHANGES IN PATIENTS WITH COVID-19: a integrative review

LUCAS ALVES XAVIER DE AZEVEDO¹, GIULIANO REDER DE CARVALHO²

Resumo

Introdução: O novo coronavírus causador de uma síndrome respiratória aguda severa que originou uma nova doença chamada COVID-19. No Brasil, os dados epidemiológicos de novos casos e óbitos por COVID-19, segundo o Ministério da Saúde, mostram mais de 37 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples, pertencente à família *Corona viridae* e infecta aves e mamíferos. No homem, a infecção pelo SARS-CoV-2 frequentemente evolui com sintomas leves semelhantes ao de um resfriado comum e é transmitido principalmente por gotículas respiratórias. A identificação precoce de fatores de risco associados a desfechos adversos pode auxiliar na identificação de pacientes com COVID-19 que necessitam de assistência mais rápida e efetiva. **Objetivo:** Abordou as alterações observadas no Hemograma Completo de pacientes com COVID-19 que se associam à gravidade do processo infeccioso e, assim, podendo ser úteis como fatores de risco e de prognóstico durante a evolução da doença. **Métodos:** Esta revisão foi realizada utilizando uma busca abrangente e integrativa da literatura sobre as alterações do HC em pacientes com COVID-19. **Discussão:** A COVID-19 é causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, cuja transmissão ocorre de forma direta humano-humano através de gotículas respiratórias ou, mais raramente, de forma indireta através do contato com superfícies contaminadas pelos vírus. A apresentação clínica é semelhante ao resfriado comum e boa parte dos indivíduos infectados são assintomáticos. Outra alteração frequente relatada foi a significativa associação entre eosinopenia e COVID-19 severa. **Resultados:** A COVID-19 afeta primariamente o trato respiratório inferior, porém os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genitourinário e até o sistema imune e medula óssea são alvos da infecção pelo SARS-CoV-2. Estes locais podem ser afetados diretamente pela ação do vírus ou indiretamente pelo estado de hiperinflamação, causado pelos elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias. **Considerações Finais:** O HC é um exame laboratorial de rotina simples de baixo custo e, em pacientes com COVID-19, a leucocitose, neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia e aumento da razão neutrófilo/linfócito (NLR) podem constituir fatores preditores de severidade da doença, necessidade de hospitalização e internação em UTI, além de fator preditor de mortalidade. Portanto, o HC pode contribuir na identificação precoce de pacientes com COVID-19 que necessitam de maior atenção no cuidado.

Descritores: Hemácias. Hemograma. Plaqueta. Covid-19. SARS-COV-2.

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina do Centro universitário Presidente Antônio Carlos - UNIPACJF

² Farmacêutico, Professor do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC JF.

Abstract

Introduction: The new coronavirus that causes a severe acute respiratory syndrome that gave rise to a new disease called COVID-19. In Brazil, epidemiological data on new cases and deaths from COVID-19, according to the Ministry of Health, show more than 37 million cases and more than 700,000 deaths. SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus belonging to the Coronaviridae family and infects birds and mammals. In humans, SARS-CoV-2 infection often evolves with mild symptoms similar to the common cold and is mainly transmitted through respiratory droplets. 19 who need faster and more effective assistance. **Objective:** Addressed the changes observed in the CH of patients with COVID-19 that are associated with the severity of the infectious process and, therefore, may be useful as risk and prognostic factors during the course of the disease. **Methods:** This review was performed using a comprehensive and integrative literature search on CH changes in patients with COVID-19. **Discussion:** COVID-19 is caused by the new coronavirus called SARS-CoV-2, whose transmission occurs directly human-human through respiratory droplets or, more rarely, indirectly through contact with surfaces contaminated by viruses. The clinical presentation is similar to the common cold and most infected individuals are asymptomatic. Another frequently reported alteration was the significant association between eosinopenia and severe COVID-19. **Results:** COVID-19 primarily affects the lower respiratory tract, but the cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary systems and even the immune system and bone marrow are targets of SARS-CoV-2 infection. These sites can be directly affected by the action of the virus or indirectly by the state of hyperinflammation, caused by high levels of pro-inflammatory cytokines. **Final Considerations:** CH is a simple low-cost routine laboratory test and, in patients with COVID-19, leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, thrombocytopenia and increased neutrophil lymphocyte ratio (NLR) may be predictors of disease severity, need for hospitalization and hospitalization in the ICU, in addition to being a predictor of mortality. Therefore, HC can contribute to the early identification of patients with COVID-19 who need more care.

Keywords: Blood cells. Blood count. Platelet. Covid-19. SARS-COV-2.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus causador de uma síndrome respiratória aguda severa foi denominado como SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) e originou uma nova doença chamada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Os primeiros casos de infecção pelo novo coronavírus foram reportados em dezembro de 2019 na província de Wuhan, na China. Por ser um vírus altamente contagioso, o SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente pelo mundo todo, atingindo mais de 200 países e foi declarada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), uma pandemia em março de 2020. O SARS-CoV-2 já infectou mais de 550 milhões de pessoas e levou ao óbito mais de seis milhões, até fevereiro de 2023.¹⁻³

No Brasil, os dados epidemiológicos de novos casos e óbitos por COVID-19, segundo o Ministério da Saúde, mostram mais de 37 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos.⁴

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA de fita simples, pertencente à família *Coronaviridae* e infecta aves e mamíferos. No homem, a infecção pelo SARS-CoV-2 frequentemente evolui com sintomas leves semelhantes ao de um resfriado comum e é transmitido principalmente por gotículas respiratórias. Em alguns casos, uma resposta inflamatória descontrolada contribui para a severidade da COVID-19 associada a complicações graves, com falência de vários órgãos e sepse.^{1,3}

Os pacientes com complicações geralmente necessitam de internação hospitalar, internação em unidades de terapia intensiva (UTI), suporte ventilatório e têm um risco aumentado de óbitos, impactando consideravelmente os sistemas de saúde, tanto do ponto de vista econômico quanto dos recursos humanos. Dados populacionais têm indicado que pessoas mais velhas com comorbidades, tais como doenças crônicas que afetam coração, pulmões, rins e fígado além da obesidade, diabetes e câncer, correm mais riscos de evolução desfavorável.⁵

Além disso, alterações de exames laboratoriais de rotina, tais como o Hemograma Completo (HC), também podem ser úteis na estratificação de risco de pacientes com COVID-19. Achados no HC como linfopenia, aumento da relação neutrófilo/linfócito (NLR – *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*), trombocitopenia, entre outros, são ligados à severidade da doença, à admissão em unidades de terapia intensiva e mortalidade. Portanto, a identificação precoce de fatores de risco associados a desfechos adversos pode auxiliar na identificação de pacientes com COVID-19 que necessitam de assistência mais rápida e efetiva.^{5,6}

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi abordar as alterações observadas no HC de pacientes com COVID-19 que se associam à gravidade do processo infeccioso e, assim, ser úteis como fatores de risco e de prognóstico durante a evolução da doença.

MÉTODOS

Esta revisão foi realizada utilizando uma busca abrangente e integrativa da literatura sobre as alterações do HC em pacientes com COVID-19. A pesquisa buscou artigos científicos publicados sobre o tema, na língua inglesa, segundo a questão de

investigação: “*Blood cell count* AND COVID-19”. Assim, seguindo o protocolo de investigação proposto para a busca das evidências científicas na base de dados selecionada, e realizada de forma independente pelos autores, foram incluídos somente artigos originais publicados entre o ano de 2022 e 2023, e foram excluídos as meta-análises e revisões sistemáticas. No Quadro 1, temos os descritores adotados para o norteamento da pesquisa: “Hemograma Completo, SARS CoV-2, COVID-19”.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão
Delineamento: artigos originais, estudos clínicos, ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos comparativos, estudos observacionais
Busca na base de dados Pubmed utilizando a questão de investigação “ <i>Blood cell count</i> [MeSh] AND COVID-19”
Estudos que abordavam menção a HC, células sanguíneas ou modelos de avaliação
Publicados em 2022 e 2023
Idioma: língua inglesa
Critérios de exclusão
Forma de publicação: somente resumos
Estudos de revisão, revisão sistemática, meta-análises, estudos de imunofenotipagem e com citocinas, com grupos de pacientes com morbidades específicas, estudos em crianças, estudos de tratamento, estudos de efeitos das vacinas

A base de dados selecionada para a busca dos artigos científicos foi o Pubmed. Os estudos foram pesquisados e selecionados obedecendo um processo de seleção

em três etapas. Na primeira etapa, avaliou-se o artigo somente pelo título. Na segunda, avaliou-se o artigo por título e resumo e na terceira etapa ocorreu a análise do texto completo.

RESULTADOS

A pesquisa inicial de evidências científicas na base de dados, utilizando a questão de investigação “*Blood cell count* [MeSh] AND COVID-19”, foi realizada pelos autores em março de 2023 e identificou 175 potenciais estudos relevantes. A figura 1 apresenta o fluxograma utilizado para a seleção dos artigos estudados.

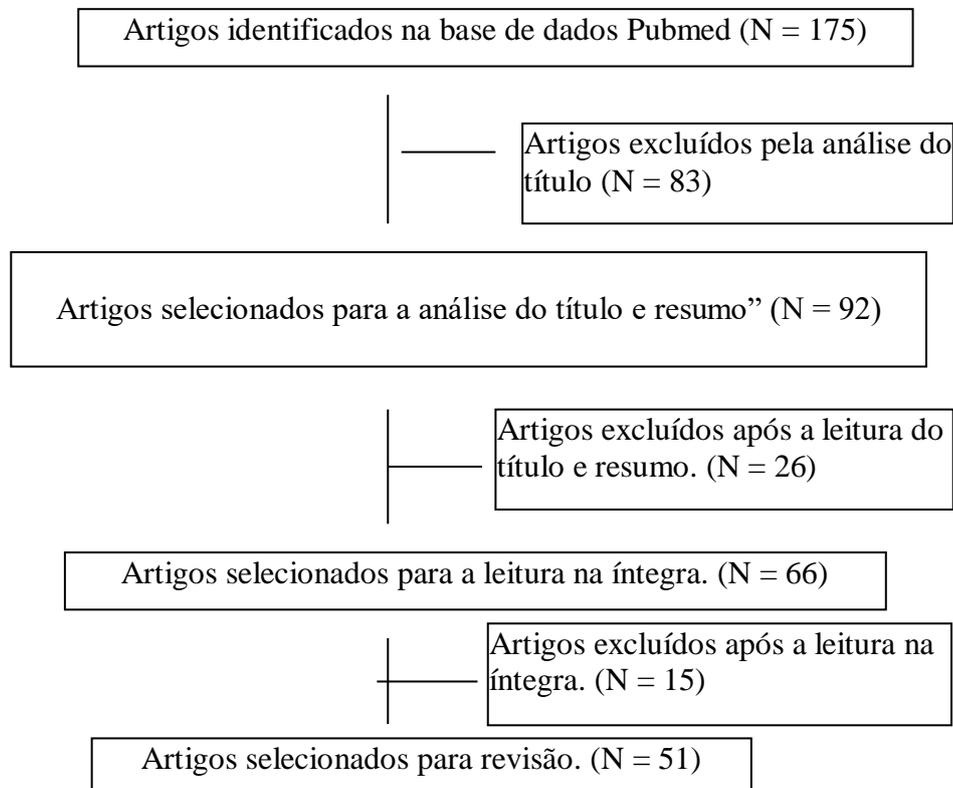


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão sistemática.

A seleção dos trabalhos foi feita, numa primeira etapa, pela avaliação dos títulos dos artigos. Foram incluídos 92 artigos seguindo os critérios de inclusão, como menção a HC, células sanguíneas ou modelos de avaliação, etc., e os demais foram excluídos pelos critérios de exclusão pré-estabelecidos. Na segunda etapa do processo de seleção foram analisados os artigos por título e resumo, seguindo os mesmos critérios

de inclusão e exclusão, foram destacados 66 trabalhos. Os 66 artigos passaram pela leitura na íntegra, realizada por todos os autores, e foram selecionados para a revisão 51 artigos.

DISCUSSÃO

A COVID-19 é causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, cuja transmissão ocorre de forma direta humano-humano através de gotículas respiratórias ou, mais raramente, de forma indireta através do contato com superfícies contaminadas pelos vírus. A apresentação clínica é semelhante ao resfriado comum e boa parte dos indivíduos infectados são assintomáticos. Dos pacientes sintomáticos, cerca de 80% deles apresentam sintomas leves, 15% apresentam-se como casos severos e 5% evoluem para doença crítica, necessitando de internação em (UTI). Têm-se observado que pessoas idosas e do sexo masculino predominam em UTI e apresentam maior severidade da doença, com maior risco de mortalidade. Cabe também destacar que os pacientes com comorbidades (obesidade, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, etc.) estão também entre os grupos mais susceptíveis, com duração da hospitalização mais prolongada. Foulkes e colaboradores destacaram o papel da obesidade como um dos mais fortes fatores de risco envolvidos na evolução da COVID-19 para sua forma crítica devido à inflamação sistêmica associada à obesidade. Além da idade, sexo e comorbidades, características laboratoriais e imunológicas também podem afetar a predição da evolução de casos de COVID-19.^{4,5,7-9}

A COVID-19 afeta primariamente o trato respiratório inferior, porém os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genitourinário e até o sistema imune e medula óssea são alvos da infecção pelo SARS-CoV-2. Estes locais podem ser afetados diretamente pela ação do vírus ou indiretamente pelo estado de hiperinflamação, causado pelos elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias. Os dados obtidos do estudo de Islam e colaboradores mostram significativo aumento dos níveis de IL-4 e IL-6, enquanto que os níveis de interferon- γ reduziram nos casos de COVID-19 severa, o que pode contribuir para o ambiente hiperinflamatório, desregulação da resposta imune e persistência da infecção viral.¹⁰

Dentre os exames laboratoriais de rotina que têm demonstrado utilidade na avaliação de pacientes com COVID-19 admitidos em hospitais, destaca-se o HC. O HC

é um exame de execução simples, rápido e de baixo custo e as alterações hematológicas podem se associar à severidade da doença, à necessidade de admissão em UTI e mortalidade por COVID-19.¹¹

No HC, as alterações da série branca associadas à COVID-19 são mais observadas, onde as mais frequentemente reportadas foram leucocitos, neutrofilia, linfopenia, com aumento da relação neutrófilos e linfócitos (NLR – *neutrophillymphocyteratio*) e eosinopenia. A maioria dos pacientes admitidos em hospital com formas severas da infecção mostram alterações em neutrófilos e linfócitos, mostrando quadros de neutrofilia e linfopenia. Outro destaque importante diz respeito às alterações associadas às plaquetas, como a plaquetopenia, alterações na razão entre plaquetas e linfócitos (PLR – *platelet lymphocyte ratio*), além de alterações nos índices plaquetários como o volume plaquetário médio (VPM), plaquetócrito e variação de tamanho entre as plaquetas (PDW). Em relação à série vermelha, a alteração mais mencionada foi a anemia.^{5,10-17}

Está bem estabelecido que a leucocitose com neutrofilia, com consequente aumento da NLR, se associa à severidade, maior necessidade de admissão em UTI e mortalidade da COVID-19. O NLR permite avaliar o estado inflamatório dos pacientes com COVID-19 e seu aumento tem relação com a severidade da doença, pior prognóstico e aumento do tempo de internação hospitalar. Dados de La Torre e colaboradores indicam que valores de NLR superiores a 4 dobram o risco de mortalidade. O estudo de Keskin e colaboradores concluiu igualmente, trabalhando com pacientes diabéticos com COVID-19. No entanto, alguns estudos mostraram casos de infecções por SARS-CoV-2 associados à leucopenia. A resposta inflamatória de fase aguda é decorrente da ação dos neutrófilos e caracterizada por febre, leucocitose e aumento de diversas proteínas inflamatórias no sangue, como a proteína C reativa (PCR). Há também aumento na produção de espécies reativas do oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*) e liberação de NETs (*neutrophil extracellular traps*). A tempestade de citocinas é a manifestação proeminente na infecção severa por SARS-CoV-2 e pode explicar a mortalidade destes pacientes, destacando os idosos. Os neutrófilos, além de causar danos teciduais em decorrência da inflamação, podem também suprimir a resposta imune adaptativa pela ação das chamadas células supressoras derivadas de granulócitos mielóides (MDSC – *granulocytic myeloid-derived suppressor cells*). As MDSC podem inibir a proliferação de linfócitos via depleção de arginina pela arginase-1 ou através do receptor de PDL-1.^{4-6,8,11,18-24}

Um marcador relevante do processo inflamatório é o surgimento, no sangue periférico, de formas imaturas dos neutrófilos denominados como granulócitos imaturos ou IG (*immaturegranulocytes*). Os IG correspondem às etapas de pró-mielócitos, mielócitos e metamielócitos neutrófilos, que são precursoras de bastonetes e segmentados neutrófilos. Os IG aumentam no sangue periférico durante infecções sistêmicas, sendo considerados um parâmetro de alta sensibilidade para a severidade da inflamação. Os níveis de IG podem ser utilizados como preditores de progressão da COVID-19 para a forma crítica e mortalidade em pacientes internados em UTI, sendo inclusive considerado melhor marcador que a neutrofilia.^{6,10,25}

A linfopenia também se associa à severidade da doença, com prolongamento do tempo de internação e à mortalidade por COVID-19. Foram reportados na infecção por SARS-CoV-2 a presença de linfócitos reativos. É interessante destacar que o estudo de Panda e colaboradores observou as mesmas utilidades da linfopenia em grupo de participantes relativamente mais jovens, com média de idade de 37 (24 a 50) anos. A análise de imunofenotipagem dos linfócitos do sangue periférico demonstrou uma significativa diminuição de linfócitos T CD3⁺ e CD4⁺ que persistiu por pelo menos sete dias após a infecção e redução por tempo mais prolongado ainda de linfócitos T CD8⁺. Um outro trabalho de destaque, que envolveu a análise de imunofenotipagem dos linfócitos, foi conduzido por El-Badawy e colaboradores e mostrou que pacientes com COVID-19 severa apresentam diminuição no total de células T CD4⁺, mas com níveis de CD4⁺CD25^{high} significativamente maiores. O CD25 corresponde a cadeia alfa do receptor de IL-2, considerado o mais proeminente marcador de ativação celular. O aumento da expressão de CD25 pode indicar a habilidade do SARS-CoV-2 de provocar uma imensa ativação da resposta imune em alguns pacientes infectados, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a progressão da doença. No entanto, o número elevado de células CD4⁺ e CD8⁺ ativadas na COVID-19 persistente pode desenvolver suas funções supressoras e citotóxicas, explicando a linfopenia, comumente vista na COVID-19. Um dado interessante foi reportado no estudo de Fukui e colaboradores, no qual eles mostraram que a contagem de leucócitos associada à infecção por vírus *Influenzae* é superior à observada em casos de COVID-19 e que não houve diferença significativa na contagem de linfócitos entre estas duas doenças. O estudo desenvolvido por Mardani e colaboradores trabalhou com participantes com média de idade de 42,7 (+-12,4) anos, a qual é bem inferior à maioria dos trabalhos. E concluiu que não houve diferença significativa no valor da

leucometria global e contagem de linfócitos entre pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e não infectados.^{7,8,26-29}

Outra alteração frequente relatada foi a significativa associação entre eosinopenia e COVID-19 severa. Foi sugerido que os eosinófilos podem desempenhar uma função benéfica na infecção por SARS-CoV-2, provavelmente contribuindo para o controle da inflamação exacerbada induzida pelos neutrófilos. A ação anti-inflamatória dos eosinófilos foi observada em modelos murinos, nos quais os eosinófilos produzem mediadores anti-inflamatórios e pró-resolvinas e estimulam a ingestão de neutrófilos apoptóticos por macrófagos.³⁰⁻³²

Em se tratando da parte do HC que investiga as plaquetas, a plaquetopenia foi mais frequentemente observada, sendo marcador de progressão da COVID-19 para a forma crítica e também potencial marcador de mortalidade por esta doença. As plaquetas são as menores células anucleadas do sangue com papel central na coagulação e hemostasia. Mas as plaquetas são também componentes da imunidade inata, envolvidas na inflamação. A trombocitopenia parece estar associada à coagulopatia e ao processo inflamatório, que culminam na coagulação intravascular disseminada e falência respiratória. Há vários mecanismos de trombocitopenias induzidas por infecções virais, como infecção direta das células da medula óssea com inibição da síntese de plaquetas; a tempestade de citocinas que se segue após a infecção viral pode destruir células progenitoras na medula; destruição das plaquetas pelo sistema imune e, principalmente no caso da COVID-19, a lesão endotelial causa ativação e agregação plaquetárias nos pulmões causando o consumo plaquetário e formação de microtrombos.^{8,17,20,22,33-36}

Um outro parâmetro do plaquetograma é o (VPM), que é um índice associado com a atividade plaquetária e, em pacientes com COVID-19 severa, o VPM se associa negativamente com a contagem de plaquetas. O aumento do VPM indica plaquetas hemostaticamente mais ativas, produzindo mais fatores pró-trombóticos, como troboxana. Ao contrário, o estudo de Khalid e colaboradores mostrou diminuição do VPM e PDW.^{8,37,38}

As alterações do HC associadas à série vermelha foram menos descritas. No entanto, a presença de anemia é relatada com certa frequência e o trabalho de Kilercik e colaboradores mencionam um estudo onde 24,7% dos pacientes com COVID-19, na forma crítica, apresentam anemia e um outro estudo destacado por eles descreveu uma prevalência de 49% de anemia em pacientes hospitalizados com COVID-19. A

causa da anemia se associa à limitação da disponibilidade de ferro, o que caracteriza anemias por deficiência de ferro ou por distúrbio no metabolismo do ferro devido ao processo inflamatório, característico dos quadros de anemias de doenças crônicas. Há evidências que apontam que o paciente infectado por SARS-CoV-2 com anemia, no momento da admissão, apresentam pior prognóstico e alguns autores mencionam a anemia como fator de risco para mortalidade. O estudo de Huyut e colaboradores concluiu também que o RDW foi o fator de risco independente para mortalidade por COVID-19.^{35,39-41}

Diversos estudos buscaram desenvolver calculadoras preditoras de mortalidade. Verma e colaboradores; Milenkovic e colaboradores mostraram alto valor na razão linfócito/monócito (LMR – *lymphocyte-monocyte ratio*) na progressão da COVID-19 e na evolução para o óbito. O aumento do nível da razão plaquetas/linfócitos (PLR) indica uma diminuição da tempestade de citocinas, podendo ser útil no seguimento dos pacientes e pode ser considerado um fator preditor de mortalidade. O estudo de Isler e Kaya propôs o uso do cálculo da razão VPM/plaquetas (MPR – *mean platelet volume/platelet ratio*) e mostrou que o aumento do MPR é um indicador de mortalidade por COVID-19. Alguns estudos demonstraram o aumento da razão plaquetas/linfócitos (PLR – *plateletlymphocyte ratio*) com COVID-19 severa. Já Foy e colaboradores utilizaram um modelo de avaliação da recuperação de quadros inflamatórios, inclusive da COVID-19, com base nos valores de leucometria global e plaquetas. O estudo de Cusinato e colaboradores trabalhou com um novo parâmetro hematológico disponível em alguns analisadores hematológicos denominado MDW (*monocyte distribution width*). Este novo parâmetro pode ser aumentado em casos de COVID-19, assim como em casos de sepse. Já o estudo de Sarkar e colaboradores buscou desenvolver um sistema de *score*, baseado em resultados de exames laboratoriais, com o objetivo de prever o risco de desenvolvimento da COVID-19 para casos severos. Eles destacaram cinco potenciais biomarcadores: leucometria global, contagens de neutrófilos e linfócitos, NLR e ferritina. Ulgen e colaboradores compuseram um *ranking* de fatores de risco para COVID-19. A leucometria global, contagens de neutrófilos e linfócitos estavam entre os seis primeiros lugares. Eles ainda confirmaram a associação da leucocitose com severidade e necessidade de internação na UTI. Madian e colaboradores desenvolveram um modelo simplificado de predição do risco de mortalidade da COVID-19, utilizando valores da atividade enzimática da AST (aspartato aminotransferase) e contagem de plaquetas. O novo índice foi denominado

de APRI-plus (*aspartate transferase-to-platelet ratio index-plus*). Eles concluem que este novo índice é um modelo acurado e simplificado de predição da mortalidade por COVID-19. O trabalho de Abeysuriya e colaboradores mostra que a alta razão entre contagem de linfócitos e PCR (proteína C reativa) indica fator prognóstico adverso na infecção por SARS-CoV-2. Outro estudo relevante foi conduzido por Ngiam e colaboradores, que desenvolveram um índice determinado pela razão da creatinina sérica e contagem de linfócitos (CLR – *sérum creatinine to absolute lymphocyte countratio*) e concluíram que este índice pode ser útil na estratificação de risco da COVID-19 para casos severos, que necessitam de cuidados intensivos. Já Chang e Li usaram um índice derivado da multiplicação dos valores das contagens absolutas de linfócitos e neutrófilos, o qual foi denominado como LYM*NEU e concluíram que a redução deste índice pode ser usada como indicador diagnóstico de casos de COVID-19, variante Omicron.^{8,37,42-53}

CONCLUSÃO

O HC é um exame laboratorial de rotina simples de baixo custo e, em pacientes com COVID-19, a leucocitose, neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia e aumento da NLR podem constituir fatores preditores de severidade da doença, necessidade de hospitalização e internação em UTI, além de fator preditor de mortalidade. Portanto, o HC pode contribuir na identificação precoce de pacientes com COVID-19 que necessitam de maior atenção no cuidado.

REFERÊNCIAS

- 1 Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes AI-associated with COVID-19 infection. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2022;36(1):606-12
- 2 Wolny M, Dittrich M, Knabbe C, Birschmann I. Immature platelets in COVID-19. *Platelets*. 2023;34(1).
- 3 Choe K, Do Hyun P, Ikram M, Lee H, Park TJ, Ullah R, et al. Systematic Review of the Common Pathophysiological Mechanisms in COVID-19 and Neurodegeneration: The Role of Bioactive Compounds and Natural Antioxidants. 2022;11;11(8):1298–8.
- 4 Ministério da Saúde (BR). COVID-19 Painel Coronavirus. Acessado em 16 de março de 2023.
- 5 Vardavas CI, Mathioudakis AG, Katerina N, Kimon S, Georgios G, Revati P, et al. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe. 2022;31(166):220098–8.
- 6 Abd El-Lateef AE, Ismail MM, Thabet G, Cabrido NA. Complete blood cells count abnormalities in COVID-19 patients and their prognostic significance. *Saudi Medical Journal*. 2022;43(6):572–8.
- 7 El-Badawy O, Elsherbiny NM, Abdeltawab D, Magdy DM, Bakkar LM, Hassan SA, et al. COVID-19 Infection in Patients with Comorbidities: Clinical and Immunological Insight. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2022;28:10-5.
- 8 Çiğdem M, Recep D, Aktar F, Dayan S, Mustafa KÇ, AKI Kadiroğlu, et al. Evaluation of inflammatory and hematological parameters in patients diagnosed with COVID-19. 2022;16(10):1564–9.
- 9 Foulkes AS, Selvaggi C, Shinnick D, Lumish H, Kim E, Cao T, et al. Understanding the Link Between Obesity and Severe COVID-19 Outcomes: Causal Mediation by Systemic Inflammatory Response. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [Internet]*. [cited 2022 5];107(2):698–707.
- 10 Islam MM, Islam S, Ahmed R, Majumder M, Sarkar B, Himu MdER, et al. Reduced IFN- γ levels along with changes in hematologic and immunologic

parameters are key to COVID-19 severity in Bangladeshi patients. *Experimental Hematology*. 2022.

- 11 Myari A, Papapetrou E, Tsaousi C. Diagnostic value of white blood cell parameters for COVID-19: Is there a role for HFLC and IG? *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022 8;44(1):104–11.
- 12 Wang Y, Li X, Xu J, Zhou Q. A complete blood count-based multivariate model for predicting the recovery of patients with moderate COVID-19: a retrospective study. *Scientific Reports*. 2022;29;12(1).
- 13 Matthias K, Hermes G, Meinberger D, Roth A, Stemler J, Cornely OA, et al. The ratio of serum LL-37 levels to blood leucocyte count correlates with COVID-19 severity. 2022; 8;12(1).
- 14 Khalid M, Ahmed AH, Abdallah EI, Abakar MAA, Elbasheir MM, Ali Mahmoud Muddathir, et al. Influence of COVID-19 on lymphocyte and platelet parameters among patients admitted to intensive care unit and emergency. 2022; 1;26(7):2579–85.
- 15 Tahir Huyut M, Huyut Z, İlkbahar F, Mertoğlu C. What is the impact and efficacy of routine immunological, biochemical and hematological biomarkers as predictors of COVID-19 mortality? *International Immunopharmacology*. 2022;105:108542.
- 16 M Keskin, Polat SB, Ates I, Seval I, H Rahmet Güner, Oya Topaloglu, et al. Are neutrophil-to-lymphocyte ratios and large unstained cells different in hospitalized COVID-19 PCR-positive patients with and without diabetes mellitus? 2022;1;26(16):5963–70.
- 17 Dadkhah M, Matin S, Safarzadeh E, Rezaei N, Negaresh M, Salehzadeh H, et al. Hematological Parameters as Diagnostic Factors: Correlation with Severity of COVID-19. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2022 [cited 2023];93(2):e2022061.
- 18 Bonakdaran S, Layegh P, Hasani S, Afkhamizadeh M, Khorasani ZM, Mohebbi M, et al. The Prognostic Role of Metabolic and Endocrine Parameters for the Clinical Severity of COVID-19. Sainaghi PP, ed. *Disease Markers*. 2022;1–8.
- 19 Chang H, Li J. “Lymphocyte * Neutrophil” count decreased in SARS-CoV -2 Omicron patients in Shanghai with no significant change in CRP and SAA. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(10).

- 20** Jegatheeswaran L, Choi B, Cohn M, Minocha A, Mutengesa E, Zala A, et al. Lessons learned from the COVID-19 pandemic: Improving initial investigations with the implementation of a COVID-19 blood request panel. Okocha M, editor. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*. 2022;S1–4.
- 21** Veenith T, Martin H, Le Breuille M, Whitehouse T, Gao-Smith F, Duggal N, et al. High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. *Scientific Reports [Internet]*. 2022 Jun 21 [cited 2023];12(1):10484.
- 22** La Torre G, Marte M, Massetti A P, Carli SM, Romano F, Mastroianni CM, Minorenti M, Alessandri F, Ajassa C, Fusconi M, De Vincentiis M, de Meo D, Villani C, Cardi M, Pugliese F. COVID-Collaborativegroup. The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: a case-control study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2022; 1056–1064.
- 23** Trine K, Anne MDR, Barratt-Due A, Anders BK, Olsen IC, Katerina NH, et al. Neutrophil count predicts clinical outcome in hospitalized COVID-19 patients: Results from the NOR- Solidarity trial. 2022;291(2):241–3.
- 24** Georgakopoulou VE, Makrodimitri S, Triantafyllou M, Samara S, Voutsinas P, Anastasopoulou A, et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS-CoV-2 infection. 2022;12;26(1).
- 25** Uranga A, Urrechaga E, Aguirre U, Intxausti M, Ruiz-Martinez C, Jose M, et al. Utility of Differential White Cell Count and Cell Population Data for Ruling Out COVID-19 Infection in Patients With Community-Acquired Pneumonia. 2022;58(12):802–8.
- 26** Ray S, Banerjee A, Swift A, Fanstone JW, Michail M, Vorselaars B, et al. A robust COVID-19 mortality prediction calculator based on Lymphocyte count, Urea, C-Reactive Protein, Age and Sex (LUCAS) with chest X-rays. 2022;12(1).
- 27** Fukui S, Inui A, Saita M, Kobayashi D, Naito T. Comparison of the clinical parameters of patients with COVID-19 and influenza using blood test data: a retrospective cross-sectional survey. *Journal of International Medical Research*. 2022;(2):030006052210837.
- 28** Panda S, Roy S, Garg R, Gan H, Gorard J, Bhutada M, et al. COVID19 disease in hospitalized young adults in India and China: Evaluation of risk

factors predicting progression across two major ethnic groups. 2022;94(1):272–8.

- 29 Zhao C, Hu X, Xue Q, Chen L. Reduced Counts of Various Subsets of Peripheral Blood T Lymphocytes in Patients with Severe Course of COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;(6):721–4.
- 30 Krishnamurthy V, Sujatha KJ, Kumar Ta, Phaniraj P, Shankar T, Raj M. A study to evaluate the role of eosinophil count as a prognostic marker for assessing the outcome in patients with COVID-19 infection. 2022;(3):278–8.
- 31 Kala M, Ahmad S, Dhebane M, Das K, Raturi M, Tyagi M, et al. A Cross-Sectional Comparative Characterization of Hematological Changes in Patients with COVID-19 Infection, Non-COVID Influenza-like Illnesses and Healthy Controls. *Viruses*. 2022;15(1):134.
- 32 Urrechaga E, Ponga C, Fernández MJ, España PP, Haider RZ, Aguirre U. Diagnostic potential of leukocyte differential and cell population data in prediction of COVID-19 among related viral and bacterial infections at Emergency Department. 2022; (5):104–7.
- 33 Yang Y, Wang G, Chen X, Xiao-Lei Y, Xiao-Kun L, Li R, et al. Thrombocytopenia and increased risk of adverse outcome in COVID-19 patients. *ProQuest [Internet]*. 2022;[cited 2022 Sep 7]
- 34 Hanif M, Sumalani K K, Shaikh Z, Mandhan V & Haider S. (2022). Frequency of thrombocytopenia in severe COVID-19 pneumonia and its effects on clinical outcomes. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2022;(5):105-1.
- 35 Tahir Huyut M, Huyut Z, İlkbahar F, Mertoğlu C. What is the impact and efficacy of routine immunological, biochemical and hematological biomarkers as predictors of COVID-19 mortality? *International Immunopharmacology*. 2022;105:108542.
- 36 Kasielska-Trojan A, Manning JT, Jabłkowski M, Białkowska-Warzecha J, Kwasniewska O, Hirschberg AL, et al. Right–left digit ratios, a novel form of asymmetry: Patterns of instability in children and relationships to platelet counts and hospitalization in adults with COVID-19. 2022;(10).
- 37 Işler Y, Kaya H. Relationship of platelet counts, platelet volumes, and Curb-65 scores in the prognosis of COVID-19 patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022;51:257–61

- 38** İşler Y, Kaya H. The author responds: Mean platelet volume may be an indicator of death in patients with Covid 19 pneumonia. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022.
- 39** Kilercik M, Ucal Y, Serdar M, Serteser M, Ozpinar A, Schweigert FJ. Zinc protoporphyrin levels in COVID-19 are indicative of iron deficiency and potential predictor of disease severity. Johnson C, editor. *PLOS ONE*. 2022;17(2):0262487.
- 40** Verdansk V, Phaniraj P, Carli SM, Jose M Survival analysis and outcome prediction of COVID-19 patients: a retrospective observational study from tertiary referral hospital in Indonesia. *Tropical Biomedicine*. 2022;39(2):239–46.
- 41** Elkhalifa AME, Elderderly 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. Teekaraman Y, editor. *BioMed Research International*. 2022;1–6.
- 42** Verma J, Libertin CR, Gupta YP, Khanna G, Kumar R, Balvinder Singh Arora, et al. Multi-Cellular Immunological Interactions Associated With COVID-19 Infections. 2022 24;13.
- 43** Tang F, Zhang XS, Zhang B, Zhu B, Wang J. A nomogram prediction of outcome in patients with COVID-19 based on individual characteristics incorporating immune response-related indicators. 2022;(1):131–40.
- 44** Cusinato M, Hadcocks L, Yona S, Planche T, Macallan D. Increased monocyte distribution width in COVID -19 and sepsis arises from a complex interplay of altered monocyte cellular size and subset frequency. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022.
- 45** Foy BH, Sundt TM, Carlson JCT, Aguirre AD, Higgins JM. Human acute inflammatory recovery is defined by co-regulatory dynamics of white blood cell and platelet populations. *Nature Communications*. 2022;13(1).
- 46** Sarkar A, Sanyal S, Majumdar A, Tewari DN, Bhattacharjee U, Pal J, et al. Development of lab score system for predicting COVID-19 patient severity: A retrospective analysis. 2022;17(9):0273006–6.
- 47** Jelena M, Djindjic B, Djordjevic B, Vladana S, Stojanovic D, Petrovic S, et al. Platelet-derived immuno-inflammatory indices show best performance in early prediction of COVID -19 progression. 2022;36(9).
- 48** Ayse U, Şirin Ç, Meryem Ç, Hakan Ş, Li W. A composite ranking of risk factors for COVID-19 time-to-event data from a Turkish cohort. 2022;98:107681–1.

- 49** Anwari F, Rohmah MK, Nurrosyidah IH, Charisma AM, Amarullah A, Firnanda G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and absolute lymphocyte count as mortality predictor of patients with Coronavirus Disease 2019. *The Medical journal of Malaysia*, 2022; 77(11),84–87.
- 50** Madian A, Eliwa A, Abdalla H, Azeem AAH. Aspartate transferase-to-platelet ratio index-plus: A new simplified model for predicting the risk of mortality among patients with COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(16):1671–80.
- 51** Hossain R, Ayub S, Tarabichi Y. Monocyte distribution width adds prognostic value in detection of COVID-19 respiratory failure. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(2).
- 52** Abeysuriya V, Seneviratne SL, Silva RM, Shazli M, Silva T. Combination of cycle threshold time, absolute lymphocyte count and neutrophil:lymphocyte ratio is predictive of hypoxia in patients with SARS-CoV-2 infection. 2022;116(7):628–35.
- 53** Ngiam JN, Liong TS, Chew NWS, Tony WH, Chang L ZY, Lim ZY, et al. Serum creatinine to absolute lymphocyte count ratio effectively risk stratifies patients who require intensive care in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. 2022;101(38):30755–5.