ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA COVID-19

HEMATOLOGICAL FINDINGS IN COVID-19

Henrique Innocencio de Paula, Daniel Luiz Alcântara Nascimento Amorim, Guilherme Moreira Gonzaga, Júlia Siqueira Batista, Fernando Sérgio Blumm Ferreira, Flávia Dias Xavier

DOI - 10.5935/2236-5117.2021v58a70

RESUMO

Objetivo: Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura acerca das principais alterações laboratoriais hematológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2, destacando potenciais candidatos a biomarcadores prognósticos.

Métodos: Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados PubMed, Google Scholar e Scientific Electronic Library Online (SCiELO), utilizando como palavras-chave "covid-19", "hematology", "erythrocyte", "leukocyte", "platelet", "anemia", "ferritin". Apenas foram selecionados artigos na língua inglesa.

Resultados: Diversos estudos relataram manifestações hematológicas associadas à COVID-19, como distúrbios das linhagens celulares e alterações de parâmetros laboratoriais. Foram encontrados diversos biomarcadores com potencial prognóstico, como trombocitopenia, fração e contagem de plaquetas imaturas, linfopenia, neutrofilia, relação neutrófilo/linfócito, ferritina e índice de anisocitose.

Conclusão: Alterações hematológicas são frequentes na infecção pelo SARS-CoV-2, contribuem para a fisiopatologia da doença e podem ter papel prognóstico. Ainda são necessários estudos futuros para melhor estabelecer o significado clínico desses achados e instaurar terapêutica específica baseada em evidências.

Palavras-chave: COVID-19; transtornos leucocíticos; anemia; transtornos plaquetários.

ABSTRACT

Objectives: The current paper aims to review the literature surrounding the main laboratory findings associated with SARS-CoV-2 infection, highlighting potential candidates for prognostic biomarkers.

Methods: A literature review was carried out in PubMed, Google Scholar, and Scientific Electronic Library Online (SCiELO) databases. The keywords used were "covid-19",

Henrique Innocencio de Paula - Universidade de Brasília, - - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Daniel Luiz Alcântara Nascimento Amorim - Universidade de Brasília, - - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Guilherme Moreira Gonzaga - Universidade de Brasília, - - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Júlia Siqueira Batista - Universidade de Brasília, - - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Fernando Sérgio Blumm Ferreira - Hospital Sírio-Libanês, Centro de Oncologia - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Flávia Dias Xavier - Hospital Sírio-Libanês, Centro de Oncologia - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Universidade de Brasília, Área de Clínica Médica, Faculdade de Medicina - Brasília - Distrito Federal - Brasil.

Correspondência: Henrique Innocencio de Paula - SQSW 304 Bloco B Apartamento 305, Setor Sudoeste, Brasília, DF - Brasil. CEP: 70673-402.

Internet: henriquedePaula.unb@gmail.com

Conflito de interesses: não existem conflitos de interesse.

"hematology", "erythrocyte", "leukocyte", "platelet", "anemia", "ferritin". Only articles in English were selected.

Results: Several studies have reported hematological findings associated with COVID-19, such as blood cell disturbances and laboratory parameters changes. Numerous biomarkers with potential prognostic values were found, such as thrombocytopenia, immature platelet fraction and counts, lymphocytopenia, neutrophilia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, ferritin, and red cell distribution width.

Conclusion: Hematological changes are common among patients infected by SARS-CoV-2, and they contribute to its pathophysiology and might be of prognostic value. Future studies are still needed to clarify the clinical meaning of these findings and establish evidence-based specific therapy.

Keywords: COVID-19; leukocyte disorders; anemia; blood platelet disorders.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Hubei, República Popular da China, iniciou-se a atual pandemia de COVID-19, responsável por 3.865.738 mortes na data de confecção deste artigo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹ A infecção por SARS-CoV-2 se manifesta, predominantemente, como doença viral respiratória, potencialmente fatal, podendo haver febre e sintomas gastrointestinais.² Dentre as diversas manifestações clínicas e laboratoriais da doença descritas ao longo da pandemia, alterações hematológicas são frequentes. Destas, as principais modificações relatadas são: estado de hipercoagulabilidade e alterações nas contagens plaquetárias, leucocitária e eritrocitária.³ Tais achados podem atuar como biomarcadores prognósticos na infecção por SARS-CoV-2.^{4,5}

O objetivo deste artigo é revisar as principais alterações laboratoriais hematológicas, destacando potenciais candidatos a biomarcadores que possam prever o curso evolutivo da COVID-19, de forma a se estabelecer o manejo dos pacientes que se apresentem nos parâmetros indicados.

Série plaquetária

Em pacientes com COVID-19, a alteração da série plaquetária mais comumente encontrada é a trombocitopenia, geralmente branda, e sua incidência varia conforme a gravidade da doença.^{6,7} Enquanto em casos mais leves a contagem de plaquetas pode também ser normal ou levemente elevada, os pacientes mais graves marcadamente apresentam plaquetopenia.^{7,8}

Diversos estudos demonstraram uma associação entre trombocitopenia e gravidade de infecção pelo SARS-CoV-2. Em uma metanálise de nove estudos, incluindo 1.779 pacientes diagnosticados com COVID-19, uma contagem plaquetária significativamente menor foi identificada nos pacientes com doença severa. Além disso, a trombocitopenia foi associada a maior mortalidade e a um risco cinco vezes maior de doença grave.⁹ Esse achado foi condizente com um estudo inicial chinês, com 1.099 pacientes, segundo o qual a trombocitopenia foi detectada em 36,2% dos pacientes, e aqueles com doença grave apresentaram contagem plaquetária significativamente menor.¹⁰

Do mesmo modo, uma revisão sistemática com 19 estudos e 3.383 pacientes e uma metanálise com 7.613 pacientes encontraram uma menor concentração de plaquetas nos pacientes com COVID-19 severa, quando

comparados com aqueles que não apresentavam formas graves da doença.^{11,12} A trombocitopenia à admissão de pacientes com COVID-19 também foi associada a um risco 4,24 vezes maior de mortalidade, de acordo com um estudo realizado em Wuhan.¹³

Adicionalmente, quedas seriadas na contagem de plaquetas durante internação têm sido associadas a uma maior mortalidade por COVID-19.^{7,14} Da mesma maneira, melhora na trombocitopenia nesses pacientes tem demonstrado prever melhora clínica e maior sobrevida.^{7,4} Assim, evidências sugerem que a trombocitopenia pode servir como um bom biomarcador de gravidade e de piora clínica durante a internação hospitalar em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, principalmente quando considerada a ampla disponibilidade do exame.

Outra alteração observada em pacientes com COVID-19 é a presença de maior fração de plaquetas imaturas (IPF, %), que sugere uma associação da doença a maior produção de plaquetas jovens, em resposta a um consumo plaquetário aumentado.^{7,15} Em um dos estudos, a doença foi associada a um maior número de plaquetas imaturas mesmo em pacientes com contagens plaquetárias normais.⁸ Como as plaquetas imaturas são mais funcionais, este pode ser um possível mecanismo que explica os eventos trombóticos observados na COVID-19.⁷

Em uma coorte com 678 pacientes com COVID-19, frações de plaquetas imaturas (IPF, %) aumentadas foram preditivas de maior tempo de hospitalização e de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Além disso, o pico de IPF foi significativamente maior entre pacientes admitidos em UTI do que entre aqueles não admitidos, e maior entre os falecidos em comparação aos recuperados. O valor de pico de contagem de plaquetas imaturas (IPC, $\times 10^9/L$) também foi significativamente maior nos pacientes internados em UTI em comparação com os não internados em UTI.¹⁵ Desse modo, a fração de plaquetas imaturas (IPF) e a contagem de plaquetas imaturas (IPC) podem servir como marcadores prognósticos na COVID-19.¹⁵

Além disso, também foram observadas alterações morfológicas em plaquetas de pacientes acometidos pela doença.⁶ A principal anormalidade consistia na presença de plaquetas gigantes, geralmente hipercromáticas e vacuolizadas, com algumas apresentando pseudópodes.⁶ Essa morfologia foi encontrada não apenas em pacientes com trombocitose, mas também naqueles com trombocitopenia.⁶

Alguns possíveis mecanismos foram propostos para as alterações observadas na série plaquetária durante o curso da COVID-19. De acordo com Yang *et al*, o SARS-CoV-2 é capaz de infectar diretamente as células hematopoiéticas e estromais da medula óssea, inibindo o seu crescimento e induzindo a apoptose. Além disso, a presença do vírus nesse sítio pode acionar a síntese de imunocomplexos e iniciar uma resposta autoimune contra células sanguíneas.

Ademais, a infecção estimula um estado pró-trombótico, evidenciado pelo prolongamento dos tempos de TP e TTPa e aumento dos níveis de D-dímero, o que pode favorecer o consumo de plaquetas - possível fator causal da trombocitopenia.^{7,9,16} Os pulmões também são sítio de liberação de plaquetas por megacariócitos; portanto, danos no tecido pulmonar podem aumentar o consumo plaquetário e levar a um desarranjo da fragmentação dessas células.^{6,7,9}

Também foi sugerido que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode estimular o sistema complemento, conforme observado no acometimento pelo MERS-CoV. Essa ativação pode levar à formação de complexos de ataque à membrana (MAC), gerando ativação plaquetária e contribuindo para a formação de trombos, em associação a um estado pró-coagulante, o que também favorece o consumo de plaquetas.⁸

Série Branca

Ao longo da infecção por SARS-CoV-2, os leucócitos sofrem alterações — em número e em função — que podem variar com o curso e gravidade da doença. Além disso, percebe-se súbita e imprevisível tempestade de citocinas em pacientes que previamente apresentaram sintomas leves e evoluíram para estado crítico. Justifica-se, assim, a busca por biomarcadores confiáveis de prognóstico e mortalidade, e as células brancas parecem fortes candidatas para esse papel.^{3,17}

Durante as fases iniciais da infecção, a contagem de leucócitos se mostra normal ou discretamente reduzida. A depender da gravidade da doença, a leucopenia pode se apresentar em 28,1% a 68,1% dos pacientes.³ Entretanto, a presença de leucocitose pode estar associada à maior mortalidade, haja vista que se observa aumento discreto em pessoas com COVID-19 grave e aumento significativo em indivíduos não-sobreviventes.^{17,18}

A leucocitose pode ser explicada primariamente pela neutrofilia, que está relacionada aos casos severos

e também ocorre de maneira mais pronunciada em pacientes que não sobreviveram.^{17,19} A elevação de neutrófilos surge nos primeiros dias de internação e tende a regredir antes ou imediatamente após tratamento.³

A linfopenia constitui-se como alteração muito comum na COVID-19. Estima-se prevalência em 40-91,6% dos pacientes, com afecção principal de linfócitos T CD8+, além de linfócitos T CD4+, *natural killers* e linfócitos B.^{3,17} Hipotetiza-se que esse decréscimo se dá por duas formas: pela invasão direta dos linfócitos pelo SARS-CoV-2, possibilitada pela presença de ECA2 nessas células, e posterior lise celular; e pela atrofia de órgãos linfáticos secundários através da atividade intensa de citocinas, como IL-4, IL-6 e IL-10, que interrompe o *turnover* linfocitário, aumenta a expressão de FAS e leva à apoptose dessas células.³ Apesar de presente na doença moderada, percebe-se que o decréscimo de linfócitos se relaciona de forma inversamente proporcional à carga de RNA do SARS-CoV-2, de forma que a linfopenia é mais acentuada em formas graves, sendo que as subpopulações de linfócitos T CD4+ e CD8+ se mostram significativamente reduzidas em pacientes internados em UTI.^{17,19,20} Dada a indispensabilidade dos linfócitos para o clearance viral, entende-se a linfopenia como fator de prognóstico negativo, tendo em vista que enfermos não-sobreviventes apresentaram decréscimo profundo de linfócitos T CD4+.¹⁷ Ademais, a linfopenia aumenta risco de morte durante internação e, segundo metanálise de Zhao *et al*, estima-se que a linfopenia triplica o risco de evolução para doença grave, denotando-se, assim, o caráter preditivo desse achado.^{3,21}

A viabilidade de monócitos/macrófagos como biomarcadores prognósticos se mantém controversa, apesar de haver alterações morfológicas e funcionais nessas células. Percebe-se aumento do número de monócitos na COVID-19, quando comparado às infecções por Influenza, e hipotetiza-se que a superativação dessas células, aliada à tempestade de citocinas, tem relação direta com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) presente na infecção por SARS-CoV-2.³ Não obstante, alguns estudos indicam diminuição dos monócitos, especialmente em indivíduos internados em UTI, enquanto outros sequer mostram diferença em comparação a indivíduos saudáveis.^{3,22} A morfologia monocítica também pode estar alterada, como células maiores e de fenótipo inflamatório, isto é, secretoras de IL-6, IL-10 e TNF- α .²² Entretanto, a falta de consenso entre as atuais evidências e a indisponibilidade ampla da citometria de fluxo não permitem julgar a capacidade de prognóstico desses achados.³

Os granulócitos possuem ampla gama de alterações em pessoas internadas por COVID-19. Em esfregaços de sangue periférico desses indivíduos, percebe-se imaturidade granulocítica, dismorfismo celular e morfologia apoptótico-degenerativa, principalmente de neutrófilos.^{3,19,23,24}

A contagem de neutrófilos também parece contribuir para predição de desfecho, de forma que ela é mais alta em não-sobreviventes, e a razão neutrófilos/linfócitos apresenta-se maior em pacientes com COVID-19 grave, isto é, por neutrofilia e linfopenia concomitantes. O estado inflamatório desses pacientes provavelmente aumenta a apoptose de linfócitos e recruta mais neutrófilos, de forma a elevar a razão supracitada. Para cada unidade adicional dessa razão, estima-se aumento de 8% no risco de mortalidade.¹⁷ A neutrofilia tem papel importante na fisiopatologia da COVID-19 grave, visto que essas células infiltram capilares pulmonares, e ocasionam extravasamento para espaço alveolar e mucosite neutrofílica, de maneira a contribuir para a SRAG. Dessa forma, a avaliação de neutrófilos e a razão neutrófilos/linfócitos podem ser úteis para análise de prognóstico de casos severos.^{3,17,19}

Adicionalmente, alguns estudos apontam para a presença de eosinopenia em pacientes com COVID severo, e a elevação do número dessas células pode ser marcadora de recuperação.^{3,25}

Finalmente, percebe-se que a infecção por COVID-19 se associa à tempestade de citocinas através do desbalanço das respostas Th1 e Th2, de forma que haja elevada liberação de fatores pró-inflamatórios, como IL-4, IL-6, IL-10 e TNF- α , principalmente em pacientes críticos, de forma contrária à supressão da diferenciação e proliferação de atividade Th1 vista em pacientes com COVID leve. Durante a infecção grave, essa resposta inflamatória ininterrupta aumenta a permeabilidade vascular, proporciona extravasamento de fluido intersticial para o espaço alveolar, e, por conseguinte, contribui para a instalação da SRAG, motivo frequente de óbito de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Como dito, percebe-se que a maioria dos pacientes criticamente doentes não apresentavam sintomas graves no início da doença e hipotetiza-se que o controle dessa atividade imune exacerbada seja método essencial para evitar desfechos fatais.^{17,26}

Série Vermelha

No decorrer da pandemia do novo coronavírus, diversos trabalhos publicados observaram que existe uma prevalência relevante de anemia e alterações no

metabolismo do ferro e das hemácias em pacientes com a COVID-19.

Alguns apontaram uma associação entre níveis baixos de hemoglobina e fatores de risco ou desfechos adversos. Outros descrevem como a ferritina ou índices de anisocitose alterados podem ter valor prognóstico. Assim, tem sido discutido como as alterações vistas na série vermelha podem ter um papel útil na avaliação e no manejo desses pacientes.

Em um estudo observacional com 277 pacientes, Bergamaschi *et al* observaram uma prevalência de 61% de anemia entre os pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 comparada com 45% no grupo controle. A maioria (72%) dos quadros eram leves e associados a um maior número de comorbidades. Não houve correlação direta de anemia com mortalidade.⁵

Em uma revisão sistemática com 57.563 pacientes com COVID-19, Taneri *et al*, apesar de não terem avaliado anemia, encontraram níveis mais baixos de hemoglobina nos grupos com idade mais avançada e um maior número de comorbidades. Pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) ou com quadro grave de doença também tiveram concentrações menores de hemoglobina. Também não houve diferenças significativas entre sobreviventes e não-sobreviventes.²⁷

É notório que diferentes estudos são frequentemente conflitantes entre si com relação aos achados da série vermelha. Segundo alguns, a anemia é um importante fator preditor de mortalidade,^{28,29} enquanto os citados anteriormente vão de encontro a essa possibilidade. Shahri *et al* observaram uma correlação entre doença grave e níveis reduzidos de hemoglobina³, e Ghahramani *et al* observaram os mesmos resultados quando comparados com pacientes com quadro leve de doença.³⁰

Outro parâmetro relevante da série vermelha avaliado por vários estudos é a ferritina. Em uma revisão sistemática por Cheng *et al* com 10.614 pacientes com COVID-19, observou-se que os níveis de ferritina estavam significativamente aumentados em pacientes com quadro severo, com comorbidades (incluindo diabetes melito, complicação trombótica ou câncer) ou não-sobreviventes.³¹

Taneri *et al* encontraram níveis maiores de ferritina em grupos de pacientes com idade avançada, com hipertensão arterial sistêmica, com quadro grave ou admitidos em UTI. A média dos valores de ferritina no estudo era elevada, com um valor médio de 777,33 ng/mL. Por último, foi vista uma diferença significativa

nos valores entre pacientes sobreviventes e não-sobreviventes.²⁷ O uso da ferritina como preditor de mortalidade também é sustentado por outros estudos.^{28,29}

O último parâmetro importante a ser destacado é o índice de anisocitose, indicado pela sigla RDW (do inglês, *red-cell distribution width*). Em uma revisão sistemática com 14.866 pacientes, Lee *et al* concluíram que pacientes com COVID-19 que morreram tinham níveis aumentados de RDW quando comparados com os sobreviventes, assim como aqueles que tiveram quadro grave da doença em comparação com os de quadro leve.³² Taneri *et al* também acharam concentrações mais altas em casos graves da doença, e conforme o estudo observacional de Bergamaschi *et al*, o RDW foi um fator independente preditor de mortalidade, sendo o único parâmetro com valor prognóstico encontrado.⁵

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia relacionada aos achados da série vermelha em pacientes infectados com o SARS-CoV-2 ainda não estão completamente elucidados. Os níveis aumentados de ferritina associados a uma baixa saturação de transferrina e um baixo índice de reticulócitos encontrados no trabalho de Bergamaschi *et al* sugerem uma anemia por inflamação, que poderia ser responsável por uma piora do quadro em razão da diminuição do aporte de oxigênio para os tecidos periféricos. A ausência de correlação com bilirrubina ou desidrogenase láctica e a baixa prevalência de trombocitopenia enfraquecem a possibilidade de anemia por microangiopatia trombótica ou por hemólise.⁵ Quanto ao RDW, sugere-se que o estado hiperinflamatório da COVID-19 pode alterar a resposta da medula óssea à eritropoietina, de modo a alterar a estrutura das hemácias, aumentando a sua fragilidade e variabilidade de tamanho.³²

Em suma, ainda há divergências entre diferentes trabalhos quanto à prevalência de anemia e seu impacto no quadro dos pacientes com COVID-19. Alguns estudos não encontraram resultados significativos, enquanto outros apontam para uma alta prevalência de anemia leve. O seu valor preditivo de mortalidade também é incerto. Porém, quando presente, a anemia ainda pode afetar significativamente a qualidade de vida de pacientes idosos ou mais debilitados, e o seu valor diagnóstico não pode ser subestimado.⁵ Tanto a ferritina quanto o RDW foram sugeridos como preditores efetivos de mortalidade e gravidade da doença, possivelmente úteis à prática clínica no futuro.^{31,32}

CONCLUSÃO

Estudos futuros ainda devem esclarecer o papel das alterações hematológicas na patogênese e no quadro clínico da COVID-19, investigar outros parâmetros das séries plaquetária, leucocitária e eritrocitária e possivelmente estabelecer medidas específicas na abordagem ao paciente infectado com SARS-CoV-2 que se apresente com alterações clínicas e laboratoriais sanguíneas.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Who Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em 21 jun. 2021.
2. HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, v. 19, n. 3, p. 141–154, 1 mar. 2021.
3. KARIMI SHAHRI, M.; NIAZKAR, H. R.; RAD, F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *International journal of laboratory hematology*, v. 43, n. 2, p. 160–168, abr. 2021.
4. MARIN B. G.; AGHAGOLI G.; LAVINE K.; YANG L.; SIFF E. J.; CHIANG S. S.; et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in medical virology*, v. 31, n. 1, p. 1–10, jan. 2021.
5. BERGAMASCHI, G.; ANDREIS F. B.; ARONICO N.; LENTI M. V.; BARTESELLI C.; MERLI S.; et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clinical and experimental medicine*, v. 21, n. 2, p. 239–246, maio 2021.
6. TOLEDO S. L. O.; NOGUEIRA L. S.; CARVALHO M. G.; RIOS D. R. A.; PINHEIRO M. B. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, v. 510, p. 170–176, nov. 2020.
7. WOOL G. D.; MILLER J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, v. 88, n.1, p. 15–27, 2021.
8. RAHI M. S.; JINDAL V.; REYES S. P.; GUNASEKARAN K.; GUPTA R.; JAIYESIMI I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of hematology*, v.100, n.2, p. 309–320, fev. 2021.
9. 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, p. 145–148, jul. 2020.
10. EASTIN, C.; EASTIN, T. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print]. *The Journal of Emergency Medicine*, v. 58, n. 4, p. 711–712, abr. 2020.
11. BASHASH D.; HOSSEINI-BAHARANCHI F. S.; REZAIE-TAVIRANI M.; SAFA M.; DILMAGHANI N. A.; FARANOUSH M. The prognostic value of thrombocytopenia in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. *Archives of academic emergency medicine*, v. 8, n. 1, p. e75, 2020.
12. JIANG S. Q.; HUANG Q. F.; XIE W. M.; LV C.; QUAN X. Q. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from

- 31 observational studies involving 7613 participants. *British journal of haematology*, v. 190, n. 1, p. e29–e33, jul. 2020.
13. LIU Y.; SUN W.; GUO Y.; CHEN L.; ZHANG L.; ZHAO S.; et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*, v. 31, n. 4, p. 490–496, 18 maio 2020.
14. YANG X.; YANG Q.; WANG Y.; WU Y.; XU J.; YU Y. et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, v. 18, n. 6, p. 1469–1472, jun. 2020.
15. WELDER D.; JEON-SLAUGHTER H.; ASHRAF B.; CHOI S. H.; CHEN W.; IBRAHIM I.; et al. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. *British Journal of Haematology*, v. n/a, n. n/a, 16 jun. 2021.
16. YANG, M.; NG, M. H. L.; LI, C. K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology*, v. 10, n. 2, p. 101–105, abr. 2005.
17. ALLEGRA, A.; DI GIOAC, M.; TONACCI, A.; MUSOLINO, C.; GANGEMI, S. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 13, 6 jul. 2020.
18. JAVANIAN, M.; BAYANI, M.; SHOKRI, M.; SADEGHI-HADDAD-ZAVAREH, M.; BABAZADEH, A.; YEGANEH, B.; et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*, v. 58, n. 3, p. 161–167, 1 set. 2020.
19. RAHMAN, A.; NILOOFA, R.; JAYARAJAH, U.; DE MEL, J.; ABEYSURIYA, V.; SENEVIRATNE, S.; et al. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 104, n. 4, p. 1188–1201, 19 fev. 2021.
20. GARCÍA, L. F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*, v. 11, p. 1441, 16 jun. 2020.
21. ZHAO, Q.; MENG, M.; KUMAR, R.; WU, Y.; HUANG, J.; DENG, Y.; et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID- infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 96, p. 131–135, jul. 2020.
22. ZHANG, D.; GUO, R.; LEI, L.; LIU, H.; WANG, Y.; WANG, Y.; et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *Journal of leukocyte biology*, v. 109, n. 1, p. 13–22, jan. 2021.
23. ZINI, G.; BELLESI, S.; RAMUNDO, F.; D'ONOFRIO, G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*, v. 95, n. 7, p. 870–872, jul. 2020.
24. SADIGH, S.; MASSOTH, L.; CHRISTENSEN, B.; STEFELY, J.; KEEFE, J.; SOHANI, A. Peripheral blood morphologic findings in patients with COVID-19. *International journal of laboratory hematology*, v. 42, n. 6, p. e248–e251, dez. 2020.
25. LIU, F.; XU, A.; ZHANG, Y.; XUAN, W.; YAN, T.; PAN, K.; et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 95, p. 183–191, jun. 2020.
26. ZHENG, Z.; PENG, F.; XU, B.; ZHAO, J.; LIU, H.; PENG, J.; et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*, v. 81, n. 2, p. e16–e25, ago. 2020.
27. TANERI, P. E.; GÓMEZ-OCHOA S. A.; LLANAJ E.; RAGUINDIN P. F.; ROJAS L. Z.; ROA-DÍAZ Z. M.; et al. Anemia and iron metabolism in COVID- 19: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, v. 35, n. 8, p. 763–773, ago. 2020.
28. BENNETT, T. D.; HAYWARD K. N.; FARRIS R. W. D.; RINGOLD S.; WALLACE C. A.; BROGAN T. V. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, v. 12, n. 6, p. e233–236, nov. 2011.
29. LIU, Z.; SUN R.; LI J.; CHENG W.; LI L. Relations of Anemia With the All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in General Population: A Meta- Analysis. *The American journal of the medical sciences*, v. 358, n. 3, p. 191– 199, set. 2019.
30. GHAHRAMANI, S.; TABRIZI R.; LANKARANI K. B.; KASHANI S. M. A.; REZAEI S.; ZEIDIN.; et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, v. 25, n. 1, p. 30, 3 ago. 2020.
31. CHENG, L.; LI H.; LI L.; LIU C.; YAN S.; CHEN H.; et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*, v. 34, n. 10, p. e23618, out. 2020.
32. LEE, J. J.; MONTAZERIN S. M.; JAMIL A.; JAMIL U.; MARSZALEK J.; CHUANG M. L.; et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, v. 93, n. 4, p. 2513–2522, abr. 2021.