

REVISTA DE
PATOLOGIA
DO TOCANTINS

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, PROTEÍNA C REATIVA E D-
DÍMERO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO SARS COV-2**

***EVALUATION OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS, C-REACTIVE PROTEIN, AND D-
DIMER IN INDIVIDUALS INFECTED WITH SARS-COV-2***

Editor: Anderson Barbosa Baptista

Publicado: agosto/dezembro 2024.

Direitos Autorais: Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de Interesses: os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

DOI:

<https://doi.org/10.20873/RPTfluxocontinuo18001>

***Kátia Bernardes Coelho**

Universidade de Gurupi (UnirG). Gurupi, Tocantins, Brasil.

[Orcid.org/0009-0009-8477-302X](https://orcid.org/0009-0009-8477-302X)

Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer

Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia, Goiás, Brasil.

[Orcid.org/0000-0002-3737-0027](https://orcid.org/0000-0002-3737-0027)

***Autor correspondente: Kátia Bernardes Coelho.** Endereço: Av. Guanabara, esquina com a rua Engenheiro Bernardo Sayão nº 1500, Qd. 326, Centro, Gurupi (TO). CEP: 77403-080. E-mail: katia@unirg.edu.br

RESUMO

Introdução: Durante a COVID-19, o sistema hematopoiético é afetado e alterado pela infecção sistêmica causada pelo vírus. Durante o curso da doença, neutrofilia, eosinofilia, trombocitopenia, níveis elevados de D-dímero e fibrinogênio e alterações morfológicas de leucócitos, eritrócitos e plaquetas podem ser observados. Este estudo teve por objetivo analisar as principais alterações hematológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2, bem como a proteína C reativa (PCR) e o D-dímero em indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve e COVID-19 grave. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa transversal analítica, utilizando-se de uma amostra com 40 indivíduos da cidade de Gurupi/TO, com infecção aguda. Os indivíduos participantes do estudo foram distribuídos em dois grupos: 20 pacientes sem internação hospitalar (casos leves) e 20 hospitalizados (casos graves). **Resultados:** Os dados evidenciam que a COVID-19 se manifesta de forma mais grave em indivíduos com mais de 60 anos. Além disso, os níveis de D-dímero e PCR aumentaram significativamente nos indivíduos que tiveram COVID-19 grave. As alterações no hemograma se relacionaram com um aumento dos bastonetes e segmentados em relação à COVID-19 grave. Além disso, valores diminuídos na COVID-19 grave foram encontrados nas hemácias, hematócrito e hemoglobina. **Conclusão:** Conclui-se que a COVID-19 grave está associada a aumentos significativos nos níveis de D-dímero e PCR, além de alterações hematológicas como neutrofilia e redução de hemácias, hematócrito e hemoglobina. Esses achados reforçam a relevância do monitoramento hematológico em casos graves para melhor manejo clínico.

Palavras-chave: Alterações hematológicas; D-dímero; Proteína C Reativa; SARS-CoV-2.

ABSTRACT:

Introduction: During COVID-19, the hematopoietic system is affected and altered by the systemic infection caused by the virus. Throughout the course of the disease, neutrophilia, eosinophilia, thrombocytopenia, elevated levels of D-dimer and fibrinogen, as well as morphological changes in leukocytes, erythrocytes, and platelets can be observed. This study aimed to analyze the main hematological alterations associated with SARS-CoV-2 infection, as well as C-reactive protein and D-dimer in individuals diagnosed with mild and severe COVID-19. **Methodology:** This is cross-sectional analytical research using a sample of forty individuals from Gurupi/TO, who have acute infection. The study participants were divided into two groups: twenty non-hospitalized patients (mild cases) and twenty hospitalized patients (severe cases). **Results:** The data show that COVID-19 tends to manifest more severely in individuals over the age of sixty. Furthermore, the levels of D-dimer and C-reactive protein increased significantly in individuals with severe COVID-19. Hemogram alterations were related to an increase in band neutrophils, segmented and neutrophils in severe COVID-19 cases. Additionally, decreased values were found in red blood cells, hematocrit, and hemoglobin in severe COVID-19 cases. **Conclusion:** It is concluded that severe COVID-19 is associated with significant increases in D-dimer and CRP levels, in addition to hematological changes such as neutrophilia and reduced red blood cell, hematocrit and hemoglobin levels. These findings reinforce the relevance of hematological monitoring in severe cases for better clinical management.

Keywords: Hematologic changes; D-dimer; C-reactive protein; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

De acordo com relatórios diários publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), até agosto de 2023, um total de 769.369.823 casos confirmados de COVID-19 foram relatados em todo o mundo, com 6.954.336 mortes¹. Já o Brasil, registrou até agosto de 2023, um total de 37.739.057 de casos confirmados e 704.897 mortes pela doença desde o início da pandemia².

A apresentação clínica da COVID-19 é heterogênea, pois os indivíduos infectados podem apresentar desde a forma assintomática até manifestações clínicas que variam de uma doença respiratória leve a uma pneumonia viral grave, reações imunes inflamatórias intensas, ativação da coagulação com presença de trombose, progressão para falência de múltiplos órgãos e morte^{3,4}.

Embora esteja bem evidenciado que a COVID-19 se apresenta como uma infecção do trato respiratório, também pode ser considerada como sendo uma doença sistêmica, haja vista que abrange sistema cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, hematológico, imunológico e neurológico. Os resultados laboratoriais podem fornecer à equipe clínica muitos marcadores prognósticos úteis. Evidencia-se claramente que o laboratório clínico é um parceiro importante na triagem e no manejo dos pacientes acometidos⁵.

As alterações hematológicas são comuns nas diversas manifestações clínicas e laboratoriais da doença descrita ao longo da pandemia. Os principais eventos citados foram o estado de hipercoagulabilidade e as alterações na contagem de plaquetas, leucócitos e hemácias⁶. Alterações laboratoriais como neutrofilia, linfopenia, aumento do tempo de protrombina e aumento do D-dímero foram encontradas em pacientes com evolução adversa da doença⁷.

Dessa forma, a necessidade de um perfil hematológico laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2 e o monitoramento de outros exames já comprovadamente importantes para avaliar os pacientes com COVID-19, torna-se de grande valia⁸. O laboratório clínico vai muito além do seu papel central de diagnóstico da enfermidade, pois traz para os clínicos informações críticas por meio de alguns marcadores, sobre prognóstico, estágio da doença e resposta terapêutica⁸.

O D-dímero é um marcador para a avaliação da coagulação intravascular disseminada, que é um produto da degradação da fibrina, formada como resultado da ação sequencial de três enzimas: trombina, fator XIIIa e plasmina⁹. Já a proteína c reativa (PCR), é um importante biomarcador, cuja proteína é de fase aguda, sintetizada por hepatócitos e macrófagos alveolares como resposta a diversas citocinas inflamatórias, com destaque para a interleucina-6 (IL-6). Seus níveis aumentam cerca de seis horas após a exposição

ao estímulo inflamatório, duplicando a cada oito horas e atingindo o pico entre 36 e 50 horas. Após a eliminação ou cessação do estímulo, a concentração da proteína PCR diminui rapidamente, apresentando uma meia-vida aproximada de 19 horas¹⁰.

Nesse sentido, os resultados provindos da realização do hemograma podem cooperar com a detecção da doença, bem como com a compreensão de como está afetando o sistema. Assim, o objetivo foi analisar as principais alterações hematológicas associadas à infecção por SARS-CoV-2, proteína C reativa e o D-dímero em indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve e grave.

MÉTODOS

Delineamento da pesquisa

Trata-se de uma pesquisa transversal analítica, cuja população de estudo foi composta por indivíduos com idades que variaram de 18 a 90 anos, na cidade de Gurupitô, com infecção aguda de COVID-19 leve e COVID-19 grave. A quantidade de indivíduos participantes do estudo foi de 20 para cada grupo. A coleta da amostra biológica aconteceu após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no período de agosto a outubro de 2021.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para o grupo da COVID-19 leve foram: indivíduos com idade acima de 18 anos, com diagnóstico confirmado por meio de RT-qPCR, em tratamento ambulatorial. Os critérios de exclusão para o grupo da COVID-19 leve foram: indivíduos que se recusaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e que não tinham realizado algum dos exames analisado no presente estudo.

Os critérios de inclusão para o grupo da COVID-19 grave foram: indivíduos com idade acima de 18 anos, com diagnóstico confirmado por meio de RT-qPCR, em tratamento de internação hospitalar. Os critérios de exclusão para o grupo da COVID-19 grave foram: indivíduos que se recusaram ou estavam impossibilitados de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e que não tinham realizado algum dos exames analisados no presente estudo.

Coleta de dados

A coleta de sangue de cada voluntário foi realizada por meio de punção venosa, assim, coletou-se 20 mL de sangue divididos em tubo com ativador de coágulo, tubo com

anticoagulante EDTA e tubo com anticoagulante citrato de sódio de cada indivíduo participante. Após a coleta as amostras foram armazenadas e refrigeradas em temperatura de 2º a 8º C para posterior quantificação.

Para a identificação do SARS-CoV-2 o teste utilizado foi o RT-qPCR, em que a confirmação ocorreu por meio da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada, preferencialmente obtida de raspado de nasofaringe. A RT-qPCR permite a detecção do vírus entre 2 e 5 dias após a infecção, quando ocorre significativa replicação viral nas células do paciente infectado. O teste dá resultados confiáveis em amostras coletadas de 3 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo o dia 5 considerado ideal para esta metodologia de teste.

O teste RT/PCR pode dar dois resultados: a) Detectado (positivo); indica que o paciente está infectado com o vírus SARS-CoV-2, o que significa que o vírus está presente e se replica em suas vias respiratórias superiores. Essa detecção indica uma infecção recente. b) Não detectado (negativo): indica que o paciente não possui o vírus SARS-CoV-2 ativo no trato respiratório ou a quantidade de vírus no momento está abaixo do limite de detecção suficiente do teste.

O método utilizado para a quantificação do D-Dímero foi a Imunoturbidimetria, um imunoensaio de micropartículas otimizado para a quantificação de D-dímeros em plasma citratado humano. Para a detecção, foi utilizado o equipamento Humaclot Júnior da marca HUMAN. O valor de referência do nível de D-dímero é de <200ng/ml.

A quantificação da PCR ocorreu por meio da Imunoturbidimetria, em que ocorre a determinação quantitativa da PCR in vitro no soro. Tal procedimento foi realizado no equipamento A 15 da marca Biosystems. Assim, os valores normais de PCR devem ser até 5,0 mg/L.

O hemograma foi realizado por equipamento automatizado BC 5380 da marca Mindray, o anticoagulante utilizado foi EDTA, contendo 4 ml de amostra. Os parâmetros utilizados foram a análise do D-dímero, Hemácias, Hematócrito, Hemoglobina, Plaqueta, Leucócitos, Bastonetes, Segmentados, Eosinófilo, Linfócito e Monócitos.

Tratamento dos dados

Foram avaliados, no presente estudo, 40 participantes, divididos em: 20 com COVID-19 leve e 20 com COVID-19 grave, ou seja, 50,0% em cada categoria. Os dados: demográfico, clínico e laboratorial, dos 40 participantes, foram digitados em planilha eletrônica do Microsoft Excel®. As variáveis coletadas foram: demográficas: idade (em anos) e sexo; clínica: status da COVID-19; e laboratoriais: PCR; D-dímero; hemácias;

hematócrito; hemoglobina; plaqueta; leucócitos; neutrófilos bastonetes; neutrófilos segmentado; eosinófilo; linfócito e monócitos.

A princípio, foi realizada estatística descritiva. Neste contexto, foram calculadas, para as variáveis contínuas: média (medida de tendência central) e desvio padrão (medida de dispersão); e para as variáveis categóricas: frequência absoluta (n) e frequência relativa percentual [f(%)]. Posteriormente, foi realizada estatística inferencial. Foi aplicado o teste G (LxC) para avaliar a associação das variáveis categóricas (idade e sexo) e o status da COVID-19.

As variáveis contínuas foram submetidas aos testes de normalidade: Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov, para avaliar as distribuições dos dados (paramétrica ou não paramétrica). As idades (em anos) apresentaram distribuição paramétrica ($p=0,8056$) e as demais variáveis, distribuição não paramétrica ($p<0,05$).

As distribuições não paramétricas foram corrigidas com a estratégia de bootstrapping. Foi aplicado o teste t de Student para comparar as médias das variáveis contínuas entre os grupos: COVID-19 leve e COVID-19 grave. Todas as variáveis, com p-valor significativo nas análises univariadas (teste t de Student com bootstrapping), foram utilizadas em uma análise de regressão linear múltipla (método forward), com o objetivo de investigar em que medida as variáveis influenciaram o status da COVID-19 leve e COVID-19 grave.

Adicionalmente, foram realizados cálculos de cut-off para a idade e os parâmetros laboratoriais por meio de curvas *Receiver Operator Characteristic* (ROC) entre os status da COVID-19 leve vs. COVID-19 grave¹¹.

Para a realização dos cálculos estatísticos, foi utilizado o software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), adotando o nível de significância de 5% ($p\text{-valor}<0,05$).

Aspectos éticos

O presente trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), em que recebeu sua aprovação em 14 de junho de 2021 com o parecer 4.776.737.

RESULTADOS

O presente estudo avaliou um universo amostral de 40 participantes, divididos igualmente em: 20 com COVID-19 leve e 20 com COVID-19 grave, ou seja, 50,0% em cada categoria. Quando considerado todo o grupo (N=40), a média das idades foi de 56,2

($\pm 17,9$) anos (mediana=58,5; IIQ=44,0-67,3). Percebeu diferença estatística significativa entre as idades ($p=0,0010$), quando comparadas entre os dois status para COVID-19.

Os casos de COVID-19 leve se concentraram na faixa etária abaixo dos 60 anos de idade ($p<0,0001$), enquanto a grande maioria dos participantes da pesquisa acima de 60 anos tiveram COVID-19 grave ($p<0,0001$). Não houve diferença significativa entre homens e mulheres no que se refere aos casos de COVID-19 leve e COVID-19 grave (Tabela 1).

Tabela 1. Variância da relação idade e sexo em relação a COVID-19 leve E COVID-19 grave. Gurupi, Tocantins, Brasil, 2021.

Variáveis	COVID (l) (n=20)		COVID (g) (n=20)		p-valor*	Todos (N=40)	
	n	f(%)	n	f(%)		N	f(%)
Idade (anos)							
Até 40 anos	8	40,0	0	0,0		8	20,0
41 a 59 anos	8	40,0	5	25,0		13	32,5
60 anos ou mais	4	20,0	15	75,0	<0,0001	19	47,5
Sexo							
Feminino	8	40,0	4	20,0		12	30,0
Masculino	12	60,0	16	80,0	0,1645	28	70,0

Legenda: COVID (l): COVID leve; COVID (g): COVID grave; n: frequência absoluta; f(%): frequência relativa percentual; *teste G (LxC).

Os resultados com significância estatística na comparação entre os grupos investigados demonstraram que as variáveis relacionadas à COVID-19 grave foram: aumento da idade ($p=0,0011$), valores aumentados na PCR ($p=0,0205$) e valores aumentados no D-dímero ($p=0,0062$) (Tabela 2).

Já uma diminuição dos parâmetros hematológicos em relação à COVID-19 grave foi identificado nas hemácias ($p=0,0175$), hematócritos ($p=0,0204$) e hemoglobina ($p=0,0183$) (Tabela 2).

Tabela 2. Alterações na PCR, D-Dímero e Hemograma decorrentes da infecção pelo SARS-Cov-2. Gurupi, Tocantins, Brasil, 2021.

Variáveis	COVID (l) (n=20)		COVID (g) (n=20)		p-valor	Todos (N=40)	
	Média	DP	Média	DP		Média	DP
Idade (anos)	47,4	18,5	65,0	12,3	0,0011	56,2	2,8
PCR (mg/L)	17,7	23,7	45,0	44,6	0,0205	31,4	6,0
D-Dímero (ng/mL)	177,9	133,0	2263,8	3026,5	0,0062	1220,8	373,7
Hemácias (Tera/L)	4,77	0,75	4,21	0,65	0,0175	4,49	0,12
Hematócrito (%)	41,7	6,2	37,2	5,5	0,0204	39,4	1,0
Hemoglobina (g/dL)	14,2	2,6	12,4	2,0	0,0183	13,3	0,4
Plaqueta (/mm ³)	237900,0	169546,4	266300,0	92236,0	0,5145	252100,0	21421,9
Leucócitos (/mm ³)	8852,0	4640,7	11306,5	5080,5	0,1189	10079,3	784,4

Bastonetes (/mm³)	417,6	547,7	749,5	579,1	0,0703	583,5	91,9
Segmentado (/mm³)	6440,6	3841,6	8792,0	4007,4	0,0658	7616,3	640,9
Eosinófilo (/mm³)	104,4	79,6	143,0	58,9	0,0888	123,7	11,4
Linfócito (/mm³)	1407,2	800,3	1068,2	578,6	0,1330	1237,7	112,3
Monócitos (/mm³)	476,4	311,8	456,4	215,1	0,8151	466,4	41,8

Legenda: COVID (l): COVID leve; COVID (g): COVID grave; DP: desvio padrão; *teste t de Student com *bootstrapping*.

Quando realizada a análise da área da curva ROC para o cálculo do ponto de corte dos marcadores de comparação da COVID-19 leve para a COVID-19 grave, identificaram-se as variáveis D-dímero (1,00), idade (0,80), PCR (0,76), bastonetes (0,70) e segmentados (0,70) (Tabela 3).

Quando realizada a mesma análise entre os pacientes com COVID-19 leve e COVID-19 grave, conseguiu-se definir um ponto de corte (*Odds Ratio*) que discriminasse parâmetro para aqueles pacientes que iriam apresentar a forma grave da COVID-19. De acordo com a curva ROC, o ponto de corte para as variáveis significativas foi: D-dímero (cut off=444,00 e OR=361,00), idade (cut off=59,5 e OR=12,00), PCR (cut off=42,5 e OR=2,15), bastonetes (cut off=946,0 e OR=1,33) e segmentados (cut off=8360,5 e OR=4,89) (Tabela 3).

Tabela 3. Cálculo do *cut-off* por meio da curva ROC para a idade e os parâmetros laboratoriais para as categorias de COVID (l) leve e COVID (g) grave (N=40). Gurupi, Tocantins, Brasil, 2021.

Variáveis (N=40)	Cut off	Área	IC95%		OR	IC95%	
			Mín	Máx		Mín	Máx
Idade (anos)	59,5	0,80	0,66	0,95	12,00	2,70	53,33
PCR (mg/L)	42,5	0,76	0,61	0,91	2,15	0,51	9,00
D-Dímero (ng/mL)	444,0	1,00	1,00	1,00	361,00	23,36	6848,07
Hemácias (Tera/L)	4,29	0,25	0,09	0,42	0,31	0,07	1,25
Hematócrito (%)	36,8	0,26	0,10	0,43	0,58	0,14	2,50
Hemoglobina (g/dL)	12,5	0,28	0,11	0,44	0,31	0,07	1,25
Plaqueta (/mm³)	265000	0,67	0,50	0,84	4,00	0,98	16,27
Leucócitos (/mm³)	11830	0,68	0,50	0,86	2,67	0,65	10,97
Bastonetes (/mm³)	946,0	0,70	0,53	0,87	1,33	0,30	5,93
Segmentado (/mm³)	8360,5	0,70	0,53	0,87	4,89	1,20	19,94
Eosinófilo (/mm³)	145,0	0,72	0,55	0,89	4,00	0,98	16,27
Linfócito (/mm³)	939,5	0,32	0,15	0,50	0,13	0,03	0,56
Monócitos (/mm³)	537,5	0,51	0,33	0,70	1,17	0,40	7,34

Legenda: IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: *Odds Ratio*.

DISCUSSÃO

Dados da presente pesquisa identificaram que a COVID-19 grave está diretamente associada com o aumento da idade. Uma robusta pesquisa mundial de Tem-Caten et al.

(2021) corrobora com estes achados, onde foi realizada uma análise de milhares de registros contendo parâmetros laboratoriais e testes de diagnóstico para 178.887 indivíduos, dos quais 33.266 foram diagnosticados positivos para o SARS-CoV-2. Os testes analisados foram: contagem completa de células sanguíneas, eletrólitos, metabólitos, gases sanguíneos arteriais, enzimas, hormônios, biomarcadores de câncer e outras¹². Encontrou ainda evidências científicas de que os perfis clínicos da doença são influenciados pelo sexo biológico e pela idade do paciente, bem como pela gravidade do quadro. A grande coorte de pacientes analisadas com COVID-19 evidenciou discrepâncias significativas em que se identifica uma influência direta da idade. Há, dessa forma, uma imbricada relação da doença COVID-19 com essa variável e a resposta imunológica inerentes aos pacientes com tal característica sociodemográfica¹².

Quando observados parâmetros laboratoriais, o presente estudo encontrou valores de PCR aumentados nos pacientes com COVID-19 grave. O aumento considerável da PCR têm sido amplamente descrita como consequência da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. Tal fato contribui para a resposta inflamatória sistêmica em pacientes com COVID-19¹³, bem como, em parâmetros aumentados principalmente em homens mais velhos portadores da doença^{12,14}.

Em uma pesquisa que objetivou identificar marcadores inflamatórios significativos para o tratamento de pacientes com COVID-19, foi identificado que marcadores inflamatórios como PCR estavam elevados em todos os grupos avaliados e apresentaram variação significativa entre os grupos. A IL-6, uma citocina pró-inflamatória e um marcador de inflamação aguda, embora elevada, não conseguiu identificar pacientes com COVID-19 grave. Embora vários estudos indiquem que níveis elevados de IL-6 são um fator prognóstico desfavorável, o estudo em questão demonstrou que a IL-6 estava elevada independentemente do estado do paciente¹⁵.

Em relação aos valores de D-dímero, pode-se afirmar que o valor preditivo clínico do D-dímero elevado no presente estudo corrobora com os achados observados em outros estudos em que o D-dímero elevado foi associado a um risco aumentado de COVID-19 grave e, conseqüentemente, a necessidade de suporte ventilatório^{14,16-18}.

A fisiopatologia da coagulopatia infectada por SARS-CoV2 é complexa, decorrente das interações entre componentes da resposta imune inata, células do sistema hemostático e componentes do plasma, que induzem a produção de citocinas e a expressão do fator tecidual. As citocinas também são aumentadas devido à piora das trocas gasosas e a inflamação pulmonar, que estimula a fibrinólise pulmonar e produz um

aumento detectável do D-dímero. O aumento da expressão do fator tissular é um importante ativador do sistema hemostático¹⁹.

A DIC, por exemplo, ocorre com frequência em pacientes com COVID-19 com insuficiência respiratória grave, conforme evidenciado quando há parâmetro de D-dímero elevado. É uma síndrome adquirida caracterizada por uma ativação difusa da coagulação intravascular, levando à formação e deposição de fibrina na microvasculatura²⁰. Sabe-se que os pacientes com COVID-19 com altos níveis de D-dímero têm um prognóstico pior, cuja correlação é positiva com eventos trombóticos e maior mortalidade²⁰.

Os valores elevados de D-dímero em pacientes com COVID-19 estão associados a desfechos clínicos mais graves, principalmente com taxas mais altas de intubação e mortalidade. Torna-se imperioso acompanhar os parâmetro do D-dímero nas fases iniciais da condição clínica de um paciente com COVID-19, melhorando oportunidades de intervenções precoces¹⁷.

Ademais, o valor de D-dímero pode ser um marcador precoce e útil para aprimorar o manejo dos pacientes com COVID-19. Em uma pesquisa realizada no Hospital Geral de Wuhan na China que objetivou avaliar se níveis elevados de D-dímero poderiam prever a mortalidade em pacientes com a doença, foi evidenciado que um valor aumentado de quatro vezes de D-dímero na admissão do paciente conseguiu prever a mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19¹⁸.

Na análise da curva ROC, bastonetes e segmentados aumentados apareceram como preditores de COVID-19 grave. Pode-se dizer que no passado, era comum acreditar que os neutrófilos tinham principalmente a função imediata de defesa contra bactérias e fungos causadores de doenças²¹. Hoje, sabe-se que o papel desempenhado pelos neutrófilos é mais intrincado e variado do que se pensava. Isso ocorre porque eles também desempenham um papel essencial na proteção contra infecções virais²².

Há um aumento significativo na contagem de neutrófilos entre pacientes com COVID-19²³. Pacientes com a forma grave tinham contagens de neutrófilos notavelmente mais altas do que pacientes com a forma leve a moderada, sem ter coinfeção associada, com por exemplo, a bacteriana. Além disso, a contagem elevada de neutrófilos tem sido associada ao aumento da gravidade da doença e a um pior prognóstico²⁴. Assim como outros biomarcadores, como o D-dímero e a PCR, evidencia-se que a contagem de neutrófilos significativamente elevada pode servir como um indicador para avaliar a gravidade da doença e a condição clínica do paciente²⁵.

Embora os neutrófilos estejam diretamente implicados na eliminação viral do SARS-CoV-2, o recrutamento e a ativação excessivos de neutrófilos podem mediar o

desenvolvimento de tempestades de citocinas e a amplificação da trombose no COVID-19²⁶.

Corroborando com o presente estudo, evidencia-se que a contagem significativamente aumentada de neutrófilos está ligada ao aumento da gravidade da doença e ao mau prognóstico, tornando-o um biomarcador promissor para monitorar a gravidade e a progressão do COVID-19²⁶.

Existe um claro padrão anormal de parâmetros hematológicos em pacientes graves com COVID-19 em comparação com pacientes leves²⁷. Há claras alterações hematológicas devido à infecção por SARS-CoV-2²⁸. Portanto, entender os resultados dos exames de sangue de pacientes com COVID-19 é crucial para facilitar o atendimento ao paciente²⁹.

Uma diminuição dos parâmetros hematológicos em relação à COVID-19 grave foi identificado nas hemácias, hematócritos e hemoglobina. O SARS-Cov-2 ataca a hemoglobina das hemácias ao interagir com a cadeia β do grupo heme, resultando na dissociação do ferro e na formação de um complexo com a porfirina. Isso leva à falta de hemoglobina para o transporte de oxigênio e dióxido de carbono, causando hipóxia, desconforto e insuficiência respiratória^{8,30}.

Em um estudo observacional, foram investigados a prevalência, patogênese e significado clínico da anemia entre 206 pacientes com COVID-19 no momento da internação. A prevalência de anemia foi de 61% na patologia, em comparação com 45% em um grupo de controle. A concentração de hemoglobina não foi relacionada à sobrevivência global que foi, pelo contrário, influenciada pela largura de distribuição dos glóbulos vermelhos, idade, lactato desidrogenase e relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio. Os resultados destacam a anemia como uma manifestação comum na COVID-19. Embora a anemia não influencie diretamente na mortalidade, geralmente afeta pacientes idosos e frágeis³¹.

CONCLUSÃO

Evidenciou-se que os pacientes com COVID-19 grave apresentaram níveis elevados de D-dímero e PCR, indicando uma resposta inflamatória exacerbada e maior risco de complicações tromboembólicas. Além disso, foram observadas alterações no hemograma, como aumento de bastonetes e segmentados, e uma redução nas hemácias, hematócrito e hemoglobina em pacientes hospitalizados, reforçando o impacto da infecção no sistema hematopoiético. Esses achados destacam a importância do monitoramento hematológico

em pacientes com COVID-19, especialmente em casos graves, para uma melhor condução clínica e prognóstico da doença.

O presente estudo apresentou limitações quanto à população e o número de amostras. Tais dados, embora corroborem com a literatura científica, devem ser vistos com cautela em relação à população estudada.

Pode-se concluir que há um claro padrão de anormalidade em relação aos parâmetros hematológicos em pacientes que desenvolvem a forma grave da COVID-19. Entender os resultados dos exames de sangue de pacientes com COVID-19 é crucial para realizar o correto manejo clínico e aprimorar o atendimento ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). WHO Coronavírus (COVID-19) Dashboard, 2023. Disponível em: < <https://covid19.who.int/>>. Acesso em 01 ago. 2023.
2. Brasil. Painel Coronavírus Brasil, 2023. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em 01 ago. 2023.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: N Engl J Med. 2020;58(4):711-2.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China novel coronavirus investigating and research team. a novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
6. Karimi Shahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: a puzzle with many missing pieces. Int J Lab Hematol. 2021;43(2):160-8.
7. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1131-4.
8. Pereira AF, Terra AKA, Oliveira CHS, Terra MC, Oliveira CM, Carvalho LP, et al. Alterações hematológicas e hemostasia na COVID-19: uma revisão de literatura. Research, Society and Development. 2021;10(11):1-17.
9. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood. 2009;113(13):2878-87.
10. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. Crit Care Clin. 2011;27(2):241-51.
11. Field A. Descobrimos a estatística usando o SPSS. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2009

12. Ten-Caten F, Gonzalez-Dias P, Castro Í, Ogava RLT, Giddaluru J, Silva JCS, et al. In-depth analysis of laboratory parameters reveals the interplay between sex, age, and systemic inflammation in individuals with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:579-587.
13. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):343-4.
14. Shreewastav RK, Singh GK, Jha KK, Yadav RK, Gharti SB. Study on status of serum biochemical and hematological parameters in COVID-19 positive patients attending a tertiary care hospital. *Kathmandu Univ Med J.* 2022;20(79):295-300.
15. Natesh G, Parivakkam Mani A, Vadivelu G, Selvaraj P, Yadav S. Assessment of COVID-19 RT-PCR positive symptomatic patients with clinical, hematological, and radiological parameters among three groups: a comparative study. *Cureus.* 2023;15(5):e39681.
16. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomark Med.* 2020;14(12):1091-7.
17. Nemeč HM, Ferenczy A, Christie BD 3rd, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022;88(9):2115-8.
18. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9.
19. Lima JMN. Alterações da coagulação e Covid-19: uma associação entre aspectos epidemiológicos e laboratoriais para o monitoramento da Covid-19. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2021.
20. Orsini MA. et al. Coagulação intravascular disseminada e covid-19: mecanismos fisiopatológicos. *Revista de Saúde.* 2020;11(1):87-90.
21. Ekstedt S, Piersiala K, Petro M, Karlsson A, Kågedal A, Kumlien S, et al. A prolonged innate systemic immune response in COVID-19. *Sci Rep.* 2022;12,(1):e9915.
22. Stegelmeier AA, Darzianiazizi M, Hanada K, Sharif S, Wootton SK, Bridle BW, et al. Type I Interferon-Mediated Regulation of Antiviral Capabilities of Neutrophils. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):e4726.
23. Gonzalez-Mosquera LF, Gomez-Paz S, Lam E, Cardenas-Maldonado D, Fogel J, Adi V, et al. Hematologic involvement as a predictor of mortality in COVID-19 patients in a safety net hospital. *Kans J Med.* 2022;15:8-16.
24. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89-100.
25. Chiang CC, Korinek M, Cheng WJ, Hwang TL. Targeting neutrophils to treat acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease. *Front Pharmacol.* 2020;11:e572009.

26. Li J, Zhang K, Zhang Y. Neutrophils in COVID-19: recent insights and advances. *Virology*. 2023;20(1):e169.
27. Hashemieh M. Hematologic parameters of COVID-19: A review on alteration of hematologic laboratory findings. *Int. J. Pediatr.* 2020;8(9):11921-9.
28. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021-8.
29. Kreidieh F, Temraz S. SARS-CoV-2 infected patient: from a hematologist's perspective. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020078.
30. Ye J, Jiao Y, Zhang Y, Li Z, Zeng X, Deng H, et al. Hematological changes in patients with COVID-19 (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(6):4485-91.
31. Bergamaschi G, Borrelli de Andreis F, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S, et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):239-46.