

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS – FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE**

JEICE DE CÁSSIA DIAS PEREIRA

**UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES
IDENTIFICADAS NO HEMOGRAMA DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

FERNANDÓPOLIS

2023

JEICE DE CÁSSIA DIAS PEREIRA

**UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES IDENTIFICADAS NO
HEMOGRAMA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Artigo Científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Ma. Maria Laís Devólio de Almeida

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE
FERNANDÓPOLIS – SP
2023**

UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES IDENTIFICADAS NO HEMOGRAMA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19

A REVIEW OF THE MAIN CHANGES IDENTIFIED IN THE HEMOGRAM OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

PEREIRA, Jeice de Cássia Dias¹; ALMEIDA, Maria Lais Devólio².
E-mail: jeicedias969@gmail.com; devolio@fef.edu.br

ABSTRACT: *During infection by the Sars-CoV-2 virus, the hematopoietic system is affected and undergoes changes due to systemic infection. Such alterations reflect in the laboratory findings of the CBC, a low-cost and easy-to-perform exam, being easily available in the medical routine. In the course of the disease, these findings were considered as biomarkers in the prognosis, progression and severity of COVID-19. Thus, the objective was to describe the main hematological changes found in patients diagnosed with COVID-19 through a bibliographic review of articles published between 2019 and 2023. It was observed that the hematological changes presented by patients infected with SARS-CoV-2 demonstrated a pattern of alteration, varying according to the stage of the disease, which can predict the worsening and mortality of patients.*

Keywords: *Hematological changes, Blood count and COVID-19, Hematological biomarkers, Laboratory diagnosis of COVID-19.*

RESUMO: Durante a infecção pelo vírus Sars-CoV-2, o sistema hematopoiético é afetado e sofre alterações devido a infecção sistêmica. Tais alterações refletem nos achados laboratoriais do Hemograma, um exame de baixo custo e de fácil execução, sendo facilmente disponível na rotina médica. No decorrer da doença, estes achados foram considerados como biomarcadores no prognóstico, progressão e severidade da COVID-19. Desta forma, objetivou-se descrever as principais alterações hematológicas encontradas em pacientes diagnosticados com COVID-19 através de uma revisão bibliográfica de artigos publicados entre 2019 à 2023. Observou-se que as alterações hematológicas apresentadas pelos pacientes infectados com SARS-

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

² Orientadora e Docente do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

CoV-2 demonstraram um padrão de alteração, variando de acordo com o estágio da doença, podendo prever o agravamento e a mortalidade dos pacientes.

Palavras-Chave: Alterações Hematológicas, Hemograma e COVID-19, Biomarcadores hematológicos, Diagnóstico laboratorial da COVID-19.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (2022), alguns casos de pneumonia foram detectados na província de Hubei, na república Popular da China em trinta e um de dezembro de dois mil e dezenove, entretanto, se tratava de uma nova cepa de coronavírus humano que até então nunca havia sido identificado. Em janeiro de 2020, foi confirmado a nova cepa pelas autoridades chinesas e em março do mesmo ano a Organização Mundial da Saúde (OMS) já declarou estado de surto e eventual pandemia.

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi diagnosticado em 26 de fevereiro de 2020, a partir de infectados provindos de Wuhan, na China. A partir daí, o vírus se espalhou rapidamente pelo país, chegando em seu ápice com 4.249 mortes no período de 24 horas (RESENDE, 2022).

Diante do cenário caótico, pouco se conhecia sobre essa nova cepa e suas consequências. A partir das primeiras pesquisas, constatou-se que o agente causal pertencia a uma família já conhecida desde 1960, denominada Coronavírus, responsáveis por provocar, até então, quadros de infecções respiratórias leves. Porém, a cepa emergente, conhecida atualmente como SARS-CoV-2 ou o “novo coronavírus”, causou um grande impacto nos humanos que resultaram em quadros respiratórios graves (SABIN, 2021).

A doença do coronavírus ficou conhecida por COVID-19 (*Corona Vírus Disease*) e os sintomas assemelhavam-se desde aos de uma gripe comum, como febre, calafrios, dor de garganta, tosse, dispneia, distúrbios olfativos e gustativos até quadros gravíssimos, como a síndrome respiratória aguda. Esta última resultou em rápida internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com agravo súbito e fatal dos sintomas em diversos casos, principalmente quando os indivíduos já eram portadores de comorbidades e/ou senis. Além disso, também haviam os pacientes positivados em exames laboratoriais que, mesmo diante da infecção, se apresentavam

assintomáticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Em relação ao diagnóstico laboratorial, o exame RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) quantitativo foi o mais indicado e utilizado para o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2. Porém, para a sua realização, há necessidade de equipamentos de alto custo e demanda locais com estrutura adequada e equipe técnica capacitada. Além disso sua especificidade pode ser influenciada por vários fatores, entre eles a carga viral e o estágio em que a doença se encontra no momento da coleta. Com isso, pode-se destacar a importância da revisão contínua de diversos métodos diagnósticos, que podem acelerar a identificação, isolamento e tratamento dos pacientes (MOHAMADIAN et al., 2021).

O hemograma é um dos exames mais solicitados na rotina laboratorial e participa de todas as revisões de saúde. Além disso, é considerado um exame de fácil execução, baixo custo não exige uma estrutura física complexa para ser realizado. Por meio dele, avalia-se o número e a morfologia de inúmeras células relacionadas ao sistema imunológico, avaliando suas respostas frente às infecções. Seus parâmetros podem ser utilizados para complementar o diagnóstico e prever a evolução da doença, influenciando consequentemente no prognóstico do paciente (SILVA, 2016).

Diante das complicações hematológicas causadas pela COVID-19, o hemograma se mostrou ainda mais importante, pois alguns de seus parâmetros se mostraram significativos na identificação e prognósticos de pacientes infectados pelo novo coronavírus. Dentre eles, destacam-se: contagem de linfócitos, neutrófilos e plaquetas, volume plaquetário médio (VPM) e razão neutrófilo/linfócito (NLR) (SARMIS, 2021).

Embora o Ministério da Saúde ter decretado o fim da emergência da pandemia da COVID-19 em 17 de abril de 2022, há registros de focos isolados de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 no Brasil. Portanto, é necessário que a literatura científica sempre esteja atualizada referente a dinâmica da doença nos exames laboratoriais, em especial o hemograma, já é considerado o exame mais solicitado na rotina médica.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as principais alterações relatadas no hemograma de pacientes diagnosticados com COVID-19.

2.2 ESPECÍFICO

Identificar as principais alterações encontradas no eritrograma, leucograma e plaquetograma de pacientes com COVID-19 e suas correlações.

3. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que foi elaborada a partir de textos selecionados disponíveis em revistas acadêmicas, artigos científicos e livros, que abordassem o tema “marcadores hematológicos na COVID-19”. Os descritores utilizados foram: COVID-19 e hematologia, hemograma e COVID-19 e Parâmetros hematológicos e COVID-19. Para os resultados e discussão do estudo, foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2019 a 2023, em língua portuguesa e inglesa, que se relacionavam com os descritores apresentados acima.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos trabalhos selecionados, elaborou-se uma tabela com as principais alterações hematológicas que se encontram listadas abaixo (Tabela 1):

Tabela 1: Apresentação dos artigos selecionados para a elaboração deste estudo.

HEMOGRAMA	ALTERAÇÃO RELATADA	AUTORES
Eritrograma	Anemia	Sahu; Cerny (2020). Failace (2015).
	Anemia hemolítica	Algassim <i>et al</i> (2021).
	Policromasia	Berzuni <i>et al</i> (2021).
	Pontilhado basofílico	Berzuno <i>et al</i> (2021).
	Rouleaux	Berzuni <i>et al</i> (2021).
	Autoaglutinação	Berzuni <i>et al</i> (2021).
	Poiquilocitose	Berzuni <i>et al</i> (2021).
	Células de Pincer	Gérard <i>et al</i> (2021).
Leucograma	Linfocitopenia	Xu <i>et al</i> (2020). Huang <i>et al</i> (2020).

	Leucopenia	Huang <i>et al</i> (2020).
	Linfócitos reativos	Fan (2020).
	Linfócitos atípicos	Merino <i>et al</i> (2020).
	Neutrofilia	Saurabh <i>et al</i> (2022).
	Cristais da morte	Cantu <i>et al</i> (2020).
	Monócitos ativados	Singh <i>et al</i> (2020). Zhang <i>et al</i> (2020). Zhang <i>et al</i> (2020).
	Eosinopenia	Sun <i>et al</i> (2020). Zhang <i>et al</i> (2020). Du <i>et al</i> (2020). Rothenberg (2020). Hassani <i>et al</i> ; Lindsey; Perlini <i>et al</i> (2020).
Plaquetograma	Plaquetopenia	Slomka; Kowalewki; Zekanowska (2020).
	Trombocitopenia	Liu <i>et al</i> (2020). Sahu; Cerny; Sather (2020).
	Agregação plaquetária	Qu <i>et al</i> (2020). Xu; Zhou; Xu (2020).
	Megacariócitos	Qu <i>et al</i> (2020). Xu; Zhou; Xu (2020).
	Hiperativação plaquetária	Grobler <i>et al</i> (2020).

Fonte: PEREIRA, 2023.

O período de incubação do vírus SARS-CoV-2 tem duração de até quatorze dias e durante este período, geralmente, nenhuma alteração significativa se apresenta no hemograma. Após o início dos sintomas clínicos, o principal achado é a eosinofilia seguida da linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, além das alterações morfológicas nos linfócitos, neutrófilos, plaquetas e também na série vermelha. Vale ressaltar que tais alterações sofrem mudanças durante a evolução da doença e estão associadas com a progressão ou regressão da mesma (SUN *et al*, 2020). A seguir, foi elaborado tópicos sobre as principais alterações hematológicas relatadas em pacientes diagnosticados com COVID-19.

4.1.1 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RELATADAS NO ERITROGRAMA

O eritrograma é composto pela contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito, além dos índices hematimétricos que refletem a integridade morfológica e coloração das hemácias, como o volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), que juntos podem sinalizar um processo

anêmico. Além disso, também é observado o esfregaço sanguíneo afim de observar as possíveis alterações no tamanho, cor, formato e/ou presença de inclusões eritrocitárias (FAILACE, 2015).

Das alterações apresentadas no eritrograma, a redução da hemoglobina é a mais evidente, fato este que explica o quadro de hipóxia na COVID-19. Embora haver relatos de anemia, esta não foi relatada em todos os casos, mas a redução da hemoglobina é bem evidente nos quadros clínicos mais severos da COVID-19 (SAHU; CERNY, 2020).

A anemia hemolítica autoimune (AIHA) foi relatada na COVID-19, devido ao estresse oxidativo provocado pela infecção por SARS-CoV-2 e foram observadas principalmente quando o nível de hemoglobina (Hb) se encontrava abaixo de 12 g/dL. Os autores relataram que nos casos positivos para AIHA houve mortalidade de 32% (ALGASSIM *et al.*, 2021).

As principais alterações morfológicas da série vermelha incluem policromasia e pontilhado basofílico, provavelmente consequentes de um aumento na contagem de reticulócitos. Grandes formações de *Rouleaux* e autoaglutinação têm sido relatadas em pacientes diagnosticados com COVID-19 (Figura 1). *Rouleaux* é atribuído a um aumento de imunoglobulinas e fibrinogênio, decorrentes das infecções virais e a autoaglutinação uma característica comum da AIHA (BERZUINI *et al.*, 2021).

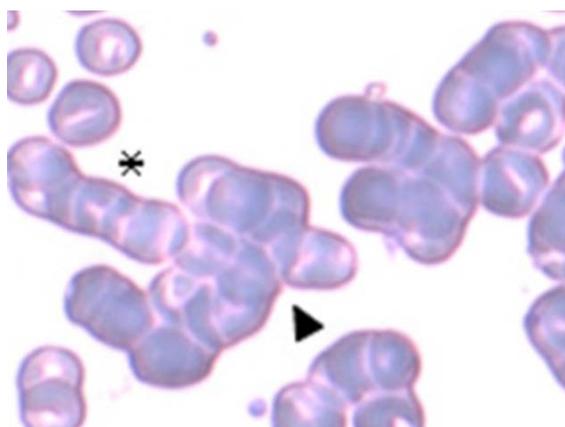


Figura 1. Formação de autoaglutinação (ponta de seta) e *Rouleaux* (asterisco) de esfregaço sanguíneo de indivíduo com 43 dias de internação, apresentando teste direto de antiglobulina (TAD) positivo. Fonte: Adaptado de BERZUINI *et al.*, 2021.

A presença de alterações na forma das hemácias (poiquilocitose) foram bastantes relatadas, sendo as mais comuns: estomatócitos, esferócitos, knizócitos e

esquizócitos (Figura 2):

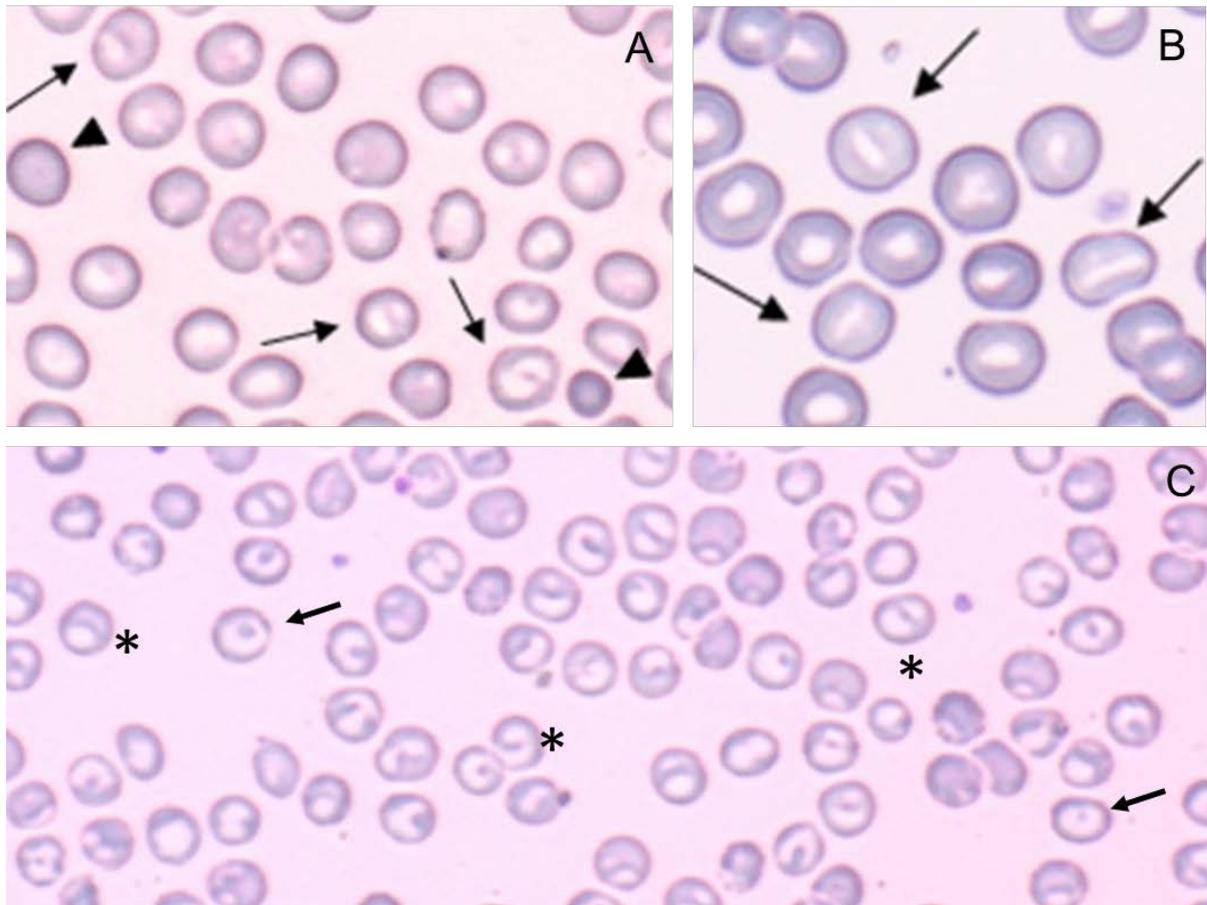


Figura 2. Achados de poiquilocitose em pacientes com anemia relacionada à COVID-19. **(A)** Esferócitos (ponta de seta) e Knizócitos (setas). **(B)** Estomatócitos (setas). **(C)** Grande quantidade de Knizócitos (asteriscos) e codócitos (setas). Fonte: Adaptado de BERZUINI et al., 2021.

Além disso, a presença de hemácias em forma de cogumelo, denominadas como Células Pincer (células em pinça) também foram relatadas como um achado interessante nos relatos da série vermelha. Tais células, embora sejam um achado característico da patologia Esferocitose Hereditária, também podem ser vistas em quadros de hemólise induzida por oxidante, devido a remoção de dois corpos de Heinz. A presença dessas células (Figura 3) em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 sugere um papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da doença (BERZUINI et al., 2021). Um estudo conduzido por Gérard e colaboradores (2021), a presença de anisocitose, policromasia e Células Pincer foram relatadas em 66% dos pacientes infectados pelo novo coronavírus.

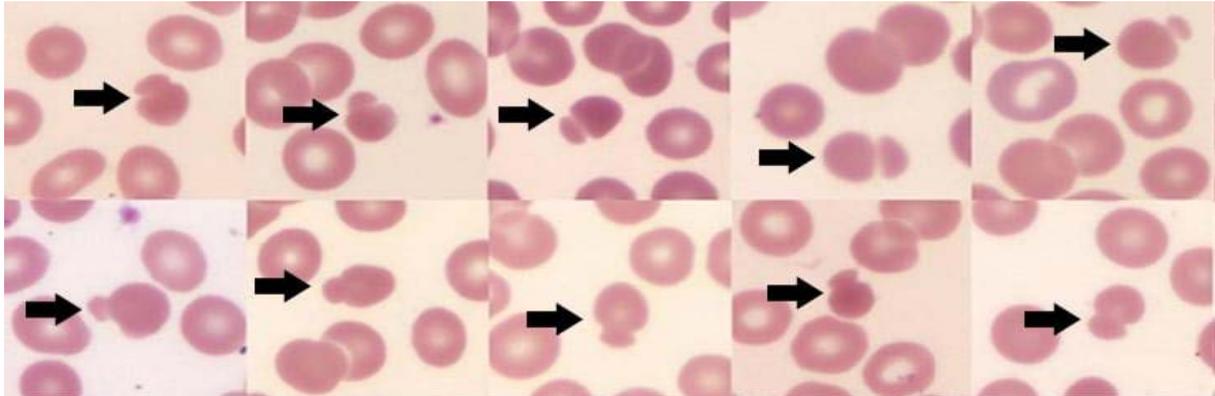


Figura 3. Células Pincer (setas) visualizadas em esfregaço sanguíneo de diversos indivíduos infectados por SARS-CoV-2. Fonte: GÉRARD *et al.*, 2021.

4.1.2 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RELATADAS NO LEUCOGRAMA

O leucograma se mostrou o mais alterado em pacientes infectados com o SARS-CoV-2, o que se justifica pela fisiopatologia da doença, que cursa com uma inflamação generalizada (BERZUINI *et al.*, 2021). A linfocitopenia é o principal achado nos hemogramas de pacientes infectados e mesmo ainda não compreendido, sugere-se que tal achado seja devido a presença de receptores ECA-2 (enzima conversora de angiotensina II) na superfície dos linfócitos. Estas células se tornam mais susceptíveis à infecção viral e posterior lise devido a tempestade de citocinas, aumento nos níveis de interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que promovem a apoptose dos linfócitos (XU *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado em Wuhan, em dois mil e vinte, com quarenta e um pacientes internados, tiveram o hemograma analisado e notou-se que 25% dos hospitalizados apresentavam leucopenia e 63% linfocitopenia (HUANG *et al.*, 2020). Tais resultados foram de encontro com a pesquisa de Guan e colaboradores (2020), onde foram avaliados 1099 pacientes infectados com Sars-CoV-2, onde linfocitopenia e leucopenia foram achados em 83% e 33,7% dos pacientes, respectivamente.

Além disso, em um estudo conduzido por FAN (2020) que analisou os esfregaços sanguíneos de pacientes positivos, foram relatados linfócitos reativos, sendo a maioria apresentando diferenciação plasmocitária (aspecto linfoplasmocitóide) (Figura 4). Os linfócitos reativos são aqueles não malignos, caracterizados por um aumento anormal em consideração aos linfócitos maduros e

síntese de DNA ativa, com morfologia diversificada, variando de paciente para paciente (SHIFTAN; MENDELSON, 1978).

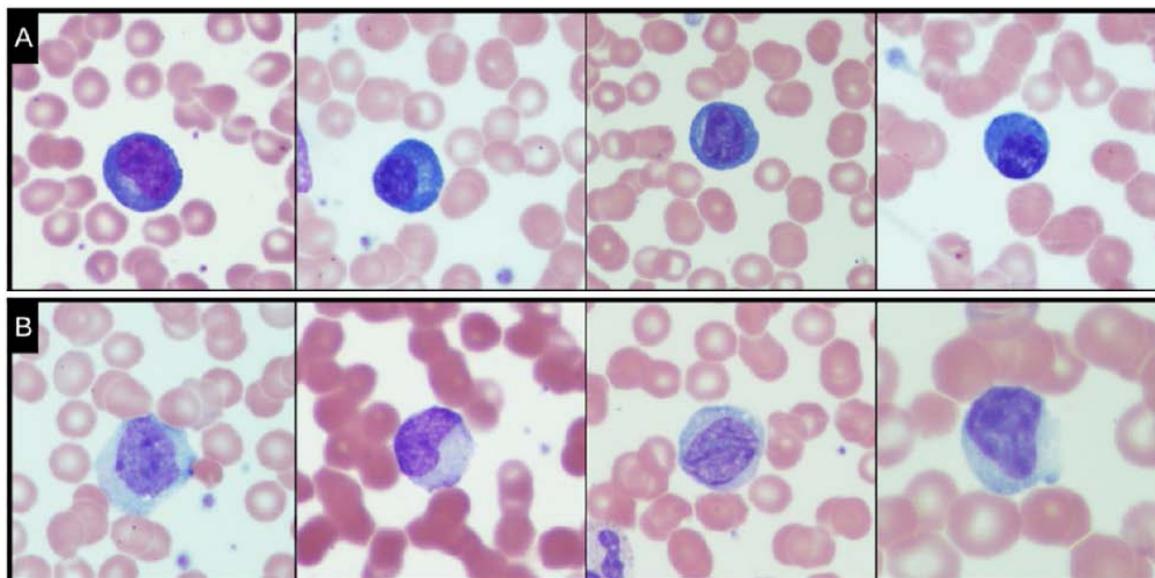


Figura 4. Alterações morfológicas em linfócitos de esfregaço sanguíneo de pacientes infectados com o SARS-CoV-2. **(A)** Linfócitos reativos com características plasmocitóides, apresentando citoplasma azul escuro, núcleo excêntrico e tamanho pequeno. **(B)** Linfócitos reativos mostrando tamanho grande, citoplasma amplo e grânulos citoplasmáticos ocasionais. Fonte: Adaptado de EL JAMAL et al., 2020.

Merino e colaboradores (2020), associaram a partir dos seus achados, uma possível associação entre a presença de linfócitos atípicos com uma melhor regulação da resposta imune e reabilitação dos pacientes apresentando a COVID-19 (MERINO *et al*, 2020).

A neutrofilia também foi um achado relatado em hemogramas de pacientes infectados com o coronavírus. No aspecto morfológico, os neutrófilos se apresentaram com núcleo hipolobulado, apresentando granulações grosseiras, que anteviam resultados positivos no exame de RT-PCR (SAURABH *et al.*, 2022).

Em indivíduos apresentando a fase aguda da doença foram encontrados um aumento significativo do número de neutrófilos com inclusões azul-esverdeadas, denominados como cristais da morte (Figura 5), considerado um péssimo prognóstico para os pacientes. Além dos neutrófilos, os cristais da morte estar presentes também em monócitos. São denominados assim devido a 65% dos pacientes evoluírem a morte rapidamente após a sua visualização (em cerca de 72 horas). Tais inclusões

são correlacionadas com lesões graves no tecido (CANTU *et al*, 2020).

Ainda em seu estudo, Cantu e colaboradores (2020) relacionaram o aparecimento das inclusões azul-esverdeadas em até 20 dias após o teste inicial de COVID-19, correlacionadas com elevações agudas das enzimas transaminases, ácido láctico e lactado desidrogenase. Houve mortalidade dos pacientes após esses achados, que variaram de 48 horas até 10 dias.

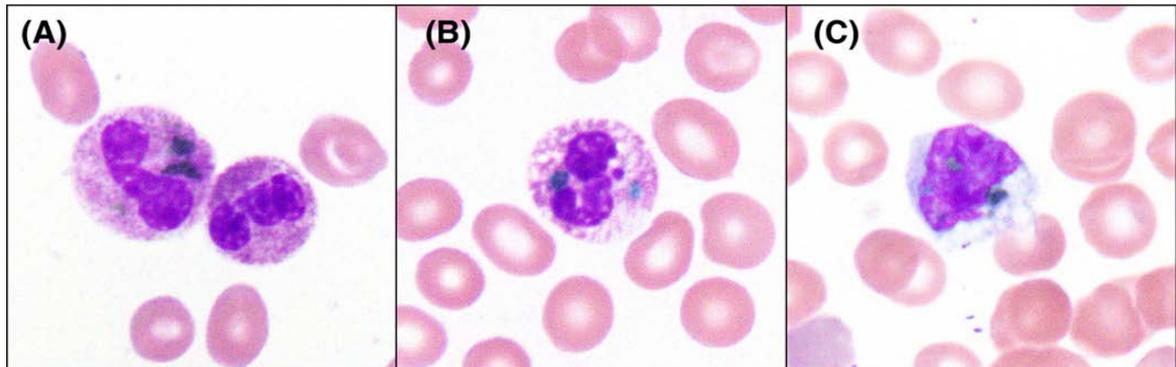


Figura 5. Presença de inclusões azul-esverdeadas em neutrófilos **(A)**, **(B)** e monócito **(C)** em esfregaços sanguíneos de pacientes que evoluíram de forma letal após a infecção pelo SARS-CoV-2. Fonte: Adaptado de CANTU *et al.*, 2020.

Também foi relatado alterações morfológicas nos monócitos. Singh e colaboradores (2020), relataram monócitos ativados exibindo uma vacuolização citoplasmática e alguns grânulos (Figura 6). Zhang (2020) relata que tais achados demonstram uma evidência de luta contra agentes infecciosos e em seu estudo também encontrou monócitos atípicos maiores e vacuolizados em esfregaços sanguíneos de pacientes com COVID-19.

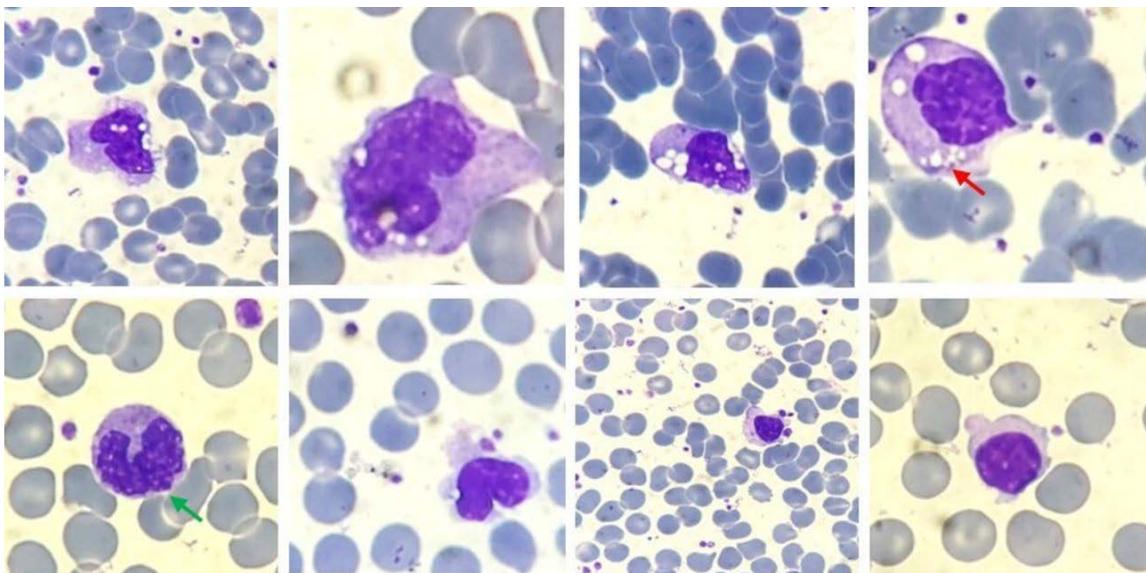


Figura 6. Esfregaços sanguíneos evidenciando monócitos ativados com vacuolização citoplasmática proeminente e alguns grânulos (pequena seta vermelha). Bolhas nucleares (pequena seta verde) também foram observadas. Fonte: SINGH et al., (2020).

Sun e colaboradores (2020), demonstraram que houve uma significativa diminuição do número de eosinófilos em pacientes com sintomas brandos da COVID-19 e que este achado é muito comum no início da infecção. Zhang et al (2020) relataram que mais da metade dos pacientes admitidos com COVID-19 apresentavam eosinopenia (contagem absoluta $<0,02 \times 10^9$ células/L) no dia da admissão da internação. Da mesma forma, Du et al (2020) observaram que 81% dos pacientes apresentavam contagem diminuída de eosinófilos no momento da internação.

Foi observado que a resolução da eosinopenia é considerado um indicador de melhora do estado clínico da COVID-19, onde os níveis de eosinófilos melhoraram significativamente antes da alta na maioria dos pacientes hospitalizados (ROTHENBERG, 2020).

A fisiopatologia da eosinopenia na COVID-19 permanece incerta, até então considerada multifatorial, envolvendo a inibição da saída de eosinófilos da medula óssea, bloqueio da eosinopoiese, redução da expressão de receptores de quimiocinas/fatores de adesão e/ou apoptose direta de eosinófilos induzida por Interferons (IFNs) do tipo 1, liberados durante a infecção aguda (HASSANI et al., 2020; LINDSEY, 2020; PERLINI *et al*, 2020).

4.1.3 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RELATADAS NO PLAQUETOGRAMA

Anomalias na contagem plaquetária são frequentemente relatadas em doenças ocasionadas por vírus. A redução na contagem plaquetária no sangue periférico é uma condição clínica recorrente associada a infecções pelo SARS-CoV-2 (SŁOMKA; KOWALEWSKI; ŻEKANOWSKA, 2020).

Foram observados que alguns pacientes apresentaram manifestações cutâneas como petéquias e pequenos hematomas. A redução das plaquetas circulantes pode contribuir para o aparecimento de desordens hemorrágicas, favorecendo a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e contribuindo com falência múltipla de órgãos. A trombocitopenia em pacientes infectados pelo SARS-

CoV-2 é devido a combinação de diversos fatores, sendo que a baixa contagem de plaquetas é um importante indicador prognóstico de severidade e de mortalidade dos pacientes com COVID-19 (SAHU; CERNY, 2020, SATHLER, 2020).

Liu et al. (2020) observaram que a trombocitopenia no momento da admissão estava associada com a mortalidade quase três vezes maior que em pacientes sem trombocitopenia.

O mecanismo que o SARS-CoV-2 utiliza para desencadear a trombocitopenia não é compreendido por completo, mas suspeita-se que a injúria tecidual pulmonar desencadeia um processo imunológico com a participação das plaquetas. Isso resulta em uma ativação e agregação plaquetária nos pulmões, com formação de trombos e consumo local de plaqueta e megacariócitos (QU *et al.*, 2020; XU; ZHOU; XU, 2020).

Em um artigo de revisão, Grobler et al. (2020) apontou implicações vasculares da COVID-19, relacionando-as com biomarcadores circulantes e com hiperativação plaquetária, disfunção endotelial e eritrocítica. Entre estes biomarcadores destacam-se a P-selectina, a fibrina, o D-dímero e o fator de von Willebrand.

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que o vírus SARS-CoV-2 desencadeia alterações no sistema hematopoiético, que reflete nos achados laboratoriais do hemograma. Isso evidencia a extrema relevância em que este exame possui na rotina clínica da COVID-19.

Em pacientes que evoluíram de maneira letal, houve um agravamento dessas alterações laboratoriais e que a partir desta constatação, esses achados puderam ser utilizados como biomarcadores de prognóstico, progressão e de severidade da doença.

Deste modo, o hemograma se mostrou bastante útil na rotina da COVID-19, pois além de ser considerado um exame de baixo custo e de fácil execução, colaborou com a conduta terapêutica enquanto outros exames complementares eram solicitados e realizados.

Os principais achados do hemograma relacionados à COVID-19 foram neutrofilia, linfocitopenia e trombocitopenia, além dos achados morfológicos, como linfócitos reativos, neutrófilos com granulações tóxicas e monócitos vacuolizados. No eritrograma, as principais alterações se resumiram em policromasia, pontilhados basofílicos, agregados de hemácias e poiquilocitose com destaque para hemácias em

formato de cogumelo.

Evidencia-se que, mesmo a OMS ter declarado o fim da pandemia da COVID-19, casos isolados ainda são recorrentes a nível mundial. Com isso, é necessário que as revisões sobre essa temática sejam sempre realizadas, afim de que todos os profissionais da saúde estejam atualizados diante de uma suspeita da doença.

REFERÊNCIAS

AGBUDUWE, C.; BASU, S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. **European journal of haematology**, London, Reino Unido, v. 105, n. 5, p. 540-546, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/ejh.13491>. Acesso em: 8 abr. 2023.

ALGASSIM, A. A. et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. **Ann Hematol** 100:37–43, 2021. Acesso em: 8 jun. 2023.

BERZUINI, ALESSANDRA *et al.* Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. **Blood Transfusion**, v. 19, n. 1, p. 34, 2021. Acesso em: 9 abr. 2023.

BRASIL. Principais sintomas causados pela Covid-19. Ministério da Saúde **Centers of Disease Control and Prevention**, Câmara de São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/coronavirus/covid-19/>. Acesso em: 10 abr. 2023.

CANTU, M. D. *et al.* Clinical significance of blue-green neutrophil and monocyte cytoplasmic inclusions in SARS-CoV-2 positive critically ill patients. **British Journal of Haematology**, Nova Iorque, Estados Unidos, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16882>. Acesso em: 9 abr. 2023.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The lancet, Wuhan, China**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, jan, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). Acesso em: 9 abr. 2023.

CHEN, ZHI MIN *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. **World journal of pediatrics**, v. 16, n. 3, p. 240-246, 2020. Acesso em: 9 abr. 2023.

DU et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. **Am J Respir Crit Care Med**. Jun 1;201(11):1372-1379, 2020. Acesso em: 8 jun. 2023.

FAN, B. E. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply. **American journal of hematology**, v. 95, n. 8, p. E215-E215, 2020. Acesso em: 9 abr. 2023.

GÉRARD, D. *et al.* Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19?. **British Journal of Haematology**, Vandoeuvre les Nancy, França, v. 192, n. 2, p. 230-230, jan, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17127>. Acesso em: 9 abr. 2023.

GROBLER, C. et al. Covid-19: The Rellercoaster of Fibrin (Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, 51-68, 2020 Acesso em: 8 jun. 2023..

GUAN, WEI-JIE *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. Acesso em: 9 abr. 2023.

HASSANI, M. et al. Differentiation and activation of eosinophils in the human bone marrow during experimental human endotoxemia. **Journal of Leucocyte Biology**, v. 108, n. 5, p. 1665-1671, 2020. Acesso em: 8 jun. 2023.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, Wuhan, China, v. 395, n. 10223, p. 497-506, jan, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 9 abr. 2023.

KREIDIEH, F.; TEMRAZ, S. SARS-CoV-2 Infected Patient: from a Hematologist's Perspective. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Beirute, Libano, v. 12, n. 1, out, 2020. Doi: <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.078>. Acesso em: 10 abr. 2023.

LINDSLEY, A. W.; SCHWARTZ, J. T.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Cincinnati, Estados Unidos, v. 146, n. 1, p. 1-7, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>. Acesso em: 9 abr. 2023.

LIPPI, G.; MATTIUZZI, C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. **Hematology, transfusion and cell therapy**, Verona, Itália, v. 42, p. 116-117, abri, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.03.001>. Acesso em: 9 abr . 2023.

LIPPI, G; PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, Verona, Itália, v. 58, n. 7, p. 1063-1069, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>. Acesso em: 9 abr. 2023.

LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. **Clinica Chimica Acta**, Cincinnati, USA, v. 506, p. 145-148, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>. Acesso em: 9 abr. 2023.

LIU, Y; SUN, W.; GUO, Y.; CHEN, L.; ZHANG, L.; ZHAO, S.; LONG, D.; YU, L. Association between platelets parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. **Platelets**, v. 31, n. 4, p. 490-496, 2020. Acesso em: 8 jun. 2023.

MERINO, A. *et al.* Atypical lymphoid cells circulating in blood in COVID-19 infection: morphology, immunophenotype and prognosis value. **Journal of clinical pathology**, Barcelona, Espanha, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207087>. Acesso em: 9 abr. 2023.

MINGOTE, Bruna. Decretado fim da emergência sanitária global de Covid-19. **Revista Senado**, Brasil 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/radio/1/noticia/2023/05/08/decretado-fim-da-emergencia-sanitaria-global-de-covid-19>. Acesso em: 24 mai. 2023.

MOHAMADIAN, M. *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, Zanjan, Iran, v. 23, n. 2, p. e3303, jan, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>. Acesso em: 9 abr, 2023.

ORGANIZAÇÃO: Pan-Americana de Saúde. **PAHO**, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 10 mar. 2023.

PERLINI, S. *et al.* Eosinopenia could be a relevant prognostic biomarker in patients with coronavirus disease 2019. In: **Allergy and Asthma Proceedings**, Génova, Itália. OceanSide Publications, Inc, 2020. p. e80-e82, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200079>. Acesso em: 9 abr. 2023.

QU, R. *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. **Journal of medical virology**, Wuhan, China, v. 92, n. 9, p. 1533-1541, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>. Acesso em: 1 mai. 2023.

RESENDE, RODRIGO. Dois anos do primeiro caso de coronavírus no Brasil. **Rádio Senado**, 2022. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/radio/1/noticia/2022/02/23/dois-anos-do-primeiro-caso-de-coronavirus-no-brasil>. Acesso em: 10 mar.2023.

ROTHENBERG, SCOTT. The global impact of COVID-19 on drug purchases: A cross-sectional time series analysis. **Journal of the American Pharmacists Association**, United States, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154431912100563X>. Acesso em: 9 abr. 2023.

SABIN. Como surgiu o coronavírus? Veja o que se sabe sobre a origem do vírus. **Blog Sabin**, 2021. Disponível em: <https://blog.sabin.com.br/covid-19/como-surgiu-o-coronavirus/?amp=1>. Acesso em: 10 mar. 2023.

SAHU, K. K.; CERNY, J. A review on how to do hematology consults during COVID-19 pandemic. **Blood reviews**, Worcester, Estados Unidos, p. 100777, nov, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100777>. Acesso em: 9 abr. 2023.

SARMIS, Abdurrahman *et al.* Can Hemogram Parameters Predict a Positive PCR: Result in COVID-19?. **Bangladesh Journal of Medical Science**, p. 118-124, 2021. Acesso em: 10 mar. 2023.

SATHLER, P. C. Hemostatic abnormalities in COVID-19: A guided review. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 92, jul, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020200834>. Acesso em: 1 mai. 2023.

SAURABH, ANIMESH *et al.* Evaluation of Hematological Parameters in Predicting Intensive Care Unit Admission in COVID-19 Patients. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 4, n. 1, p. 1-5, 2022. Acesso em: 9 abr, 2023.

SINGH, A. *et al.* Morphology of COVID-19–affected cells in peripheral blood film. **BMJ Case Reports CP**, Ludiana, Índia, v. 13, n. 5, p. e236117, mai, 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-236117>. Acesso em: 9 abr, 2023.

SHIFTAN, THOMAS A.; MENDELSON, JOHN. The circulating “atypical” lymphocyte. **Human pathology**, v. 9, n. 1, p. 51-61, 1978. Acesso em: 1 mai. 2023.

SILVA, G.F.R.D. *et al.* Comparação dos perfis bioquímicos e hematológicos de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos: alta hospitalar e óbito. **Research, Society and Development**, v. 11, n2, p. 1-18, 2022. Acesso em: 9 abr, 2023.

SŁOMKA, A.; KOWALEWSKI, M.; ŻEKANOWSKA, E. Coronavirus disease 2019 (COVID–19): A short review on hematological manifestations. **Pathogens**, Bydgoszcz, Polônia, v. 9, n. 6, p. 493, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9060493>. Acesso em: 1 mai. 2023.

SUN, S. *et al.* Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. **Clinica Chimica Acta**, Wenzhou, China, v. 507, p. 174-180, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>. Acesso em: 9 abr, 2023.

TAN, L. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal transduction and targeted therapy**, Wuhan, China, v. 5, n. 1, p. 1-3, mar, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>. Acesso em: 9 abr

TECNOLOGIA E INOVAÇÃO, Ministério da Ciência. **Boletim de vigilância genômica do Sars-CoV-2 aponta mudanças no perfil epidemiológico do vírus**. Gov SP, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/noticias/2022/07/boletim-de-vigilancia-genomica-do-sars-cov-2-aponta-mudancas-no-perfil-epidemiologico-do-virus>. Acesso em: 18 mar. 2023.

XU, P.; ZHOU, Q.; XU, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. **Annals of hematology**, Changchun, China, v. 99, n. 6, p. 1205-1208, abril, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>. Acesso em: 1 mai. 2023.

YÜCE, Meral; FILIZTEKIN, Elif; ÖZKAYA, Korin Gasia. COVID-19 diagnosis-a review of current methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 2021. Acesso em: 1 mai. 2023.

ZHANG, J. *et al.* **Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China**. **Allergy**, Wuhan, China, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, fev, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/all.14238>. Acesso em: 1 mai. 2023.

ZHANG, Y. *et al.* **Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19**. **Thrombosis research**, China, v. 193, p. 110-115, jun, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.008>. Acesso em: 8 jun. 2023.

ZINI, G. *et al.* **Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19.**
American Journal of hematology, Roma, Itália, abril, 2020. Doi:
<https://doi.org/10.1002/ajh.25824>. Acesso em: 1 mai. 2023.