

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO FARMÁCIA

Nicolly Fernandes de Souza

**Avaliação do perfil hemostático de pacientes diagnosticados com COVID-19 em dois  
hospitais da Grande Florianópolis**

Florianópolis

2022

Nicolly Fernandes de Souza

**Avaliação do perfil hemostático de pacientes diagnosticados com COVID-19 em dois hospitais da Grande Florianópolis**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Farmacêutica.  
Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dra.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Souza, Nicolý Fernandes de  
Avaliação do perfil hemostático de pacientes  
diagnosticados com COVID-19 em dois hospitais da Grande  
Florianópolis / Nicolý Fernandes de Souza ; orientador, Ana  
Carolina Rabello de Moraes, 2022.  
60 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. COVID-19. 3. Hemostasia. 4. Exames  
laboratoriais. 5. Hemograma. I. Moraes, Ana Carolina  
Rabello de . II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Graduação em Farmácia. III. Título.

Nicolly Fernandes de Souza

**Avaliação do perfil hemostático de pacientes diagnosticados com COVID-19 em dois hospitais da Grande Florianópolis**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutica” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 06 de dezembro de 2022.

---

Prof<sup>a</sup>. Liliete Canes de Souza, Dr<sup>a</sup>.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Ana Carolina Rabello de Moraes, Dr<sup>a</sup>.  
Orientadora  
Instituição ACL/UFSC

---

Laura Otto Walter, Dr<sup>a</sup>.  
Avaliadora  
Instituição PGFAR/UFSC

---

Prof. Marcos José Machado, Dr.  
Avaliador  
Instituição ACL/UFSC

Este trabalho é dedicado à minha família e a todos aqueles que serão auxiliados a partir deste.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela vida, por todas as bênçãos derramadas em mim e por todas as oportunidades. Grata a Ele por me conceder uma família unida e maravilhosa.

Agradeço a minha mãe Teresinha, que me criou com toda sua dedicação e nunca mediu esforços para ver suas filhas felizes. Obrigada por me mostrar o caminho de Deus.

Ao meu companheiro João Vitor, que é meu maior apoiador, incentivador e meu porto seguro, que sempre fez o impossível para me ver feliz. Sem ele, nada disso seria possível.

A minha irmã Camila, que hoje é mestre em Farmácia, me fez seguir os seus passos, ao demonstrar tanto amor pelo curso e pela Universidade Federal, obrigada por sempre me incentivar, ser uma inspiração para mim, acreditar no meu potencial e por todos os conselhos. Você foi essencial na minha trajetória. Além disso, me deu um dos maiores presentes, que é ser madrinha do Lucca.

A minha irmã Sabrina e sobrinha Yasmin, que mesmo longe, são essenciais na minha vida. Yasmin que me ensinou a ser tia e me ensina todo dia como é ser forte frente às diversas tribulações, a tia te ama e faz o impossível para te ver feliz.

A todos meus colegas da faculdade, em especial Giulia, Giulio, Karina, Lucas, Matheus e Stephanie, que foram fundamentais durante esses cinco anos de graduação. Obrigada pelas risadas, conversas e noites de estudos.

A professora Ana Carolina, a qual tenho imensa admiração, obrigada por me orientar no desenvolvimento deste trabalho e compartilhar comigo seu conhecimento. É um exemplo de professora e pessoa.

A banca, agradeço a disponibilidade em avaliar meu trabalho. Em especial, a Dr<sup>a</sup>. Laura, que me auxiliou durante minha primeira iniciação científica e disponibilizou os dados deste trabalho.

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa de grande impacto mundial causada por um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2. A doença foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde em 31 de dezembro de 2019, quando o seu primeiro caso foi notificado em Wuhan, na República Popular da China. Apenas em 11 de março de 2020, após o vírus se espalhar por todo o mundo, foi declarada a pandemia por SARS-CoV-2. Relatos indicam que as manifestações trombóticas como embolia pulmonar, trombose venosa profunda e trombose arterial tornaram-se frequentes em indivíduos hospitalizados com a doença grave e estão associadas ao aumento do risco de morte. A alteração hemostática desses pacientes é caracterizada por alterações nos parâmetros laboratoriais: concentração de dímero-D, concentração de fibrinogênio, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e concentração de plaquetas. Visto que a anormalidade hemostática está correlacionada com a gravidade da doença, as alterações nos exames da coagulação tornaram-se marcadores de mau prognóstico. Diante da importância do perfil hemostático em pacientes com COVID-19, este trabalho teve como objetivo analisar o hemograma e os dados laboratoriais relacionados aos parâmetros hemostáticos de pacientes diagnosticado com COVID-19 atendidos no Hospital Universitário Professor Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC/EBSERH) e no Hospital Nereu Ramos, e correlacionar com diferentes graus de gravidade da doença e com o desfecho clínico, a fim de contribuir no conhecimento para o diagnóstico laboratorial, prognóstico e monitorização da coagulopatia associada à COVID-19. Os dados, gentilmente cedidos pela doutora Laura Otto Walter, foram coletados de pacientes diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR ou teste de antígeno em até 15 dias, atendidos no período de agosto de 2020 a junho de 2021 no HU/UFSC/EBSERH e no Hospital Nereu Ramos de Florianópolis. Participaram do estudo 157 pacientes, que foram classificados de acordo com a gravidade da doença em: não grave (N=66), grave (N=32) e crítico (N=59). Em todos os pacientes foi realizado o hemograma, entretanto, os exames complementares foram realizados apenas em alguns pacientes internados. Neste estudo, a mediana de idade dos pacientes foi de 55 anos, com predominância de homens, principalmente no quadro mais grave da doença. A diminuição no número de hemácias, concentração de hemoglobina e no hematócrito, assim com a leucocitose, representada pelo aumento do número de neutrófilos e basófilos, acompanhada de linfopenia e eosinofilia, foram considerados marcadores relevantes para a gravidade da doença. Além disso, as razões derivadas do hemograma, relação neutrófilo linfócito e relação plaqueta linfócito, também se relacionaram com a gravidade da doença. A concentração de dímero-D não diferiu entre os diferentes quadros clínicos, mas se manteve acima do valor de referência, o que indica que há ativação da coagulação e da fibrinólise nesses pacientes. A partir deste trabalho, pode-se concluir que os exames laboratoriais convencionais, como o hemograma, são de importância para avaliação da gravidade de pacientes diagnosticados com COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19. Hemostasia. Exames laboratoriais. Hemograma.

## **EVALUATION OF THE HEMOSTATIC PROFILE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19 IN TWO HOSPITALS IN GREATER FLORIANÓPOLIS**

COVID-19 is an infectious disease of great global impact caused by a new coronavirus, called SARS-CoV-2. The disease was recognized by the World Health Organization on December 31, 2019, when its first case was reported in Wuhan, People's Republic of China. Only on March 11, 2020, after the virus had spread throughout the world, a SARS-CoV-2 pandemic was declared. Reports indicate that thrombotic manifestations such as pulmonary embolism, deep vein thrombosis, and arterial thrombosis have become frequent in hospitalized individuals with severe disease and are associated with an increased risk of death. The hemostatic alteration in these patients is characterized by alterations in laboratory parameters: D-dimer concentration, fibrinogen concentration, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet concentration. Since hemostatic abnormality is correlated with disease severity, changes in coagulation tests have become markers of poor prognosis. Given the importance of the hemostatic profile in patients with COVID-19, this study aimed to analyze the blood count and laboratory data related to the hemostatic parameters of patients diagnosed with COVID-19 treated at the Professor Ernani de São Thiago University Hospital of the Federal University of Santa Catarina (HU/UFSC/EBSERH) and Hospital Nereu Ramos, and correlate with different degrees of disease severity and clinical outcome, in order to contribute to knowledge for laboratory diagnosis, prognosis and monitoring of coagulopathy associated with COVID-19. The data, kindly provided by doctor Laura Otto Walter, were collected from patients diagnosed with COVID-19 by RT-PCR or antigen test within 15 days, seen from August 2020 to June 2021 at HU/UFSC/EBSERH and at the Nereu Ramos Hospital in Florianópolis. A total of 157 patients participated in the study, who were classified according to the severity of the disease as: non-severe (N=66), severe (N=32) and critical (N=59). Blood count was performed in all patients; however complementary exams were performed only in some hospitalized patients. In these studies, the median age of the patients was 55 years, with a predominance of men, especially in the most severe condition of the disease. The decrease in the number of red blood cells, hemoglobin concentration and hematocrit, as well as leukocytosis, represented by the increase in the number of neutrophils and basophils, accompanied by lymphopenia and eosinophilia, were considered relevant markers for the severity of the disease. In addition, the ratios derived from the blood count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio, were also related to disease severity. The concentration of D-dimer did not differ between the different clinical conditions, but remained above the reference value, which indicates that there is activation of coagulation and fibrinolysis in these patients. From this work, it can be concluded that conventional laboratory tests, such as the blood count, are important for assessing the severity of patients diagnosed with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19. Hemostasis. Laboratory tests. Hemogram.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Interação do SARS-CoV-2 com o receptor da ECA2.....	16
Figura 2 – Mecanismos da coagulação.....	20
Figura 3 – A atuação da imunohemostasia contra a disseminação de patógenos.....	21
Figura 4 - Mecanismos da imunotrombose.....	22
Figura 5 - Interação plaqueta-neutrófilo.....	23
Figura 6 - A interação entre o sistema complemento e a coagulação.....	25
Figura 7 - Interação entre NETs, sistema complemento e a coagulação.....	25
Figura 8 - Infecção por SARS-CoV-2.....	27
Figura 9 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	29
Figura 10 – Fisiopatologia da coagulopatia associada à COVID-19.....	30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	34
Tabela 2 – Resultados do hemograma dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	35
Tabela 3 – VPM (fL) dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	36
Tabela 4 – Presença de macroplaquetas no hemograma dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	37
Tabela 5 – Concentração de dímero-D (ng/mL) dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	37
Tabela 6 – TP e RNI dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	38
Tabela 7 – TTPa dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	38
Tabela 8 – Associação entre o quadro clínico e o desfecho dos pacientes diagnosticados com COVID-19.....	38
Tabela 9 – Relação entre os exames laboratoriais e o desfecho.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP - Difosfato de adenosina

Ang II - Angiotensina II

AT1 - Receptor do tipo 1 de Angiotensina II

ATP - Trifosfato de adenosina

C - Componente do complemento

CCL5 - Ligante 5 de quimiocina

CXCL4 - Fator plaquetário 4

COVID-19 - Doença coronavírus 2019

DAMPS - Padrões moleculares associados a danos

EP - Embolia pulmonar

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2

FI - Fibrinogênio

F1a - Fibrina

FII - Protrombina

FIIIa - Trombina

FV – Fator V

FVa - Fator V ativado

FVIIa - Fator VII ativado

FVIIIa - Fator VIII ativado

FIXa - Fator X ativado

FX - Fator X

FXa - Fator X ativado

FXIa - Fator XI ativado

FXIIa - Fator XII ativado

FT - Fator tecidual

FvW - Fator de von Willebrand

GP - Glicoproteína

H - Histona

HU/UFSC/EBSERH - Hospital Universitário Professor Ernani de São Thiago da  
Universidade Federal de Santa Catarina

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

ICAM-2 - Molécula de adesão intercelular 2

ICTV - Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus

IL-1 - Interleucina do tipo 1

IL-6 - Interleucina do tipo 6

IL-8 - Interleucina do tipo 8

IMC - Índice de massa corporal

MAC - Complexo de ataque à membrana

MBL - Lectina ligante de manose

NETs - Armadilhas extracelulares de neutrófilos

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAI-1 - Inibidor do ativador do plasminogênio-1

PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos

PARs - Receptores ativadores de protease

PDF - Produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio

PDI - Proteína dissulfeto isomerase

PRRs - Receptores de reconhecimento de padrões

PSGL-1 - Ligante da glicoproteína da P-selectina 1

RBD - Domínio de ligação ao receptor

RNI - Razão normalizada internacional

RNL - Relação neutrófilo-linfócito

RPL - Relação plaqueta-linfócito

RT-PCR - Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real

S - Spike

SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SDRA - Síndrome do desconforto respiratório agudo

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

t-PA - Ativador do plasminogênio do tipo tecidual

TA - Trombose arterial

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEV – Tromboembolismo venoso

TFPI - Inibidor da via do fator tecidual

TMPRSS2 - Protease transmembrana serina 2

TNF-a – Fator de necrose tumoral-alfa

TP - Tempo de Protrombina

TT - Tempo de trombina

TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada

TXA2 - Tromboxano A2

UTI - Unidade de terapia intensiva

VPM - Volume plaquetário médio

WPBs - Corpos de Weibel-Palade

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	Hemostasia.....	18
<b>2.1.1</b>	<b>Hemostasia primária .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Hemostasia secundária.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Fibrinólise.....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Imunohemostasia .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1.5</b>	<b>Exames laboratoriais da hemostasia.....</b>	<b>26</b>
2.2	COVID-19 e Hemostasia.....	26
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
3.1	Objetivo Geral .....	31
3.2	Objetivos Específicos .....	31
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
4.1	MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
4.2	DADOS LABORATORIAIS .....	32
4.3	VARIÁVEIS ANALISADAS .....	32
4.4	ANÁLISE ESTÁTISTICA.....	33
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES.....	34
5.2	RESULTADOS LABORATORIAIS .....	35
5.3	DESFECHO CLÍNICO .....	38
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
	<b>ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos.....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) é uma infecção respiratória aguda causada por um vírus zoonótico, pertencente ao gênero betacoronavírus, denominado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) de Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (*Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020*).

O novo coronavírus foi descoberto a partir do sequenciamento do genoma completo de amostras de lavado bronco alveolar de pacientes notificados em dezembro de 2019 com pneumonia grave e que estiveram no mercado de peixes e animais silvestres de Huanan (*Huanan Seafood Wholesale Market*), em Wuhan, na China (WHO, 2020; ZHOU, 2020; ZHU, 2020). Devido à alta transmissibilidade, o vírus rapidamente se espalhou pelo mundo e foi declarado uma pandemia em 11 de março de 2020. A disseminação global foi conceituada pelo diretor geral da Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma "emergência de saúde pública de interesse internacional" (HU, 2020; WHO, 2020).

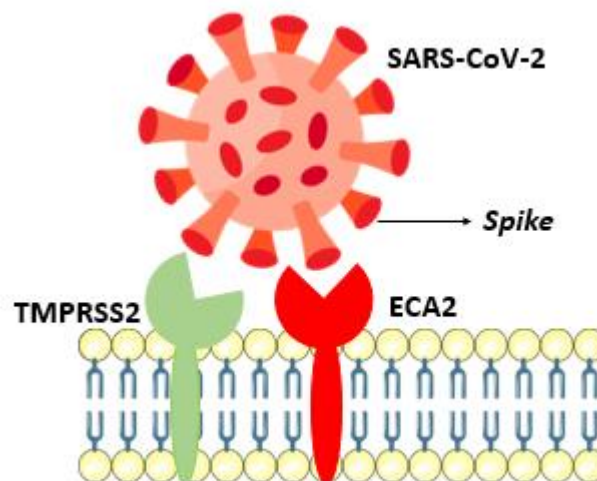
A pandemia por SARS-CoV-2 causou um grande impacto socioeconômico global e está associada a elevadas taxas de mortalidade, o que envolve um grande desafio para o sistema de saúde. Até 20 de novembro de 2022, o vírus infectou mais de 634 milhões de pessoas em todo o mundo e foi responsável por mais de 6,6 milhões de mortes (WHO, 2022). No Brasil, até 23 de novembro de 2022, foram confirmados mais de 35 milhões de casos e registrados mais de 689 mil óbitos. Em relação às macrorregiões, nessa mesma época, o Sul apresentou a maior taxa de incidência com 24.753,6 casos por 100 mil habitantes, com destaque para Santa Catarina, que registrou 26.478,5 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2022).

Apesar de o Sul do Brasil apresentar uma grande taxa de incidência de COVID-19, um estudo epidemiológico, realizado em 2020 nas unidades de terapia intensiva (UTI) de todo o Brasil, mostrou que os pacientes graves internados na UTI do Hospital Universitário Professor Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC/EBSERH) apresentaram uma taxa de mortalidade menor quando comparado às outras unidades da macrorregião, estando abaixo da média nacional (RANZANI *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da COVID-19 envolve a interação da proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2 com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A ligação viral às células é mediada pela união do domínio de ligação ao receptor (RBD) da subunidade S1 da

proteína S ao receptor ECA2, enquanto a entrada viral depende da clivagem da proteína S na junção S1/S2 pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e furina. O receptor ECA2 é expresso na superfície de diversas células, principalmente nos pneumócitos tipo II, células epiteliais pulmonares (Figura 1). Devido a isso, os sintomas pulmonares representam as principais manifestações clínicas da COVID-19 (LI, 2003; MOHAMADIAN, 2021; ZHOU, 2020). Apesar dessa elevada “afinidade” pelo tecido pulmonar, os casos podem variar desde assintomáticos até a insuficiência respiratória grave e falência de múltiplos órgãos, capaz de levar à morte devido à rápida replicação do vírus associada à ativação de diferentes cascatas proteolíticas e uma forte resposta imunológica (EPSTEIN; HOLLENBERG, 2022; ZHANG, 2021).

Figura 1 – Interação do SARS-CoV-2 com o receptor da ECA2.



Protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2); Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2); Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Fonte: A autora.

Diante das diferentes apresentações clínicas, a OMS classificou a doença de acordo com a sua gravidade em COVID-19 não grave, grave e crítica. Os pacientes críticos são definidos a partir do critério utilizado para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições que exigem o fornecimento de terapia de suporte à vida, como ventilação mecânica. Os pacientes graves são aqueles que apresentam saturação de oxigênio menor que 90% no ar ambiente, frequência respiratória maior que 30 respirações por minutos em adultos ou sinais de dificuldade respiratória grave. Os pacientes classificados como não grave são definidos como aqueles com ausência de qualquer critério para COVID-19 grave ou crítico (WHO, 2021).



De acordo com os dados epidemiológicos, idosos, imunossuprimidos e pacientes que possuem comorbidades como doenças pulmonares, diabetes, obesidade e hipertensão, estão mais propensos a evoluir para a forma grave da doença e possuem maior risco de mortalidade. Além disso, outros dados indicam que homens são mais suscetíveis à doença do que as mulheres. Porém, apesar de existirem os grupos de risco, a doença grave também pode se desenvolver em jovens e pacientes sem comorbidades (CHEN *et al.*, 2020; COSTAGLIOLA; SPADA; CONSOLINI, 2021; GRASSELLI, 2020; PIETROBON *et al.*, 2020; WANG, 2020; WU, 2020).

As principais complicações decorrentes da infecção pelo coronavírus incluem as coagulopatias, avaliadas a partir das alterações nos exames laboratoriais da hemostasia, que apresentam concentrações elevadas de dímero-D e fibrinogênio, prolongamento de tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e trombocitopenia leve. Interessantemente, estudos mostram que pacientes que faleceram por COVID-19 apresentaram um aumento significativo da concentração do dímero-D quando comparados com os pacientes sobreviventes. Diante disso, os parâmetros laboratoriais relacionados à hemostasia tornaram-se marcadores de mau prognóstico e a anormalidade hemostática está, atualmente, correlacionada com a gravidade da doença (LIAO *et al.*, 2020; ZHANG *et al.* 2021; ZHOU *et al.*, 2020).

A incidência de trombose e sequelas tromboembólicas em pacientes internados na UTI com COVID-19 varia de 20 a 31%. A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) variou de 18 a 27%, sendo a embolia pulmonar (EP) o agravo mais comum (81%), enquanto a trombose arterial (TA) representou apenas 1,1 a 3,7% dos casos. Esses dados indicam que a avaliação laboratorial da hemostasia nos pacientes infectados pode auxiliar a determinar o prognóstico e o curso da doença (ABOU-ISMAIL *et al.*, 2020; KLOK *et al.*, 2020).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HEMOSTASIA

A hemostasia é definida como um mecanismo fisiológico essencial cuja finalidade é manter o sangue em um estado fluido na corrente sanguínea, cessar o sangramento após uma lesão vascular e restaurar a integridade do vaso. Esse processo ocorre a partir do equilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes (AUSTIN, 2017; JOBLING; EYRE, 2013).

O processo da hemostasia é formado por uma sequência de eventos que envolvem as células endoteliais, plaquetas, fatores de coagulação, anticoagulantes naturais, proteínas da fibrinólise e seus inibidores. Para fins didáticos, este processo é dividido em três etapas: hemostasia primária, hemostasia secundária e fibrinólise. A hemostasia primária é caracterizada pela formação do tampão plaquetário a partir da adesão e agregação das plaquetas ao vaso danificado, enquanto a hemostasia secundária, que ocorre de forma simultânea, é responsável por formar uma rede de fibrina a partir dos fatores de coagulação. Por último, para o rompimento do coágulo formado e para garantir um fluxo sanguíneo normal, ocorre a fibrinólise (GALE, 2011; WINTER *et al.*, 2017; ZAGO *et al.*, 2014).

Apesar de a hemostasia ser um mecanismo de proteção, ele pode se tornar um processo patológico e induzir a formação de trombos nos vasos sanguíneos, o que impedirá o fluxo de sangue e o fornecimento deste para os tecidos. Este desvio patológico, denominado trombose, é a causa mais frequente de mortalidade em todo o mundo, pois é capaz de causar acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, microangiopatia trombótica, entre outras complicações (ENGELMANN; MASSBERG, 2006).

#### 2.1.1 Hemostasia primária

As células endoteliais, que constituem a superfície interna dos vasos sanguíneos, possuem um papel central na hemostasia, pois possuem a função de regular o tônus vascular e garantir uma superfície antitrombótica para o fluxo sanguíneo a partir da liberação de substâncias, que incluem o óxido nítrico, prostaciclina, fator de ativação plaquetária, endotelina e inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Porém, após uma lesão endotelial ou a partir de estímulos agressivos, como de citocinas inflamatórias ou hipóxia, as células endoteliais passam a expressar os fatores pró-coagulantes da camada subendotelial, dentre eles o fator de von Willebrand (FvW) e o fator tecidual (FT), e moléculas de adesão como a

P-selectina, por exemplo, que são responsáveis por promover a adesão de leucócitos e plaquetas à parede dos vasos (LASNE; JUDE; SUSEN, 2006; MEZGER, 2019; PALTA, 2014; ZAGO *et al.*, 2014).

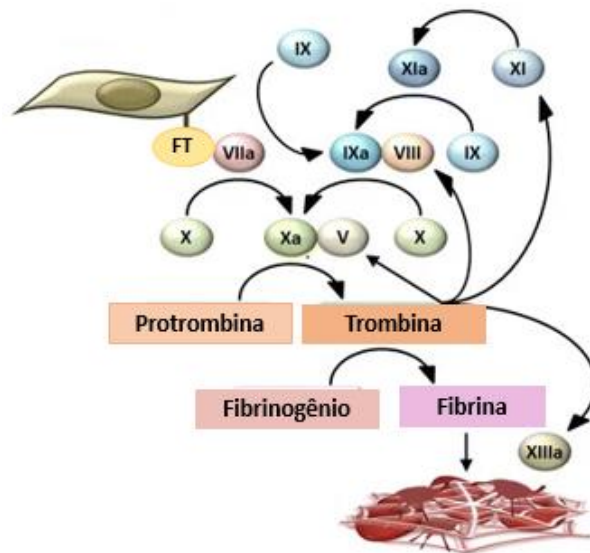
O FvW é uma glicoproteína (GP) multimérica que está presente nos plasma, no subendotélio, armazenada em corpos de Weibel-Palade (WPBs) no endotélio e nos grânulos alfa das plaquetas. O FvW é secretado pelo endotélio após uma resposta inflamatória ou lesão endotelial, o que dará início à hemostasia primária, de acordo com o modelo clássico da hemostasia. A afinidade do FvW pelo colágeno e pelo receptor GPIb/IX/V, expresso na superfície das plaquetas, promove a adesão plaquetária. A adesão desencadeia a ativação plaquetária, o que permitirá que ocorra a liberação do conteúdo dos grânulos alfa plaquetários, que contêm P-selectina, fibrinogênio, fatores V e VIII (FV e FVIII, respectivamente) da coagulação, fator IV plaquetário, fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento tumoral- $\alpha$ , e grânulos densos, ricos em difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), cálcio e serotonina. Estas substâncias são responsáveis por recrutar mais plaquetas e leucócitos para o local da lesão, bem como favorecer o início da cascata de coagulação. Uma vez ativadas, as plaquetas passam a expressar na sua superfície a GPIIb/IIIa, receptor pelo qual o fibrinogênio irá se ligar e formar pontes entre as plaquetas, num processo denominado de agregação. A agregação culminará na formação de um tampão plaquetário primário (DENIS; LENTING, 2012; KAZMI; BOYCE; LWALEED, 2015; LASNE; JUDE; SUSEN, 2006; PALTA; SAROA; PALTA, 2014).

### **2.1.2 Hemostasia secundária**

Paralelamente ao processo da ativação plaquetária, ocorre a coagulação sanguínea (Figura 2), que é dividida, de acordo com o modelo celular, em três fases: iniciação, amplificação e propagação. A coagulação é iniciada a partir da exposição do FT, que é uma glicoproteína transmembrana presente no subendotélio e na superfície das células endoteliais ativadas e dos monócitos ativados por estados patológicos como infecções. O FT, quando exposto, se liga ao fator VII ativado (FVIIa) circulante no plasma. O complexo FT/FVIIa é capaz de ativar mais FVII, bem como os fatores IX e X (FIXa e FXa, respectivamente) da coagulação. O FXa se liga ao FV ativado (FVa) e converte pequenas concentrações de protrombina (FII) em trombina (FIIa), essa etapa é conhecida como iniciação. A trombina gerada na fase de iniciação irá retroalimentar a coagulação pela ativação dos fatores V, VIII e

XI (FVa, FVIIIa e FXIa, respectivamente) e de receptores da superfície plaquetária, dentre eles os receptores ativadores de protease (PAR), essa fase é conhecida como amplificação. Além de possuir efeitos pró-coagulantes e pró-inflamatórios, exercidos pela ativação de PAR, a trombina catalisa a conversão do fibrinogênio (FI) em fibrina (FIIa), o que aumenta a estabilidade do tampão plaquetário, esse fenômeno é conhecido como fase de propagação (KAZMI, BOYCE, LWALEED, 2015; PALTA, SAROA, PALTA, 2014; ZAGO *et al.*, 2014).

Figura 2 – Mecanismos da coagulação.



Fator tecidual (FT); Fatores V ao XII (I ao XII); Fator ativado (a). Fonte: adaptado de ITO, 2014.

### 2.1.3 Fibrinólise

Por fim, para que ocorra a lise do coágulo, o sistema fibrinolítico irá atuar no FIIa formado. O plasminogênio circulante, que se adere ao coágulo, é convertido em plasmina pela ação do ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA), liberado pelas células endoteliais. A plasmina cliva o FIIa, resultando na formação de produtos de degradação da fibrina, dentre eles o dímero-D (ZAGO *et al.*, 2014).

### 2.1.4 Imunohemostasia

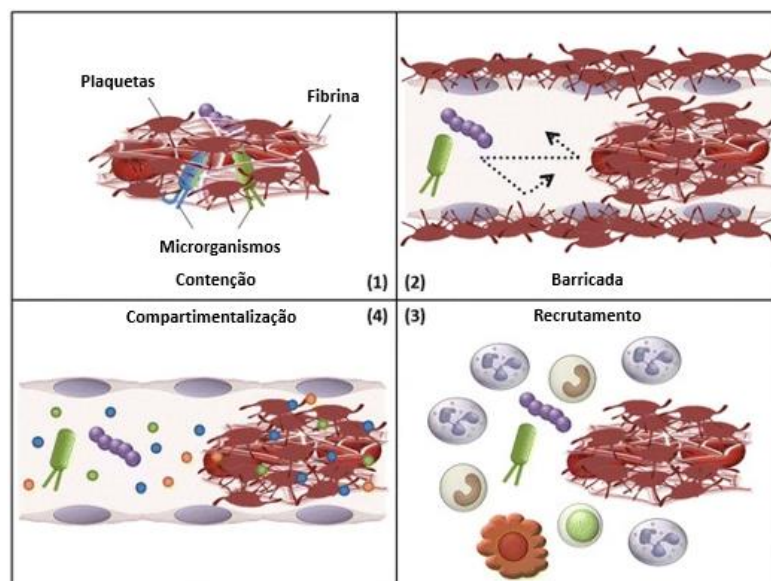
Além das principais funções da hemostasia, que são manter a fluidez do sangue e interromper o sangramento após uma lesão vascular, sabe-se que esse mecanismo fisiológico,

em conjunto com o sistema imune inato, possui um grande papel na resposta do hospedeiro a patógenos. Os processos em que a hemostasia atua junto ao sistema imune são denominados de imunohemostasia (ENGELMANN; MASSBERG, 2006; KOUPENOVA, *et al.*, 2018; JAVA, *et al.*, 2020).

A imunohemostasia é um processo fisiológico caracterizado pela formação de trombos no interior dos vasos sanguíneos a partir de estratégias e mecanismos que abrangem a atuação de plaquetas, fatores de coagulação, células imunes e o sistema complemento, com o objetivo de detectar patógenos na vasculatura, impedir a sua disseminação e consequentemente proteger o hospedeiro (ENGELMANN; MASSBERG, 2006; KOUPENOVA *et al.*, 2018; JAVA *et al.*, 2020).

De maneira geral, conforme apresentado pela Figura 3, a imunohemostasia atua a partir de quatro mecanismos fisiológicos: (1) formação de trombos para contenção dos patógenos invasores; (2) as redes de fibrina formam barricadas protetoras que impedem a disseminação e a invasão tecidual por patógenos; (3) o acúmulo e a deposição de fibrina, fibrinogênio e produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio promovem o recrutamento e ativação de células imunes adicionais para o local da infecção e/ou dano tecidual; (4) a compartimentalização, produzida pelos trombos intravasculares, concentra peptídeos antimicrobianos, que facilita o contato com o patógeno e, consequentemente, a sua morte (ENGELMANN; MASSBERG, 2006; ITO, 2014).

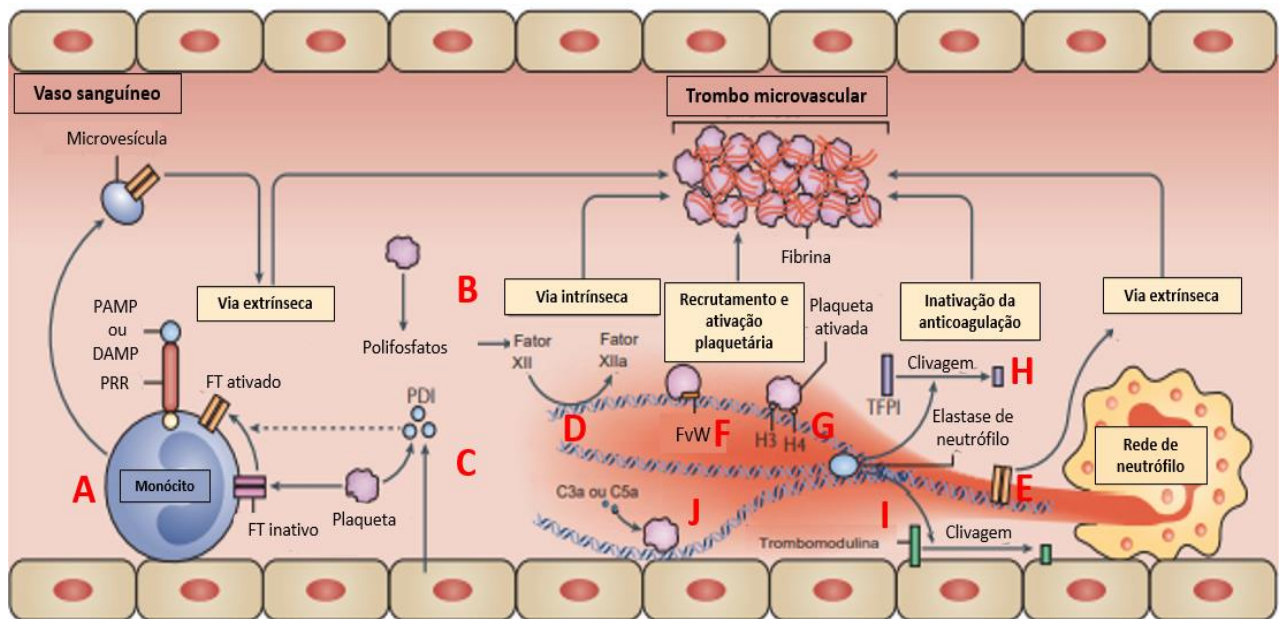
Figura 3 – A atuação da imunohemostasia contra a disseminação de patógenos.



Fonte: adaptado de ITO, 2014.

Os leucócitos são as principais células responsáveis pela defesa do organismo e reconhecem a presença de patógenos a partir da ligação dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e/ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs) aos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Nos monócitos, o reconhecimento de patógenos, ativa o FT expresso em sua superfície, o que iniciará a via extrínseca da coagulação (Figura 4A) (ENGELMANN; MASSBERG, 2006).

Figura 4 – Mecanismos da imunotrombose.



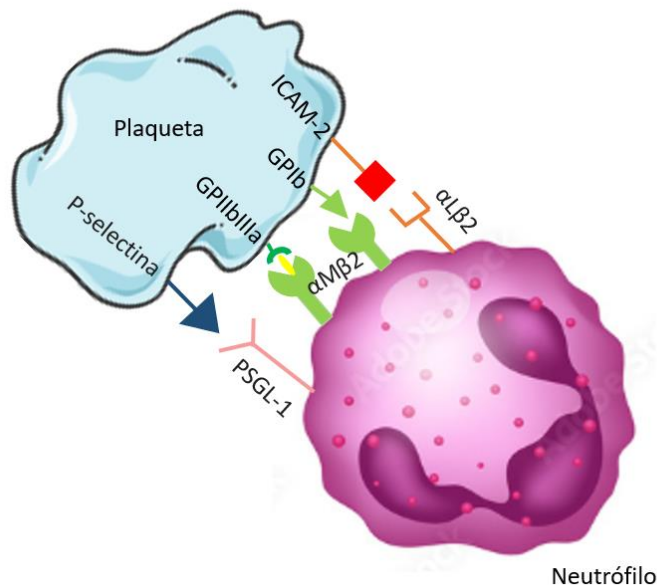
Componente do complemento (C); Fator de von Willebrand (FvW); Fator tecidual (FT); Histona (H); Padrões moleculares associados a danos (DAMP); Padrões moleculares associados a patógenos (PAMP); Proteína dissulfeto isomerase (PDI); Receptores de reconhecimento de padrões (PRR); Inibidor do fator tecidual (TFPI).  
Fonte: adaptado de ENGELMANN; MASSBERG, 2006.

As plaquetas também desempenham um papel importante na resposta contra patógenos, sendo essenciais no suporte da imunotrombose. Plaquetas ativas liberam polifosfatos que são capazes de iniciar a coagulação pela via intrínseca (Figura 4B). Entretanto, a principal atividade imunológica desenvolvida pelas plaquetas em uma infecção envolve o recrutamento de células imunes para o local da lesão ou da infecção a partir da expressão de receptores de superfície e moléculas de adesão. Além disso, as plaquetas também estimulam a expressão do FT pelos monócitos a partir da secreção de DAMPs, como a proteína dissulfeto isomerase (PDI) (Figura 4C) (ANDREWS; ARTHUR; GARDINER, 2014; ENGELMANN; MASSBERG, 2006; KOUPENOVA *et al.*, 2018; PANKRATZ *et al.*, 2016; WIENKAMP; ERPENBECK; ROSSAINT, 2022). As plaquetas, quando ativadas,

incorporam em sua superfície a P-selectina e o CD40, que são moléculas de adesão responsáveis pela interação das plaquetas com os leucócitos. A P-selectina plaquetária se liga ao ligante da glicoproteína da P-selectina 1 (PSGL-1), presente nos leucócitos, enquanto o CD40 se liga ao CD154 leucocitário. Essa interação leva a formação de agregados plaqueta-leucócito. Os principais leucócitos envolvidos nesse processo são os monócitos e os neutrófilos, que são essenciais para iniciar a resposta imune inata (ANDREWS; ARTHUR; GARDINER, 2014; KOUPENOVA *et al.*, 2018; PANKRATZ *et al.*, 2016; WIENKAMP; ERPENBECK; ROSSAINT, 2022).

A interação plaqueta-neutrófilo desencadeia uma cascata de sinalização no leucócito que causa a sua ativação e leva a ativação de proteínas presentes na superfície dos neutrófilos. O que firma a adesão das plaquetas aos leucócitos são a proteína  $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ , que se ligam a GPIb e a GPIIb/IIIa, e a proteína  $\alpha\text{L}\beta\text{2}$ , que se liga à molécula de adesão intercelular 2 (ICAM-2) de plaquetas, conforme mostra na Figura 5 (ANDREWS; ARTHUR; GARDINER, 2014; KOUPENOVA *et al.*, 2018; PANKRATZ *et al.*, 2016; ROSSAINT; MARGRAF; ZARBOCK, 2018; WIENKAMP; ERPENBECK; ROSSAINT, 2022).

Figura 5 – Interação plaqueta-neutrófilo.



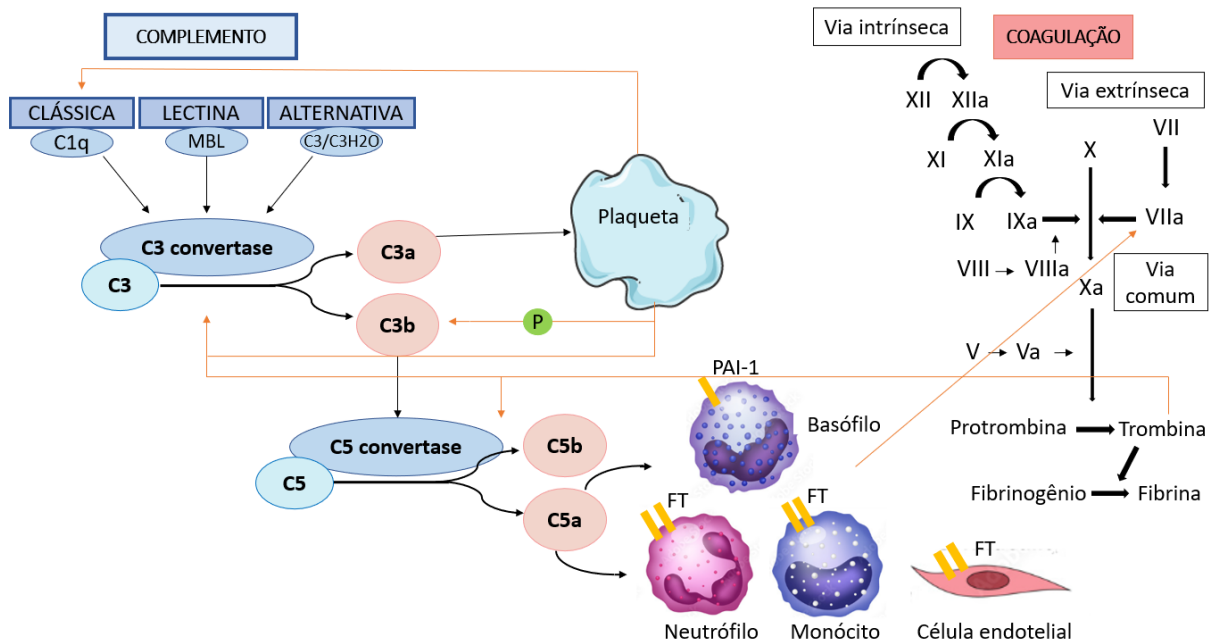
Ligante da glicoproteína da P-selectina 1 (PSGL-1); Glicoproteína Ib (GPIb); Molécula de adesão intercelular 2 (ICAM-2). Fonte: adaptado de ROSSAINT; MARGRAF; ZARBOCK, 2018.

Adicionalmente, as plaquetas, quando ativadas, liberam quimiocinas como o fator plaquetário 4 (CXCL4) e a ligante 5 de quimiocina (CCL5) que, além de recrutarem e ativarem neutrófilos, estimulam a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) (ANDREWS; ARTHUR; GARDINER, 2014; KOUPENOVA *et al.*, 2018; PANKRATZ *et al.*, 2016). As NETs são armadilhas formadas por treliças de DNA e histonas (H), liberadas pelos neutrófilos com o objetivo de isolar o patógeno. Visto que são redes carregadas eletrostaticamente, as NETs são capazes de iniciar a coagulação por ativar diretamente o FXII (Figura 4D) e por expor o FT (Figura 4E). Além disso, as NETs também auxiliam no recrutamento e ativação de plaquetas por dois mecanismos: i) ao se ligarem ao FvW circulante, facilitando o acesso das plaquetas à proteína (Figura 4F); ii) e pela exposição de H3 e H4 e catepsina G (Figura 4G). As NETs também são constituídos por enzimas, como elastase de neutrófilos e mieloperoxidase, que clivam e oxidam anticoagulantes naturais, respectivamente, incluindo o TFPI (Figura 4H) e a trombomodulina (Figura 4I), causando a sua inativação e, portanto, propagação da coagulação (ENGELMANN; MASSBERG, 2006; KOUPENOVA *et al.*, 2018; JAVA *et al.*, 2020; WIENKAMP; ERPENBECK; ROSSAINT, 2022).

Além de interagirem com a coagulação, os NETs também estimulam a ativação do sistema complemento (Figura 4J) que, por sua vez, também auxiliam a imunohemostasia através da ativação de plaquetas e fatores da coagulação (ENGELMANN; MASSBERG, 2006; KOUPENOVA *et al.*, 2018; JAVA *et al.*, 2020; WIENKAMP; ERPENBECK; ROSSAINT, 2022). O sistema complemento é iniciado a partir de três vias: via clássica, via alternativa e via da lectina. As três vias irão gerar reações em cascata de serina-proteases que clivam proteínas do complemento e levam à formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que tem como função matar patógenos. Estudos mostram que a interação entre o sistema complemento e a coagulação, conforme apresentado na Figura 6, envolve a ativação plaquetária pelo componente do complemento 3a (C3a), e a indução da expressão do FT em células endoteliais e leucócitos, e do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) pelo C5a. Além disso, os fatores de coagulação FXa, FXIa, trombina e plasmina podem clivar tanto C5 quanto C3 e gerar C5a e C3a de forma robusta, ambos envolvidos na resposta inflamatória, em especial, na ativação de neutrófilos. Ademais, as plaquetas contribuem para amplificação do complemento, pois estimulam a via clássica, auxiliam na clivagem de C3 e fosforilam C3b, o que promove o aumento da vida útil da molécula (BONT; BOELEN; PRUIJN, 2019; AMARA *et al.*, 2008; MARKIEWSKI *et al.*, 2007).



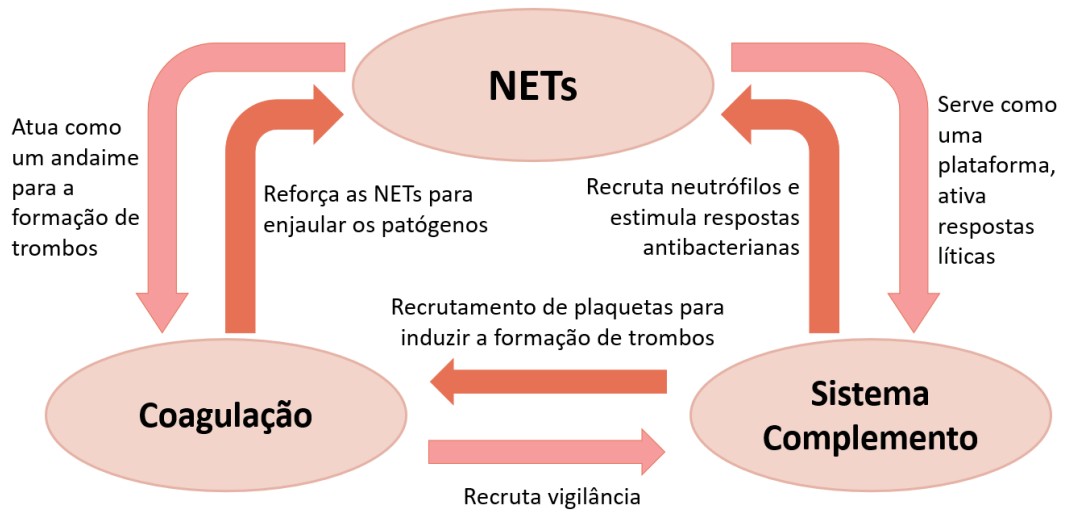
Figura 6 – A interação entre o sistema complemento e a coagulação.



Componente do complemento (C); Fator tecidual (FT); Fatores V ao XII (I ao XII); Fator ativado (a); Lectina ligante de manose (MBL); P-selectina (P); Inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1). Fonte: adaptado de MARKIEWSKI *et al.*, 2007.

A interação e cooperação entre a coagulação, o sistema complemento e as NETs é fundamental para a proteção do hospedeiro em infecções (Figura 7). Entretanto, a ativação excessiva das células imunes e a formação descontrolada de trombos pode desencadear um estado patológico com consequente agravamento da doença primária.

Figura 7 - Interação entre NETs, sistema complemento e a coagulação.



Armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). Fonte: adaptado de BONT; BOELENS; PRUIJN, 2019.

### 2.1.5 Exames laboratoriais da hemostasia

A avaliação laboratorial da hemostasia tem como objetivo identificar distúrbios hemorrágicos ou trombóticos, além de auxiliar na monitorização terapêutica antitrombótica. Consiste em técnicas que são divididas de acordo com o processo que avaliam: i) técnicas que avaliam a hemostasia primária, ou seja, analisam a quantidade e função plaquetária; ii) ensaios que avaliam a coagulação sanguínea e os sistemas reguladores da coagulação; e iii) técnicas que avaliam a fibrinólise (ZAGO *et al.*, 2014).

Os principais testes relacionados à avaliação da hemostasia primária são: tempo de sangramento, concentração de plaquetas e agregação plaquetária. O estudo da coagulação é realizado a partir dos métodos coagulométricos que ainda se baseiam na formação do coágulo de fibrina pelas vias extrínseca (iniciada pela ligação do FT ao FVIIa) e intrínseca (iniciada a partir do FXIIa pelo cininogênio de alto peso molecular e pela pré-caliceína), mesmo que fisiologicamente a ativação da coagulação não ocorra por essas vias. Os métodos mais comumente empregados para avaliar a coagulação são: i) TP, que avalia os fatores envolvidos na via extrínseca e comum (fatores VII, X, II e fibrinogênio); ii) TTPa, que avalia os fatores da via intrínseca e comum (fatores XII, XI, IX, VIII, X, II e fibrinogênio); iii) tempo de trombina (TT), que avalia a conversão do fibrinogênio em fibrina; iv) dosagem de fibrinogênio; v) avaliação da atividade de anticoagulantes circulantes; e vi) dosagem de fatores. A análise da atividade fibrinolítica pode ser realizada por meio da: i) identificação ou dosagem dos produtos de degradação da fibrina/fibrinogênio (PDF); ou pela ii) dosagem de dímero-D, um marcador indireto da ativação da coagulação e da fibrinólise (ZAGO *et al.*, 2014).

## 2.2 COVID-19 E HEMOSTASIA

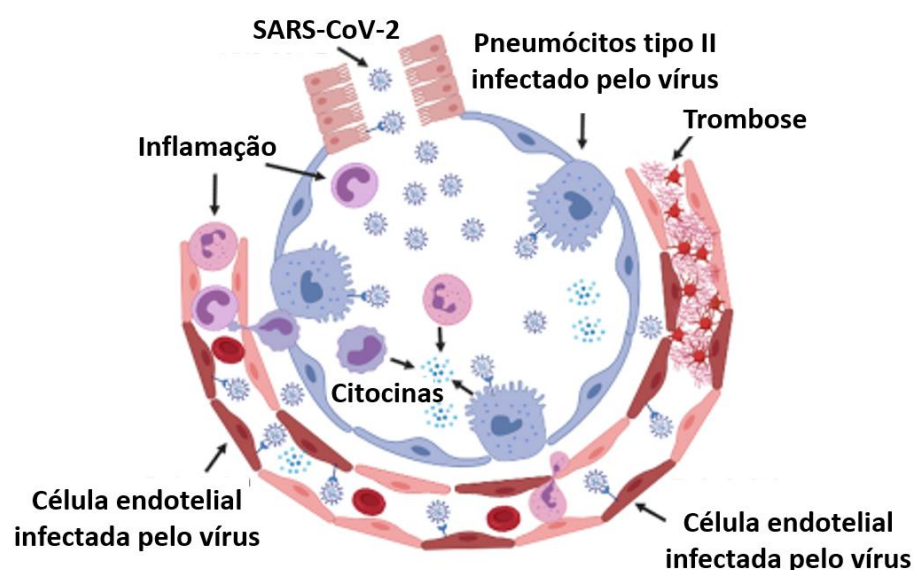
A COVID-19 é caracterizada principalmente pela infecção das vias respiratórias, entretanto, pode apresentar diversas manifestações clínicas que agravam o quadro da doença. As manifestações trombóticas, como EP e TEV, tornaram-se frequentes em indivíduos hospitalizados com a doença grave. Um estudo realizou autópsia em 10 indivíduos que faleceram de COVID-19 e verificou que haviam achados compatíveis com trombose e microangiopatia nos pequenos vasos e capilares dos pulmões de todos os pacientes (FOX,

2020). Estes achados sugerem que os pacientes graves estão propensos a desenvolver um estado de hipercoagulabilidade (ABOU-ISMAIL *et al.*, 2020; KLOK, 2020; TANG, 2020; WANG, 2020).

O mecanismo que explica a fisiopatologia da coagulopatia associada à COVID-19 ainda não é completamente compreendido, visto que as anormalidades hemostáticas podem ser causadas diretamente pelo SARS-CoV-2 e/ou envolver a interação entre o sistema imune e a hemostasia (imunohemostasia). Sabe-se que em infecções graves, a resposta inflamatória exacerbada, decorrente da concentração elevada de citocinas pró-inflamatórias, é capaz de gerar uma tromboinflamação. Entretanto, apesar das diferentes vias, a formação de trombos em pacientes infectados pode ser baseada nos três componentes da Tríade de Virchow: lesão endotelial, hipercoagulabilidade e estase sanguínea (ABOU-ISMAIL *et al.* 2020; IBA *et al.*, 2020).

Como mencionado, o SARS-Cov-2 infecta as células-alvo por meio do receptor ECA2, expresso principalmente nas células epiteliais pulmonares e nas células endoteliais dos vasos sanguíneos. A presença do vírus causa dano direto ao tecido endotelial e ativa o sistema imunológico, que inclui a atuação do sistema complemento e das células imunes, conforme apresentado na Figura 8 (LI, 2003; MOHAMADIAN, 2021; NICOSIA, *et al.* 2021; ZHOU, 2020).

Figura 8 – Infecção por SARS-Cov-2.



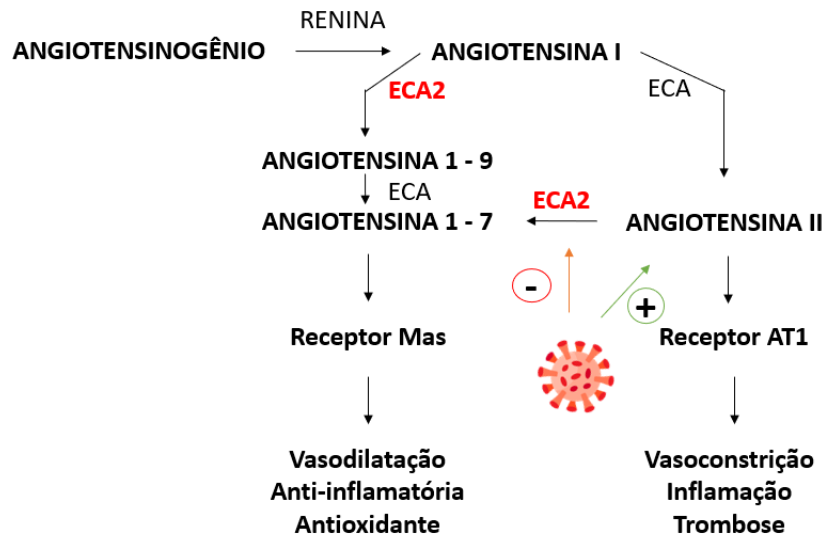
Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2). Fonte: adaptado de NICOSIA, *et al.* 2021.

O endotélio lesado pelo vírus passará a expressar fatores pró-inflamatórios e pró-coagulantes, como o FvW e o FT, responsáveis por estimular a ativação plaquetária e a ativação da coagulação, respectivamente. O dano endotelial também causa a liberação do PAI-1, que irá favorecer a manutenção dos trombos formados no local (NICOSIA, *et al.* 2021).

Paralelamente, a ativação do sistema imune irá auxiliar na defesa do organismo por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) e quimiocinas, substâncias responsáveis por recrutar e ativar diversas populações de células imunes. A concentração elevada de citocinas pró-inflamatórias poderá gerar uma resposta inflamatória exacerbada capaz de agravar o dano endotelial, além de estimular a expressão de FT pelos monócitos e a formação de NETs. Os NETs ativam a via alternativa do sistema complemento, o que retroalimenta o ciclo inflamatório. Estes mecanismos aumentam a concentração de trombina no local, a partir da ativação das plaquetas e da coagulação (GAŞECKA *et al.*, 2021; JAVA, *et al.* 2020; MCFADYEN; STEVENS; PETER, 2020; RANUCCI *et al.*, 2020).

Adicionalmente, a afinidade do vírus pelo receptor ECA2 permite que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também contribua com a formação dos coágulos. O vírus, ao se ligar ao receptor ECA2, internaliza-o e atenua sua atividade por meio de uma regulação negativa, conseqüentemente, ocorre um aumento na concentração de angiotensina II (Ang II) que se ligará ao receptor de angiotensina II do tipo 1 (AT1) e estimulará sua atividade pró-inflamatória, pró-fibrinolítica e coagulante (HENRY *et al.*, 2020; MARIK *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021).

Figura 9 – Sistema Renina-angiotensina-aldosterona.

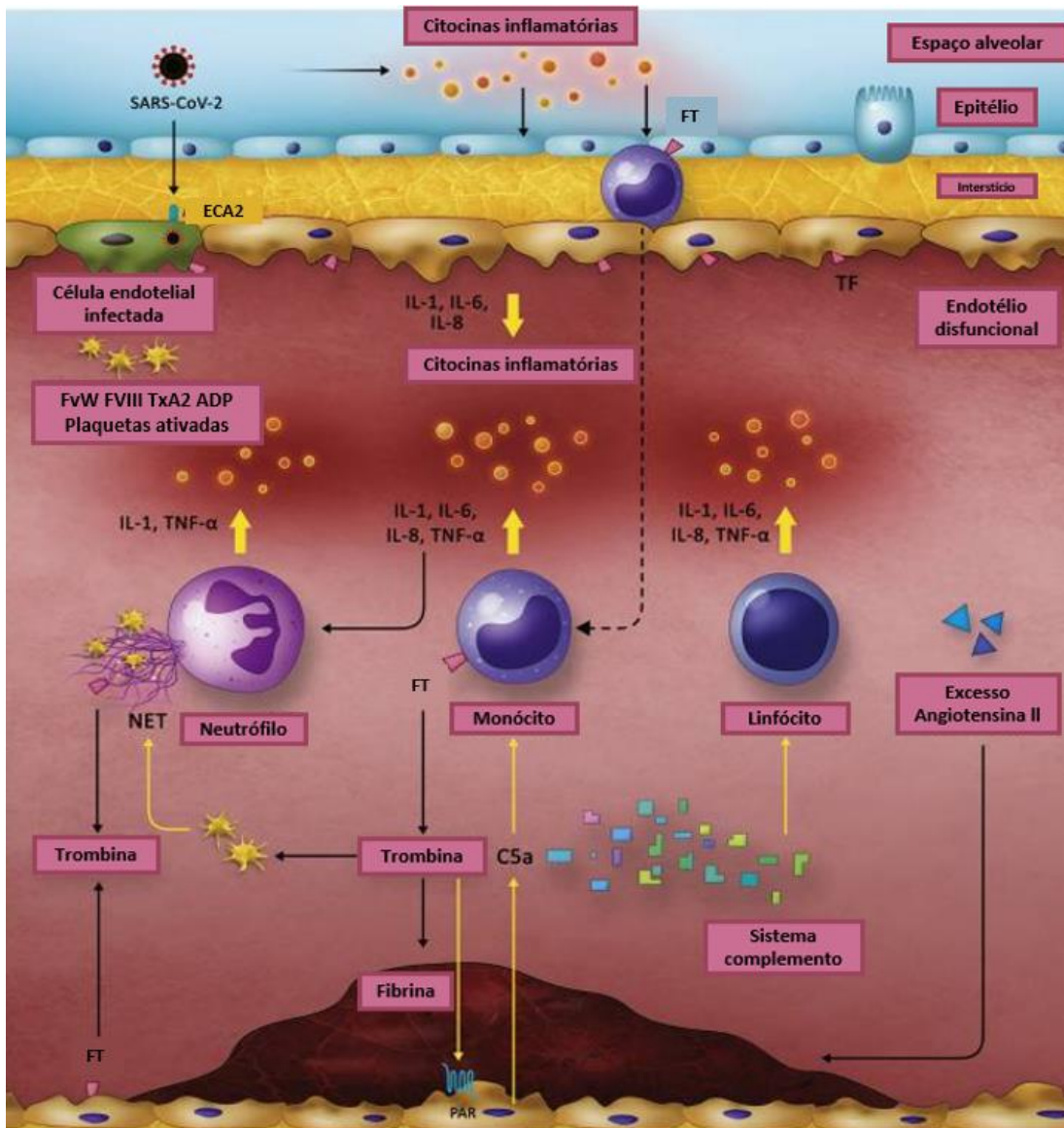


Enzima conversora de angiotensina (ECA) Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) Angiotensina II do tipo 1 (AT1). Fonte: A autora.

A ECA2, além de regular o SRAA, também regula o sistema caliceína-cinina. A diminuição da atividade da ECA2 gera aumento da atividade do sistema caliceína-cinina, que é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular, inflamação, acúmulo de líquidos e danos aos órgãos (CONWAY, *et al.* 2022).

Apesar desses diferentes mecanismos (Figura 10) auxiliarem na defesa do hospedeiro, quando ativados de forma sustentada, irão gerar quantidades excessivas de trombina, causando um estado de hipercoagulabilidade subsequente. A geração descontrolada de trombina por diferentes mecanismos resultará na formação de coágulos de fibrina. Ademais, a própria trombina é capaz de potencializar a ativação de plaquetas, estimular a atividade pró-coagulante do endotélio e induzir a produção de mediadores pró-inflamatórios via ligação aos receptores PARs. Ainda, os mediadores pró-inflamatórios atraem células imunes adicionais para o local da infecção e essas células imunes inatas entram no tecido rapidamente e estabelecem uma alça de retroalimentação pró-inflamatória (EPSTEIN; HOLLENBERG, 2022; JAVA, *et al.* 2020).

Figura 10 – Fisiopatologia da coagulopatia associada à COVID-19.



Síndrome Respiratória Aguda Grave Corona Vírus 2 (SARS-CoV-2); Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2); Fator tecidual (FT); Interleucina-1 (IL-1); Interleucina-6 (IL-6); Interleucina-8 (IL-8); Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ); Fator de von Willebrand (FvW); Tromboxano A2 (TXA2); Difosfato de adenosina (ADP); Armadilha extracelular de neutrófilo (NET); Componente do complemento (C); Receptores ativados por proteases (PAR). Fonte: adaptado de ABOU-ISMAIL et al., 2020.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o hemograma e os dados laboratoriais relacionados aos parâmetros hemostáticos de pacientes diagnosticados com COVID-19 atendidos no HU/UFSC/EBSERH e no Hospital Nereu Ramos de Florianópolis.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Fazer o levantamento dos resultados laboratoriais: hemograma, TP, TTPa e concentração de dímero-D dos pacientes diagnosticados com COVID-19;
- Avaliar se existe diferenças dos resultados laboratoriais entre os diferentes graus de gravidade da doença;
- Avaliar se existe relação dos resultados laboratoriais com o desfecho clínico;

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil (protocolo CEPESH/UFSC nº CAAE 31124820.1.0000.0121 maio/2020 – Anexo A).

Foram incluídos no estudo pacientes com COVID-19 diagnosticados em até 15 dias por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) ou teste de antígeno, atendidos no período de agosto de 2020 a junho de 2021 no HU/UFSC/EBSERH e no Hospital Nereu Ramos de Florianópolis, Brasil.

Pacientes com câncer, indivíduos soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), gestantes e pessoas que receberam vacinas contra SARS-CoV-2 foram excluídos do estudo.

### **4.2 DADOS LABORATORIAIS**

Os dados laboratoriais foram gentilmente cedidos na forma de tabelas pela Laura Otto Walter, doutora pelo Programa de Pós-graduação em Farmácia, que foi orientada pela professora doutora Maria Cláudia Santos da Silva do Departamento de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina. Os dados foram coletados de forma seriada dos prontuários dos pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 no HU/UFSC/EBSERH e no Hospital Nereu Ramos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### **4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS**

A partir da tabela fornecida, foram extraídas as seguintes variáveis: idade, sexo, resultado do hemograma, TP, TTPA e concentração de dímero-D.



#### 4.4 ANÁLISE ESTÁTISTICA

A confecção do banco de dados e a análise estatística foi realizada com o auxílio dos softwares Microsoft Excel® e MedCalc® v.20.115. Para a análise descritiva dos dados, foram estimadas as frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas e as medidas de tendência central (mediana) e dispersão das variáveis numéricas (menor e maior valor). As variáveis numéricas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis foram comparadas entre os grupos utilizando-se o teste de Mann-Whitney U para amostras independentes. Na presença de três ou mais variáveis não paramétricas, a comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. As frequências obtidas nas variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste de qui-quadrado. O valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado significativo.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES

Neste estudo, foram incluídos 157 pacientes diagnosticados com COVID-19, com mediana de idade de 55 anos (22-98 anos). Destes, 85 (54,1%) eram homens e 72 (45,9%) eram mulheres. Em relação à etnia, 122 (77,7%) dos pacientes eram brancos. Os pacientes foram classificados em não grave (N = 66), grave (N = 32) e crítico (N = 59), de acordo com a definição da OMS de gravidade da doença (WHO, 2021). Conforme apresentado pela Tabela 1, em todas as classificações, os homens foram predominantes e os pacientes críticos foram os com maior mediana de idade. A comorbidade mais relatada entre os pacientes foi a hipertensão arterial (47,1%), observada principalmente em pacientes com condições clínicas de maior risco (pacientes graves).

Tabela 1 – Características dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 157)	Não grave (N = 66)	Grave (N = 32)	Crítico (N = 59)
Idade (anos)	55,0 (22,0 - 98,0)	43,0 (22,0 - 74,0)	56,5 (25,0 - 93,0)	60,0 (39,0 - 98,0)
Sexo				
Homens	85 (54,1%)	35 (53,0%)	17 (53,1%)	33 (55,9%)
Mulheres	72 (45,9%)	31 (47,0%)	15 (46,9%)	26 (44,1%)
Raça				
Branco	122 (77,7%)	53 (80,3%)	28 (87,5%)	41 (69,5%)
Negro	7 (4,5%)	1 (1,5%)	0	6 (10,2%)
Pardo	13 (8,3%)	10 (15,2%)	1 (3,1%)	2 (3,4%)
NI	15 (9,6%)	2 (3,0%)	3 (9,4%)	10 (16,9%)
Comorbidades				
Hipertensão arterial	74 (47,1%)	14 (21,2%)	21 (65,6%)	39 (66,1%)
Diabetes mellitus	45 (28,7%)	9 (13,6%)	12 (37,5%)	24 (40,7%)
Obesidade	56 (35,7%)	12 (18,2%)	8 (25,0%)	36 (22,9%)
Cardiopatía	12 (7,6%)	5 (7,6%)	3 (9,4%)	4 (6,8%)
Doença autoimune	6 (3,8%)	1 (1,5%)	1 (3,1%)	4 (6,8%)
Doença renal	5 (3,2%)	1 (1,5%)	1 (3,1%)	3 (5,1%)
Doença pulmonar	16 (10,2%)	2 (3,0%)	5 (15,6%)	9 (15,3%)
Outros	16 (10,2%)	8 (12,1%)	3 (9,4%)	5 (8,5%)

Os valores da idade representam a mediana (intervalo). As outras variáveis foram apresentadas como valor absoluto (relativo). Não informado (NI). Índice de massa corporal (IMC). Obesidade (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>). Outras

comorbidades incluíram doença hepática, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio. Fonte: A autora.

## 5.2 RESULTADOS LABORATORIAIS

Todos os pacientes do estudo realizaram hemograma (Tabela 2), e os exames complementares, como dímero-D, TP e TTPa, foram realizados apenas em alguns dos pacientes que necessitaram de internação. Nem todos os pacientes internados realizaram exames complementares, por conta disso, no presente trabalho, a análise e apresentação dos resultados foram feitas em tabelas distintas.

Tabela 2 – Resultados do hemograma dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Parâmetros	Geral (N = 157)	Não grave (N = 66)	Grave (N = 32)	Crítico (N = 59)	P*
Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> )	4,37 (2,44-7,85)	4,50 (2,82-7,85)a	4,54 (3,19-5,55)a	4,12 (2,44-5,90)b	0,001
Hemoglobina (g/dL)	12,8 (6,9-21,7)	13,5 (14,0-21,7)a	13,5 (10,0-16,4)a	12,1 (6,9-15,9)b	<0,001
Hct (%)	39,1 (21,4-67,1)	39,8 (40,5-67,1)a	40,5 (31,1-49,1)a	36,7 (21,4-49,3)b	0,002
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	261 (20-740)	260 (20-604)	259 (72-547)	267 (107-740)	0,479
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8,1 (1,0-21,1)	7,3 (5,8-5,2)a	8,7 (1,4-15,2)b	10,8 (1,6-21,1)b	<0,001
Linfócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,1 (0,3-7,0)	1,9 (0,4-3,9)a	0,9 (0,3-7,0)b	0,9 (0,3-6,0)b	<0,001
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6,2 (1,1-17,9)	4,3 (1,3-11,9)a	6,9 (3,2-11,9)b	7,8 (1,1-17,9)b	<0,001
Monócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,5 (0,1-1,7)	0,5 (0,1-1,4)	0,4 (0,2-1,2)	0,5 (0,1-1,7)	0,080
Eosinófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,02 (0-0,94)	0,06 (0-0,76)a	0 (0-0,22)b	0 (0-0,95)b	<0,001
Basófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0,02 (0-0,10)	0,02 (0-0,07)a	0,01 (0-0,08)a	0,02 (0-0,10)b	0,002
RNL	4,9 (0,6-39,6)	2,4 (0,6-25,4)a	6,5 (1,4-39,6)b	9,6 (0,9-23,9)b	<0,001
RPL	231,7 (8,5-664,7)	138,7 (8,5-515,9)a	315,2 (57,4-605,5)b	310,8 (49,7-664,7)b	<0,001

Os resultados foram apresentados em mediana (intervalo). A comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. \*Valores de P≤0,05 foram considerados significativos. Letras iguais representam igualdade. Letras diferentes representam diferença significativa. Hematócrito (Hct). Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL). Relação Plaqueta-Linfócito (RPL). Fonte: A autora

De acordo com o resultado do hemograma, em geral, os pacientes críticos apresentaram concentração de hemácias (4,12 milhões/mm<sup>3</sup>) e hemoglobina (12,10 g/dL) significativamente menor em relação aos pacientes graves (4,54 milhões/mm<sup>3</sup> e 13,50 g/dL, respectivamente) e não graves (4,50 milhões/mm<sup>3</sup> e 13,50 g/dL, respectivamente). O hematócrito dos pacientes críticos também apresentou um resultado menor (36,70%), quando comparado aos outros quadros clínicos.

Em relação à contagem de plaquetas, os pacientes apresentaram mediana de 261.000/mm<sup>3</sup>, estando dentro do valor de referência (140.000 a 400.000/mm<sup>3</sup>) e não houve diferença significativa entre os quadros clínicos.

Os pacientes mais graves apresentaram um aumento significativo no número de leucócitos, que foi causada principalmente por uma neutrofilia, acompanhado de uma linfopenia, conseqüentemente, essas alterações levaram a um aumento na relação neutrófilo-linfócito (RNL), que não foi apresentada pelos pacientes não graves. Além disso, a diminuição do número de linfócitos gerou um aumento na relação plaquetas-linfócitos (RPL) dos pacientes nos quadros mais graves da doença, o que diferiu dos pacientes não graves que apresentaram uma relação significativamente menor quando comparado aos outros quadros da doença.

A contagem de eosinófilos foi menor nos pacientes em estado crítico quando comparado aos demais quadros clínicos. Diferente da contagem de basófilos, na qual a contagem dos pacientes críticos foi significativamente maior que dos pacientes graves e não graves.

O resultado do volume plaquetário médio (VPM) foi coletado do hemograma de apenas 113 pacientes diagnosticados com COVID-19. Conforme apresentado pela Tabela 3, em todos os quadros clínicos os pacientes apresentaram valores dentro do normal (7,5 a 12,0 fL) e não houve diferença significativa quando realizada a comparação entre os diferentes graus de gravidade da doença.

Tabela 3 – VPM (fL) dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 113)	Não grave (N = 29)	Grave (N = 31)	Crítico (N = 53)	P
VPM	10,4 (8,1 – 13,0)	10,3 (8,3 – 13,0)	10,4 (8,1 – 12,3)	10,7 (9,1 – 12,8)	0,365

Os resultados foram apresentados em mediana (intervalo). A comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Volume plaquetário médio (VPM). Fonte: A autora

A Tabela 4 mostra o resultado da presença de macroplaquetas no hemograma de 89 pacientes diagnosticado com COVID-19. Pode-se observar que, de modo geral, 17,8% dos pacientes apresentaram macroplaquetas e não houve associação significativa entre os quadros clínicos da doença e a presença de macroplaquetas.

Tabela 4 – Presença de macroplaquetas no hemograma dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 89)	Não grave (N = 28)	Grave (N = 31)	Crítico (N = 30)	P
Presença de Macroplaquetas	28 (17,8%)	6 (21,4%)	9 (29%)	13 (43,3%)	0,187

Os resultados foram apresentados como valor absoluto (relativo). A presença de macroplaquetas foi comparada entre os quadros clínicos a partir do teste qui-quadrado. Fonte: A autora

De 157 pacientes avaliados, em 100 foi realizado o exame de dímero-D. A concentração de dímero-D, conforme apresentado pela Tabela 5, não apresentou diferença significativa quando comparado entre os quadros clínicos. Entretanto, independente da gravidade da doença, foram observados medianas acima do valor de referência (500 ng/mL) em todos os quadros clínicos.

Tabela 5 – Concentração de dímero-D (ng/mL) dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 100)	Não grave (N = 22)	Grave (N = 25)	Crítico (N = 53)	P
Dímero-D	1045 (190-35000)	1031 (210-35000)	835 (190-4163)	1310 (346-35000)	0,109

Os resultados foram apresentados em mediana (intervalo). A comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Fonte: A autora.

Conforme apresentado nas Tabelas 6 e 7, os valores de TP, RNI e TTPa não apresentaram diferença significativa quando comparado entre os diferentes quadros clínicos da doença e se mantiveram dentro do valor de referência. De modo geral, de 157 pacientes avaliados, 72 realizaram o teste TP, enquanto 63 possuíam o teste de TTPa. A maioria dos pacientes que realizaram o teste foram os pacientes críticos.

Tabela 6 – TP e RNI dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 72)	Não grave (N = 18)	Grave (N = 10)	Crítico (N = 44)	P
TP (segundos)	11,8 (10,0-104,8)	11,8 (10,5-14,7)	11,4 (10,0-13,8)	11,9 (10,1-104,8)	0,344
RNI	1,0 (0,6-11,2)	1,0 (0,6-11,2)	1,0 (0,9-1,2)	1,1 (0,9-1,7)	0,077

Os resultados foram apresentados em mediana (intervalo). A comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Tempo de Protrombina (TP). Razão normalizada internacional (RNI) Fonte: A autora

Tabela 7 – TTPa dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Variável	Geral (N = 63)	Não grave (N = 15)	Grave (N = 8)	Crítico (N = 40)	P
TTPa (segundos)	27,3 (20,0-45,5)	27,3 (23,4-31,8)	27,6 (20,0-36,6)	27,4 (20,0-45,5)	0,998

Os resultados foram apresentados em mediana (intervalo). A comparação foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). Fonte: A autora.

### 5.3 DESFECHO CLÍNICO

O desfecho clínico dos 157 pacientes diagnosticados com COVID-19 e que tiveram seus resultados analisados está apresentado na Tabela 8. Como pode ser observado, houve uma associação significativa entre o desfecho clínico e a gravidade da doença. Os pacientes graves tiveram 21,0 (Intervalo de confiança 95% - IC95% = 1,1-403,1; P=0,043) vezes mais chances de falecer do que os não graves, e os pacientes críticos tiveram 54,8 (IC95% = 3,2-934,9; P=0,005) mais chances de ir a óbito do que os não graves. Por outro lado, os pacientes críticos não apresentaram uma chance de falecer significativamente maior do que os graves (P = 0,086).

Tabela 8 – Associação entre o quadro clínico e o desfecho dos pacientes diagnosticados com COVID-19.

Desfecho	Geral (N = 157)	Não grave (N = 66)	Grave (N = 32)	Crítico (N = 59)	P*
Alta	136 (86,6%)	66 (100,0%)	28 (87,5%)	42 (71,2%)	<0,001
Óbito	21 (13,4%)	0 (0,0%) <sup>a</sup>	4 (12,5%) <sup>b</sup>	17 (28,8%) <sup>b</sup>	

Os resultados foram apresentados como valor absoluto (relativo). A associação entre as variáveis foi realizada por meio do teste de Chi-quadrado. \*Valores de P≤0,05 foram considerados significativos. Fonte: A autora.

Na Tabela 9 estão apresentados os parâmetros laboratoriais em relação ao desfecho do paciente. Como pode ser observado, foi possível verificar que houve diferença

significativa nos seguintes exames laboratoriais quando os dois desfechos foram comparados: hemácias, hemoglobina e leucócitos, este último, devido a diferença da contagem de linfócitos totais, neutrófilos e eosinófilos. A contagem de linfócitos, conseqüentemente, levou a uma diferença significativa tanto na RNL, quanto na RPL. Os exames relacionados com a hemostasia não apresentaram diferença entre os pacientes que receberam alta e os que faleceram.

Tabela 9 – Relação entre os exames laboratoriais e o desfecho.

Parâmetros	N	Alta	N	Óbito	P*
Hemácias (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	4,43 (2,44 - 7,85)	21	3,92 (2,94 - 5,90)	0,007
Hemoglobina (g/dL)	136	13,2 (6,9 - 21,7)	21	11,8 (8,8 - 15,9)	0,002
Hematócrito (%)	136	39,5 (21,4 - 67,1)	21	36,7 (28,1 - 49,3)	0,013
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	265 (20 - 663)	21	234 (72 - 740)	0,189
VPM (fL)	94	10,4 (8,1 - 13,0)	19	10,7 (8,7 - 12,1)	0,166
Macroplaquetas	79	22	10	5	0,180
Leucócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	7,9 (1,0 - 21,1)	21	11,1 (4,5 - 17,2)	0,001
Linfócitos totais(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	1,3 (0,3 - 7,0)	21	0,8 (0,3 - 2,9)	0,001
Neutrófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	6,0 (1,1 - 17,9)	21	9,8 (3,3 - 10,3)	<0,001
Monócitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	0,5 (0,1 - 1,7)	21	0,5 (0,2 - 1,2)	0,998
Eosinófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	0,02 (0 - 0,94)	21	0 (0 - 0,31)	0,030
Basófilos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	136	0,02 (0 - 0,10)	21	0,02 (0 - 0,08)	0,720
RNL	136	4,4 (0,6 - 23,6)	21	12,6 (1,9 - 39,6)	<0,001
RPL	136	206,4 (8,5 - 664,7)	21	304,5 (69,8 - 589,5)	0,006
D-dímero (ng/mL)	81	1070 (190 - 35000)	19	1020 (346 - 35000)	0,954
TP (segundos)	56	12,0 (10,0 - 104,8)	16	11,5 (10,7 - 14,7)	0,215
RNI	56	1,1 (0,6 - 11,2)	16	1,0 (0,9 - 1,3)	0,839
TTPa (segundos)	49	27,5 (20,0 - 45,5)	14	26,5 (20,0 - 34,5)	0,206

Os resultados foram apresentados como valor absoluto (relativo). Volume plaquetário médio (VPM). Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL). Relação Plaqueta-Linfócito (RPL). Tempo de Protrombina (TP). Razão normalizada internacional (RNI). Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). A correlação foi realizada a partir do teste de Mann-Whitney U. \*Valores de P≤0,05 foram considerados significativos. Fonte: A autora.

## 6 DISCUSSÃO

Os exames laboratoriais são de extrema importância na prática clínica, pois possuem a finalidade de diagnosticar e avaliar o prognóstico das pessoas. Na infecção por SARS-CoV-2, não é diferente, muitos estudos avaliaram o perfil laboratorial dos pacientes infectados e chegaram à conclusão de que a alteração em determinados exames, como aqueles que avaliam a hemostasia, estão relacionados com a progressão e gravidade da doença (LIAO *et al.*, 2020; ZHANG *et al.* 2021; ZHOU *et al.*, 2020). Diante disso, neste trabalho, buscou-se conhecer o perfil dos pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 em dois hospitais da grande Florianópolis: HU/UFSC/EBSERH e Nereu Ramos.

No presente estudo, a mediana de idade dos pacientes foi de 55 anos, sendo que foi possível observar que a mediana da idade foi aumentando com a progressão da gravidade da doença. Esse dado corrobora os de outros estudos que mostram que a maioria dos pacientes infectados e que evoluem para o pior quadro clínico da doença são idosos, considerado assim, fator de risco para a doença (CHEN *et al.*, 2020; COSTAGLIOLA; SPADA; CONSOLINI, 2021; GRASSELLI, 2020; NASSAR *et al.*, 2021; TAKAHASHI *et al.*, 2020).

A COVID-19 é uma doença que está intimamente ligada a um estado hiperinflamatório e pró-coagulante subsequente, diante disso, os leucócitos e as plaquetas desempenham um papel fundamental na progressão da doença e são marcadores que podem prever o estado clínico da doença e identificar o risco do paciente à morte. Nesse cenário, o hemograma é um exame importante que deve ser solicitado, tanto no início da doença como, nos casos mais graves, ao longo do período de internação (ACAR *et al.*, 2021; ERSOZ; YILMAZ, 2021). Neste trabalho, foi possível observar alterações importantes no hemograma, tanto na contagem de hemácias como na contagem de leucócitos. As alterações encontradas, como diminuição no número de hemácias, na concentração de hemoglobina e no hematócrito, assim com a leucocitose, representada pelo aumento do número de neutrófilos, acompanhada de linfopenia e eosinofilia, mostraram-se marcadores relevantes para a gravidade da doença e estão de acordo com os resultados apresentados por outros trabalhos (ASAN, *et al.* 2021; HUANG, *et al.* 2020; OUYANG, *et al.* 2020; TERPOS, *et al.* 2020; WANG, *et al.* 2020).

Wang *et al.* (2020) apresentam em seu trabalho que os parâmetros de contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e hematócrito foram significativamente menores nos pacientes com a doença grave do que nos pacientes moderados. Esse dado também foi encontrado no presente trabalho e pode estar relacionado com a dificuldade respiratória



apresentada pela maioria dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 (WENZHONG; HUALAN, 2020). Na COVID-19, a resposta inflamatória exacerbada pode desregular a hematopoiese. Nesse cenário, a diminuição da produção de hemácias e, conseqüentemente, diminuição na concentração de hemoglobina, resultará em uma redução da capacidade das hemácias em carrear o oxigênio. A diminuição da hemoglobina reduz a eficiência do transporte de oxigênio, resultando em hipoxia tecidual (ASAN, *et al.* 2021; ERSOZ; YILMAZ, 2021; LEE, *et al.* 2021; OUYANG, *et al.* 2020). Além disso, Wenzhong e Hualan (2020) relataram que as proteínas virais possuem afinidade pela hemoglobina e dificultam o transporte de oxigênio pelas hemoglobinas, o que resulta na dificuldade respiratória.

A leucocitose, por conta da neutrofilia, também foi reportada em outros estudos (ANURAG; JHA; KUMAR, 2020; GUAN, *et al.* 2020; WANG, *et al.* 2020). Os neutrófilos são as células mais abundantes na circulação e são as principais células de defesa do nosso organismo, sendo as células primeiras a serem recrutadas para o tecido inflamado (KOLACZKOWSKA; KUBES, 2013). O estado hiperinflamatório conseqüente da COVID-19 pode ser responsável pelo recrutamento de neutrófilos, que, por sua vez, fazem um *feedback* positivo no estado inflamatório, que é o principal responsável pelo conjunto de sintomas da doença, e é o que explica o porquê da neutrofilia estar associada a um quadro clínico mais grave.

A diminuição de linfócitos apresentada pelos pacientes no estado mais grave da doença pode ser explicada por diversos fatores, dentre eles: i) o vírus pode infectar diretamente os linfócitos e resultar na morte da célula, devido a expressão de ECA2; ii) a própria tempestade de citocinas pode promover a apoptose de linfócitos; iii) o vírus pode causar dano direto ao timo e baço, refletindo no declínio de linfócitos (TAN, *et al.* 2020; XU, *et al.* 2020).

A eosinopenia, assim como a linfopenia e a neutrofilia, é um quadro hematológico frequente em infecções agudas e que pode estar relacionada a liberação de corticoesteroides pelas adrenais. Na COVID-19, a diminuição significativa do número de eosinófilos em pacientes graves e críticos pode estar relacionada com a diminuição de liberação de eosinófilos pela medula óssea e apoptose direta da célula induzida por interferons tipo 1 liberados durante a infecção aguda (LINDSLEY; SCHWARTZ; ROTHENBERG, 2020; ROSENBERG; FOSTER, 2021).

A trombocitopenia é definida como uma contagem de plaquetas abaixo de  $150 \times 10^3/\text{mm}^3$  (ZAGO *et al.*, 2014). A plaquetopenia pode ser decorrente de algumas

infecções virais (MOURÃO, *et al.* 2007; LOPEZ-DELGADO, *et al.* 2013), e já foi relatada em pacientes com COVID-19 (HENRY *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Entretanto, essa diminuição não é frequentemente encontrada e geralmente é leve. Estudos mostram que a alteração do número de plaquetas pode ser devido ao aumento do consumo de plaquetas pela formação de trombos, a fim de impedir a disseminação do patógeno, além disso, a presença do vírus é capaz de ativar as plaquetas e plaquetas ativadas são eliminadas rapidamente da circulação pelo sistema reticuloendotelial. Adicionalmente, os vírus também podem interagir diretamente com os megacariócitos e diminuir a produção de plaquetas (WOOL; MILLER 2020; ZHANG *et al.*, 2020). Neste estudo, não foi observada diminuição significativa do número de plaquetas ao longo da gravidade da doença, este achado é corroborado por outros trabalhos que também não encontraram plaquetopenia em pacientes com COVID-19 (ERSOZ; YILMAZ, 2021; KESKI, 2021).

O VPM é um indicador de atividade plaquetária e pode ser utilizado como marcador de prognóstico na tromboinflamação (BATH; BUTTERWORTH, 1996). Neste trabalho, não foi observada diferença significativa no valor de VPM quando comparado entre os diferentes quadros clínicos, que se manteve dentro do valor de referência. Assim como o VPM, a presença de macroplaquetas também está relacionada com uma ativação plaquetária, além de acontecer devido ao estresse da medula óssea e a sua regeneração (ZAGO, *et al.* 2014). A presença de macroplaquetas em pacientes infectados por SARS-CoV-2 já foi relatada em outros estudos (PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021; SADIGH, 2020). No entanto, neste trabalho, observou-se que, apesar de alguns pacientes apresentarem plaquetas maiores, a presença dessas não teve relação significativa com a gravidade da doença.

Apesar de os pacientes avaliados no presente trabalho não apresentarem alterações significativas no número de plaquetas, as alterações nas contagens de leucócitos, representada principalmente pela diminuição da contagem de linfócitos, levou a uma diferença significativa nos valores da RPL e da RNL entre os diferentes quadros clínicos da doença, devido ao aumento da razão nos casos mais graves da doença. O aumento nas razões derivadas do hemograma já foi relatado anteriormente e relacionado com a piora do quadro clínico, sendo, portanto, considerados preditores de risco em indivíduos com COVID-19. Estas relações são consideradas marcadores inflamatórios que refletem a inflamação sistêmica e a tempestade de citocinas presentes na COVID-19. (ACAR *et al.*, 2021; BRODIN, 2021; LOPEZ-ESCOBAR *et al.*, 2021).

A concentração de dímero-D não diferiu entre os diferentes quadros clínicos, mas se manteve acima do valor de referência, o que reflete a forte resposta inflamatória da COVID-19 e pode indicar que há ativação da coagulação e da fibrinólise nesses pacientes (KELLY, *et al.* 2002). Thachil (2020) relata que o aumento do dímero-D na COVID-19 pode ser consequência tanto da coagulação e da fibrinólise no espaço intravascular, a partir da quebra de trombos formados para limitar a invasão viral, como da fibrinólise extravascular, devido à intensa inflamação causada pelo vírus, na qual a fibrina reticulada, gerada a partir do fibrinogênio aumentado que vaza para o espaço extravascular, é decomposta pela plasmina ou por enzimas proteolíticas liberadas pelos neutrófilos ativados. Diferente deste trabalho, alguns estudos mostram o aumento significativo de dímero-D nos casos mais graves da doença (WANG, *et al.* 2020; ZHANG, *et al.* 2020). Entretanto, Townsend *et al.* (2021) relataram em seu trabalho que a elevação de dímero-D permaneceu durante a convalescença, mesmo em pacientes jovens com mais de dois meses após a resolução da infecção aguda por COVID-19, que em grande parte não precisou de hospitalização.

No presente estudo não foram encontradas associações entre a gravidade da doença e alguns exames laboratoriais, como é observado na literatura (a exemplo, a concentração de dímero-D, TP e TTPa). A discrepância pode estar relacionada com o perfil da população avaliada neste trabalho. Como citado, um estudo apontou que os pacientes do HU tiveram menor taxa de óbito quando comparado com outros hospitais brasileiros (RANZANI *et al.*, 2021) e isso, conseqüentemente, pode propiciar um quadro laboratorial menos alterado, mesmo nos pacientes de maior gravidade, o que pode justificar a ausência de algumas associações observadas em outros trabalhos. Além disso, alguns pacientes, principalmente aqueles internados, já faziam uso de medicamentos, o que também influencia na análise dos resultados. O N amostral, principalmente em alguns exames, foi considerado uma limitação do trabalho, o que pode ter prejudicado algumas análises. Por último, este foi um estudo retrospectivo, na qual foi obtido apenas um resultado laboratorial de cada paciente.

## 7 CONCLUSÃO

A compilação dos resultados encontrados permite concluir que:

- Os resultados laboratoriais: concentração de hemácias, hemoglobina, hematócrito e leucócitos apresentaram valores significativamente distintos nos casos mais graves da doença quando comparado com os pacientes não graves e estão relacionados com o pior desfecho clínico;

- As razões do hemograma, como RPL e RNL, estão relacionadas com uma evolução clínica desfavorável da COVID-19;

Por fim, pode-se concluir que os exames laboratoriais convencionais, como o hemograma, são importantes para avaliação do prognóstico de indivíduos diagnosticados com COVID-19.

## REFERÊNCIAS

- ABOU-ISMAIL, M. Y.; DIAMOND, A.; KAPOOR, S.; ARAFAH, Y. *et al.* The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. **Thromb Res**, 194, p. 101-115, 10 2020b.
- ACAR, E.; DEMIR, A.; YILDIRIM, B.; KAYA, M. G. *et al.* The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. **Int J Clin Pract**, 75, n. 7, p. e14256, Jul 2021.
- AFZALI, B.; NORIS, M.; LAMBRECHT, B. N.; KEMPER, C. The state of complement in COVID-19. **Nat Rev Immunol**, 22, n. 2, p. 77-84, 02 2022.
- AL-SAMKARI, H.; KARP LEAF, R. S.; DZIK, W. H.; CARLSON, J. C. T. *et al.* COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Blood**, 136, n. 4, p. 489-500, 07 23 2020.
- AMARA, U.; RITTIRSCH, D.; FLIERL, M.; BRUCKNER, U. *et al.* Interaction between the coagulation and complement system. **Adv Exp Med Biol**, 632, p. 71-79, 2008.
- ANDREWS, R. K.; ARTHUR, J. F.; GARDINER, E. E. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. **Thromb Haemost**, 112, n. 4, p. 659-665, Oct 2014.
- ANURAG, A.; JHA, P. K.; KUMAR, A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. **Diabetes Metab Syndr**, 14, n. 6, p. 2099-2102, 2020 Nov-Dec 2020.
- ASAN, A.; ÜSTÜNDAĞ, Y.; KOCA, N.; ŞİMŞEK, A. *et al.* Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? **Turk J Med Sci**, 51, n. 1, p. 39-44, 02 26 2021.
- AUSTIN S. K. Haemostasis. *Medicine*, v. 45, n. 4, p. 204-208, 2017.
- BATH, P. M.; BUTTERWORTH, R. J. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. **Blood Coagul Fibrinolysis**, 7, n. 2, p. 157-161, Mar 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde.
- BRODIN, P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. **Nat Med**, 27, n. 1, p. 28-33, 01 2021.
- CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, 395, n. 10223, p. 507-513, 02 15 2020.

CONWAY, E. M.; MACKMAN, N.; WARREN, R. Q.; WOLBERG, A. S. *et al.* Understanding COVID-19-associated coagulopathy. **Nat Rev Immunol**, 22, n. 10, p. 639-649, 10 2022.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol** 5, 536–544 (2020).

COSTAGLIOLA, G.; SPADA, E.; CONSOLINI, R. Age-related differences in the immune response could contribute to determine the spectrum of severity of COVID-19. **Immun Inflamm Dis**, 9, n. 2, p. 331-339, 06 2021.

DE BONT, C. M.; BOELENS, W. C.; PRUIJN, G. J. M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. **Cell Mol Immunol**, 16, n. 1, p. 19-27, 01 2019.

DENIS, C. V.; LENTING, P. J. von Willebrand factor: at the crossroads of bleeding and thrombosis. **Int J Hematol**, 95, n. 4, p. 353-361, Apr 2012.

Engelmann, B., Massberg, S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. **Nat Rev Immunol** 13, 34–45 (2013).

Ersöz A, Yılmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: A single-center experience from Turkey. **Int J Clin Pract**. 2021 Jun;75(6):e14078. doi: 10.1111/ijcp.14078. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33555131; PMCID: PMC7995171.

FOX, S. E.; AKMATBEKOV, A.; HARBERT, J. L.; LI, G. *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. **Lancet Respir Med**, 8, n. 7, p. 681-686, 07 2020.

GAŞECKA, A.; BOROVAC, J. A.; GUERREIRO, R. A.; GIUSTOZZI, M. *et al.* Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. **Cardiovasc Drugs Ther**, 35, n. 2, p. 215-229, Apr 2021.

GRASSELLI, G.; GRECO, M.; ZANELLA, A.; ALBANO, G. *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. **JAMA Intern Med**, 180, n. 10, p. 1345-1355, 10 01 2020.

GUAN, J.; WEI, X.; QIN, S.; LIU, X. *et al.* Continuous tracking of COVID-19 patients' immune status. **Int Immunopharmacol**, 89, n. Pt A, p. 107034, Dec 2020.

HAN, H.; YANG, L.; LIU, R.; LIU, F. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clin Chem Lab Med**, 58, n. 7, p. 1116-1120, 06 25 2020.

HENRY, BRANDON MICHAEL, DE OLIVEIRA, MARIA HELENA SANTOS, BENOIT, STEFANIE, PLEBANI, MARIO AND LIPPI, GIUSEPPE. "Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus

disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis" *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, vol. 58, no. 7, 2020, pp. 1021-1028.

HENRY, B. M.; VIKSE, J.; BENOIT, S.; FAVALORO, E. J. *et al.* Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. ***Clin Chim Acta***, 507, p. 167-173, Aug 2020.

HOLLENBERG, M. D.; EPSTEIN, M. The innate immune response, microenvironment proteinases, and the COVID-19 pandemic: pathophysiologic mechanisms and emerging therapeutic targets. ***Kidney Int Suppl (2011)***, 12, n. 1, p. 48-62, Apr 2022.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. ***Nat Rev Microbiol***, 19, n. 3, p. 141-154, 03 2021.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

IBA T, LEVY JH, LEVI M, THACHIL J: Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:2103-2109.

Ito, T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *j intensive care* 2, 65 (2014). <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>

JAVA, A.; APICELLI, A. J.; LISZEWSKI, M. K.; COLER-REILLY, A. *et al.* The complement system in COVID-19: friend and foe? ***JCI Insight***, 5, n. 15, 08 06 2020.

JOBLING L., EYRE L. Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia and intensive care medicine*, v. 14, n. 2, p.51-53, 2013

KAZMI, R. S.; BOYCE, S.; LWALEED, B. A. Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium. ***Semin Thromb Hemost***, 41, n. 6, p. 549-555, Sep 2015.

KELLY, J.; RUDD, A.; LEWIS, R. R.; HUNT, B. J. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. ***Arch Intern Med***, 162, n. 7, p. 747-756, Apr 08 2002.

KLOK, F. A.; KRUIP, M. J. H. A.; VAN DER MEER, N. J. M.; ARBOUS, M. S. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. ***Thromb Res***, 191, p. 145-147, 07 2020.

Kolaczowska, E., Kubes, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13, 159–175 (2013).

KOUPENOVA, M.; CLANCY, L.; CORKREY, H. A.; FREEDMAN, J. E. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. **Circ Res**, 122, n. 2, p. 337-351, 01 19 2018a.

LASNE, D.; JUDE, B.; SUSEN, S. From normal to pathological hemostasis. **Can J Anaesth**, 53, n. 6 Suppl, p. S2-11, Jun 2006.

LEE, J. J.; MONTAZERIN, S. M.; JAMIL, A.; JAMIL, U. *et al.* Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **J Med Virol**, 93, n. 4, p. 2513-2522, 04 2021.

LI, W.; MOORE, M. J.; VASILIEVA, N.; SUI, J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, 426, n. 6965, p. 450-454, Nov 27 2003.

LIAO, D.; ZHOU, F.; LUO, L.; XU, M. *et al.* Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **Lancet Haematol**, 7, n. 9, p. e671-e678, Sep 2020.

LINDSLEY, A. W.; SCHWARTZ, J. T.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. **J Allergy Clin Immunol**, 146, n. 1, p. 1-7, 07 2020.

LISMAN, T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. **Cell Tissue Res**, 371, n. 3, p. 567-576, 03 2018.

LODIGIANI, C.; IAPICHINO, G.; CARENZO, L.; CECCONI, M. *et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thromb Res**, 191, p. 9-14, 07 2020a.

LOPEZ-DELGADO, J. C.; ROVIRA, A.; ESTEVE, F.; RICO, N. *et al.* Thrombocytopenia as a mortality risk factor in acute respiratory failure in H1N1 influenza. **Swiss Med Wkly**, 143, p. w13788, 2013.

LÓPEZ-ESCOBAR, A.; MADURGA, R.; CASTELLANO, J. M.; RUIZ DE AGUIAR, S. *et al.* Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. **J Investig Med**, 69, n. 5, p. 962-969, 06 2021.

MARIK, P. E.; IGLESIAS, J.; VARON, J.; KORY, P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. **Int J Immunopathol Pharmacol**, 35, p. 20587384211048026, 2021 Jan-Dec 2021.

MARKIEWSKI *et al.* Complemente and coagulation: strangers or partners in crime? **TRENDS in Immunology** Vol.28 No.4, p. 184-192, April 2007.

MARTÍNEZ-URBISTONDO *et al.* The neutrophil–lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Revista dela Sociedad Española de Nefrología* ,36, p. 333-464, 4 July - August 2016.



- MCFADYEN, J. D.; STEVENS, H.; PETER, K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. **Circ Res**, 127, n. 4, p. 571-587, 07 31 2020.
- MOHAMADIAN, M.; CHITI, H.; SHOGLI, A.; BIGLARI, S. *et al.* COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **J Gene Med**, 23, n. 2, p. e3303, 02 2021.
- MOURÃO, M. P.; LACERDA, M. V.; MACEDO, V. O.; SANTOS, J. B. Thrombocytopenia in patients with dengue virus infection in the Brazilian Amazon. **Platelets**, 18, n. 8, p. 605-612, Dec 2007.
- MEZGER, M.; NORDING, H.; SAUTER, R.; GRAF, T. *et al.* Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. **Front Immunol**, 10, p. 1731, 2019.
- NASSAR, Y.; MOKHTAR, A.; ELHADIDY, A.; ELSAYED, M. *et al.* Outcomes and risk factors for death in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia admitted to the intensive care units of an Egyptian University Hospital. A retrospective cohort study. **J Infect Public Health**, 14, n. 10, p. 1381-1388, Oct 2021.
- OUYANG, S. M.; ZHU, H. Q.; XIE, Y. N.; ZOU, Z. S. *et al.* Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. **BMC Infect Dis**, 20, n. 1, p. 952, Dec 11 2020.
- PALTA, S.; SAROA, R.; PALTA, A. Overview of the coagulation system. **Indian J Anaesth**, 58, n. 5, p. 515-523, Sep 2014c.
- PANKRATZ, S.; BITTNER, S.; KEHREL, B. E.; LANGER, H. F. *et al.* The Inflammatory Role of Platelets: Translational Insights from Experimental Studies of Autoimmune Disorders. **Int J Mol Sci**, 17, n. 10, Oct 14 2016.
- PEZESHKI, A.; VAEZI, A.; NEMATOLLAHI, P. Blood cell morphology and COVID-19 clinical course, severity, and outcome. **J Hematop**, 14, n. 3, p. 221-228, Sep 2021.
- PIETROBON, A. J.; TEIXEIRA, F. M. E.; SATO, M. N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. **Front Immunol**, 11, p. 579220, 2020.
- RANUCCI, M.; BALLOTTA, A.; DI DEDDA, U.; BARYSHNIKOVA, E. *et al.* The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **J Thromb Haemost**, 18, n. 7, p. 1747-1751, 07 2020.
- RANZANI T. O., *et al.* Caracterização das primeiras 250 mil internações por COVID-19 no Brasil: uma análise retrospectiva de dados nacionais. *The lancet*, volume 9, edição 4, p407-418, 01 de abril de 2021.
- ROSENBERG, H. F.; FOSTER, P. S. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. **Semin Immunopathol**, 43, n. 3, p. 383-392, 06 2021.

ROSSAINT, J.; MARGRAF, A.; ZARBOCK, A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. **Front Immunol**, 9, p. 2712, 2018.

SADIGH, S.; MASSOTH, L. R.; CHRISTENSEN, B. B.; STEFELY, J. A. *et al.* Peripheral blood morphologic findings in patients with COVID-19. **Int J Lab Hematol**, 42, n. 6, p. e248-e251, Dec 2020.

SARKESH, A.; DAEI SORKHABI, A.; SHEYKHSARAN, E.; ALINEZHAD, F. *et al.* Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. **Am J Trop Med Hyg**, 103, n. 5, p. 1783-1796, 11 2020.

SILVA ANDRADE, B.; SIQUEIRA, S.; DE ASSIS SOARES, W. R.; DE SOUZA RANGEL, F. *et al.* Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. **Viruses**, 13, n. 4, 04 18 2021.

SMITH, S. A.; TRAVERS, R. J.; MORRISSEY, J. H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. **Crit Rev Biochem Mol Biol**, 50, n. 4, p. 326-336, 2015.

TAKAHASHI, T.; ELLINGSON, M. K.; WONG, P.; ISRAELOW, B. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. **Nature**, 588, n. 7837, p. 315-320, 12 2020.

TAN, L.; WANG, Q.; ZHANG, D.; DING, J. *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. **Signal Transduct Target Ther**, 5, n. 1, p. 33, 03 27 2020.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, 18, n. 4, p. 844-847, 04 2020a.

TERPOS E, NTANANISIS-STATHOPOULOS I, ELALAMY I, KASTRITIS E, SERGENTANIS TN, POLITOU M, PSALTOPOULOU T, GEROTZIAFAS G, DIMOPOULOS MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.

THACHIL J. All those D-dimers in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):2075-2076. doi: 10.1111/jth.14939. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32470213; PMCID: PMC7283856.

TOWNSEND, LIAM ET AL. "Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response." *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* vol. 19,4 (2021): 1064-1070. doi:10.1111/jth.15267

TSAI, P. H.; LAI, W. Y.; LIN, Y. Y.; LUO, Y. H. *et al.* Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. **J Chin Med Assoc**, 84, n. 1, p. 3-8, 01 01 2021.

VIRUSES, C. S. G. O. T. I. C. O. T. O. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol**, 5, n. 4, p. 536-544, 04 2020.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 323, n. 11, p. 1061-1069, 03 17 2020a.

WANG, J.; JIANG, M.; CHEN, X.; MONTANER, L. J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. **J Leukoc Biol**, 108, n. 1, p. 17-41, 07 2020.

WENZHONG, L.; HUALAN, L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv 2020.

WIENKAMP, A. K.; ERPENBECK, L.; ROSSAINT, J. Platelets in the NETWORKS interweaving inflammation and thrombosis. **Front Immunol**, 13, p. 953129, 2022.

WILLIAM E WINTER, MD, SHERRI D FLAX, MD, NEIL S HARRIS, MD, Coagulation Testing in the Core Laboratory, Laboratory Medicine , Volume 48, Issue 4, November 2017, Pages 295–313

WOOL, G. D.; MILLER, J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. **Pathobiology**, 88, n. 1, p. 15-27, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 23 November 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23November 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who diretor-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 march 2020

WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y.; XIA, J. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med**, 180, n. 7, p. 934-943, 07 01 2020.

XU, H.; ZHONG, L.; DENG, J.; PENG, J. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **Int J Oral Sci**, 12, n. 1, p. 8, 02 24 2020.

ZAGO, Marco Antonio et al. TRATADO DE HEMATOLOGIA. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2014.

ZHANG, H.; DU, F.; CAO, X. J.; FENG, X. L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients out of Wuhan from China: a case control study. **BMC Infect Dis**, 21, n. 1, p. 207, Feb 24 2021.

ZHANG, J.; WANG, Z.; WANG, X.; HU, Z. *et al.* Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patient Based on Clinical Course: A Single Center Retrospective Case-Control Study. **Front Immunol**, 12, p. 581469, 2021.

ZHANG, Y.; ZENG, X.; JIAO, Y.; LI, Z. *et al.* Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. **Thromb Res**, 193, p. 110-115, 09 2020a.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, 395, n. 10229, p. 1054-1062, 03 28 2020.

ZHANG, L.; YAN, X.; FAN, Q.; LIU, H. *et al.* D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. **J Thromb Haemost**, 18, n. 6, p. 1324-1329, 06 2020.

ZHOU, P.; YANG, X. L.; WANG, X. G.; HU, B. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 579, n. 7798, p. 270-273, 03 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, 382, n. 8, p. 727-733, 02 20 2020.

**ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos**  
**Protocolo CEP/UFSC nº CAAE 31124820.1.0000.0121 maio/2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RESPOSTA IMUNE DOS PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-CoV-2, UM ESTUDO DE COORTE

**Pesquisador:** Maria Cláudia Santos da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 31124820.1.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.059.832

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de pesquisa de grupo de pesquisadores, não apresentado como proposta de tese, dissertação ou TCC, sob coordenação da professora Maria Cláudia Santos da Silva do Departamento de Análises Clínicas/CCS/UFSC. Estudo de coorte prospectivo, com 300 participantes.

**Crítérios de inclusão:** indivíduos com 18 anos ou mais, com suspeita de COVID-19, no período de agosto de 2020 a julho de 2021, e que assinaram ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

**Crítérios de exclusão:** gestantes, pacientes vivendo com HIV e pacientes oncológicos.

**Intervenções:** Coleta de amostras de sangue, questionário e consulta a prontuários.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Investigar, por meio de um estudo de coorte, o comportamento das células circulantes do sistema imune, dos anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2, das citocinas plasmáticas e dos mediadores inflamatórios como biomarcadores de prognóstico em indivíduos infectados por SARS-CoV-2.

**Objetivo Secundário:** a. Avaliar por até 12 meses, em indivíduos infectados por SARS-CoV-2, os

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.059.832

seguintes parâmetros: - As frequências absolutas e relativas de populações celulares circulantes em sangue periférico, tais como subtipos de células T, B e NK, células dendríticas (DCs), monócitos e neutrófilos; As concentrações plasmáticas de citocinas como IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p70, IL-17A, IFN- $\gamma$  e TNF  $\alpha$ ; - As concentrações dos anticorpos anti-SARS-CoV-2 IgM, IgG e IgA no plasma; - O comportamento da carga viral de SARS-CoV-2; - As concentrações de óxido nítrico (NOx) e a atividade de mieloperoxidase (MPO) plasmáticas. b. Investigar as possíveis correlações entre as populações celulares no sangue circulante, as citocinas plasmáticas, a carga viral, a produção de anticorpos específicos, os mediadores inflamatórios e demais exames laboratoriais nos grupos investigados. c. Verificar se há associação entre cada uma das análises laboratoriais propostas anteriormente com o desfecho clínico dos pacientes ao longo do estudo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Análise adequada dos riscos e benefícios.

Riscos: Não existem riscos importantes relacionados aos pacientes, pode ocorrer apenas com os procedimentos de coleta de sangue. No entanto, estes riscos serão potencialmente reduzidos pelos pesquisadores: a coleta de sangue será realizada em ambiente adequado e por equipe treinada. A equipe estará presente durante os procedimentos de coleta e tomará todos os cuidados necessários para que o paciente tenha o mínimo de desconforto, apesar disso, poderá haver a possibilidade de formação de hematoma (manchas escuras) e sensação dolorosa no local da coleta. Se isso acontecer, a equipe tomará as medidas necessárias para diminuir este desconforto. Será assegurado o direito do paciente não responder a qualquer pergunta se achar que ela é muito pessoal ou se sentir desconfortável em falar. Os dados/resultados obtidos serão armazenados codificados e manuseados com todo cuidado somente pelos pesquisadores para reduzir o risco de quebra de sigilo.

Benefícios: O participante não terá um benefício direto com o estudo. No entanto, com a conclusão deste trabalho, espera-se identificar exames de laboratório que auxiliem a determinar o prognóstico de pessoas com COVID-19, e compreender melhor a dinâmica da resposta imune ao coronavírus. Acredita-se que tal conhecimento auxiliará na forma como os médicos tratarão futuros pacientes, bem como facilitará ao governo brasileiro na tomada de decisões em políticas públicas relacionadas à COVID-19.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem comentários adicionais.

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-8094 **E-mail:** cap.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 4.009/2020

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável e pelo diretor do CCS/UFSC.

Consta autorização institucional, nos termos da resolução 466/12, assinada pela Gerente de Ensino e Pesquisa/HU/UFSC/EBSERH.

Foram apresentados os instrumentos para coleta dos pacientes e dos prontuários.

O TCLE foi reajustado e contempla os itens obrigatórios da resolução 466/12.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências e inadequações foram resolvidas, encaminha-se o projeto para aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1545602.pdf	27/05/2020 17:11:06		Aceito
Outros	Questionario_coleta_dados.pdf	27/05/2020 17:10:37	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_covid_revisado.pdf	27/05/2020 17:05:03	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Outros	Respostas_pendenciasassinado.pdf	27/05/2020 17:04:15	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoccs.pdf	28/04/2020 13:50:11	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Ciencia_instituicao.pdf	25/04/2020 11:48:28	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Maria_Claudia_Santos_Silva_enfrentamento_COVID_19.pdf	25/04/2020 11:42:36	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.059.832

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 31 de Maio de 2020

---

Assinado por:  
**Maria Luiza Bazzo**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** [cnp.proposco@contato.ufsc.br](mailto:cnp.proposco@contato.ufsc.br)



HOSPITAL GOVERNADOR  
CELSON RAMOS/ SMS -  
FLORIANÓPOLIS - SC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** RESPOSTA IMUNE DOS PACIENTES INFECTADOS PELO SARS-CoV-2, UM ESTUDO DE COORTE

**Pesquisador:** Maria Cláudia Santos da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31124820.1.3001.5360

**Instituição Proponente:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.289.382

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de emenda com a seguinte justificativa: "Na casuística do projeto Resposta Imune dos Pacientes Infectados pelo SARS-CoV-2, Um Estudo de Coorte, apreciado e aprovado pelo CEP/SHUFSC (CAAE: 31124820.1.0000.0121) está descrito que serão incluídos no estudo indivíduos com mais de 18 anos com suspeita de COVID-19 de hospitais e Unidades de Pronto Atendimento (UPA) de Florianópolis, no período de agosto de 2020 a julho de 2021, e que assinarem ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Assim, apesar das orientações para condução de pesquisas e atividade dos CEP durante a pandemia provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19)" da CONEP, no item 2.1.2, informar que nos casos de protocolos de pesquisa que possuam "centros participantes" e/ou "centros coparticipantes", não deverá ser realizada nova análise ética pelos respectivos CEP vinculados e devido ao caráter excepcional adotado, os CEP referendarão o parecer de aprovado, quando for o caso, emitido pela CONEP, solicitando a inclusão do Hospital Nereu Ramos como coparticipante deste projeto."

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo da emenda: solicitar a inclusão do Hospital Nereu Ramos como coparticipante deste projeto.

**Endereço:** Rua Imã Benedita, 297 - 8º andar

**Bairro:** Centro

**CEP:** 88.015-270

**UF:** SC

**Município:** FLORIANÓPOLIS

**Telefone:** (48)3251-7036

**E-mail:** cephgc@saude.sc.gov.br

HOSPITAL GOVERNADOR  
CELSO RAMOS/ SMS -  
FLORIANÓPOLIS - SC



Continuação do Parecer: 4.269.362

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Já avaliados na submissão ao CEP/SH/UFSC

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Apresentados projeto original, TCLE e formulários institucionais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Novo documento incluído: Carta de aceite institucional assinada pela Diretora do Hospital Nereu Ramos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O CEP/SH/UFSC tomou conhecimento da emenda e recomenda sua aprovação.

O CEP HGCR tomou conhecimento da emenda e procede sua aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Emenda_Inclusao_Declaracao_assinado.pdf	26/08/2020 15:08:07	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Outros	Questionario_coleta_dados.pdf	27/05/2020 17:10:37	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_covid_revisado.pdf	27/05/2020 17:05:03	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Outros	Respostas_pendencias_assinado.pdf	27/05/2020 17:04:15	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Maria Claudia Santos_Silva_enfrentamento_COVID_19.pdf	25/04/2020 11:42:36	Maria Cláudia Santos da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Imã Benedita, 297 - 8º andar

Bairro: Centro

CEP: 88.015-270

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3251-7036

E-mail: cephgcr@saude.sc.gov.br

HOSPITAL GOVERNADOR  
CELSO RAMOS/ SMS -  
FLORIANÓPOLIS - SC



Continuação do Parecer: 4.289.382

FLORIANÓPOLIS, 21 de Setembro de 2020

---

Assinado por:  
Carla Pauli  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Imãil Benvenuto, 297 - 8º andar  
Bairro: Centro CEP: 88.015-270  
UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
Telefone: (48)3251-7036 E-mail: cephgor@saude.sc.gov.br