

Alterações do perfil hematológico em pacientes infectados por SARS-CoV-2

Hematological profile changes in patients infected with SARS-CoV-2

Bruna Vidal da Silva¹, Lillian Oliveira Pereira da Silva²

¹ Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Pós-Graduação em Análises Clínicas – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda que apresenta elevado potencial de gravidade, descoberta em dezembro de 2019, e levando a um estado de pandemia em janeiro de 2020. O SARS-CoV-2, agente causador da Covid-19, promove sua patogenia através da ligação em receptores que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), presentes nos pulmões e no trato gastrointestinal. Este processo promove uma chuva de citocinas, responsáveis por causar impactos na hemostasia e no sistema hematopoiético. Logo, o presente trabalho pretende compreender as alterações do perfil hematológico de pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2 a partir de uma revisão narrativa simples com trabalhos publicados entre 2020 e 2022. As principais alterações encontradas foram relacionadas à diminuição da hemoglobina e ao aumento de ferritina, linfopenia, eosinopenia e neutrofilia, desencadeando, sobretudo, trombocitopenia e agregação plaquetária. Sendo assim, percebe-se que o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema hematopoiético e na hemostasia é clinicamente evidenciado por alterações significativas encontradas no perfil hematológico de pacientes infectados, fazendo com que o monitoramento desses parâmetros apresente efeito prognóstico e na evolução da doença, evitando que os pacientes necessitem de tratamentos prolongados e se mantenham em unidades de terapia intensiva (UTI) mas, sobretudo, que venham a óbito.

Palavras-chave: Covid-19; Hemostasia; SARS-CoV-2; Sistema hematopoiético.

Abstract

Covid-19 is an acute respiratory infection that has a high potential for severity, discovered in December 2019, in China, and leading to a pandemic state in January 2020. SARS-CoV-2, the Covid-19 agent, promotes its pathogenesis by binding to receptors that express Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2), found in organs such as the lungs and the gastrointestinal tract. This process promotes a rain of cytokines, impacting on hemostasis and the hematopoietic system. Therefore, the present work intends to understand the changes in the hematological profile of patients who were infected by SARS-CoV-2, from a simple narrative review with articles published between 2020 and 2022. The main changes found were related to erythrogram counts, such as decreased hemoglobin and increased ferritin; leukogram, showing lymphopenia, eosinopenia and neutrophilia; and platelet count, triggering, mainly, thrombocytopenia and platelet aggregation. Therefore, it can be seen that the impact of SARS-CoV-2 infection on the hematopoietic system and hemostasis is clinically evidenced by significant changes found in the hematological profile of infected patients, making the monitoring of these parameters have a prognostic and evolution effect of the disease, thus preventing patients from needing prolonged treatments and staying in Intensive Care Units and, mainly, from dying.

Keywords: Covid-19; hemostasis; Hematopoietic system; SARS-CoV-2.

Correspondência

Lillian Oliveira Pereira da Silva

E-mail: silvalop95@gmail.com

Recebido em 01/09/2022 | Aprovado em 27/09/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200068

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença com elevado potencial de gravidade e transmissibilidade, promovida por uma infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, um betacoronavírus que pertence à família *Coronaviridae*, descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.⁽¹⁾

De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês, Centers for Disease Control and Prevention),⁽²⁾ a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre através da exposição a fluidos respiratórios que carregam o vírus. Esta exposição pode ocorrer de três maneiras principais, ou seja, através da deposição das gotículas ou partículas respiratórias nas mucosas expostas de boca, nariz e olhos; pelo contato direto nas mucosas com as mãos sujas por fluidos respiratórios contendo o vírus, ou indireto por tocar superfícies contaminadas; e também pela inalação das gotículas de saliva ou partículas de aerossol.⁽²⁾

Tendo em vista a sua alta capacidade de transmissão, a Covid-19 foi declarada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 30 de janeiro de 2020, após o início do surto na China e comprovado crescimento no número de casos em diversas partes do mundo, onde seu primeiro caso na América do Sul foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020.⁽³⁻⁵⁾

O SARS-CoV-2 pode apresentar um período de incubação diferenciado de acordo com determinada variante, que recebe esse nome por promover diferenciações de cada grupo genético, dando origem a mutações adicionais. Mundialmente, duas variantes de interesse (Eta e Zeta) e cinco de preocupação (Alpha, Beta, Delta, Gamma e Ômicron) foram identificadas desde janeiro de 2022.^(6,7)

O coronavírus desencadeia a infecção através da dependência de expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que se liga ao receptor presente nas células do hospedeiro. A expressão dessa enzima pode ser achada em variados tipos de células humanas, incluindo pneumócitos A tipo 2, trato gastrointestinal e o endotélio de vasos sanguíneos. Com esta relação, sua patogenia estabelece um estado de hiperinflamação, chamado síndrome da “tempestade de citocinas”, caracterizada por liberar citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a IL-6 e IL-10 e TNF- α , que apresentam relação direta com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).⁽⁸⁻¹⁰⁾

É possível dizer que este excesso de quimiocinas e citocinas no organismo é responsável pelo recrutamento de células imunológicas e inflamatórias inespecíficas, como neutrófilos e monócitos, que, ao penetrarem no tecido pulmonar, no qual o SARS-CoV-2 está instalado, causam danos que podem resultar na apoptose das células pulmonares. Além disso, pode causar edema alveolar e vazamento vascular e, por fim, hipóxia e subsequente desconforto respiratório comumente observado nos pacientes.⁽¹¹⁾

Somado a isso, as alterações dos fatores de coagulação estão vinculadas ao estado de piora em pacientes graves. Tais alterações enfatizam a hipercoagulabilidade na fisiopatologia da Covid-19, como o aumento do dímero D, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).^(9,12)

Fleury⁽¹³⁾ forneceu evidências de que o impacto da infecção por SARS-CoV-2 na hemostasia e no sistema hematopoiético é clinicamente evidenciado por alterações significativas encontradas no perfil hematológico de pacientes infectados. O monitoramento desses parâmetros pelos laboratórios de hematologia apresenta efeito prognóstico e na evolução da doença, evitando assim que os pacientes necessitem de tratamentos prolongados, permanecendo em unidades de terapia intensiva (UTI) e, principalmente, que venham a óbito.⁽¹³⁾

Por fim, este artigo de revisão visa compreender e destacar a importância das alterações do perfil hematológico de pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2, bem como o desenvolvimento de quadros graves e a relação com a alteração dos parâmetros que podem evoluir para casos de óbitos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo foi elaborado através de uma revisão narrativa simples, com levantamentos de dados da literatura científica como PubMed, Google Scholar e periódicos da Capes, relacionados com as alterações hematológicas em pacientes infectados por SARS-CoV-2. A pesquisa utilizou trabalhos que foram publicados durante o período de 2020 a 2022, por meio da associação das palavras-chave “Covid-19”, “Sistema Hematopoiético” e “Hemostasia”. A escolha dos artigos se baseou na leitura de títulos, seguida dos resumos, e foram desconsiderados artigos que não se aplicavam ao tema e que se repetiam nas diferentes bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos dois anos, dados emergentes do manejo de pacientes infectados pelo coronavírus sugerem um envolvimento multissistêmico, principalmente no que diz respeito ao sistema hematopoiético.⁽¹⁴⁾ As alterações encontradas estão associadas às contagens de eritrócitos, como a diminuição da hemoglobina e aumento de ferritina; leucócitos, apresentando linfopenia, eosinopenia, neutrofilia; e plaquetas, desencadeando uma trombocitopenia e agregação plaquetária.⁽¹⁵⁾

A neutrofilia ocorre nos dias iniciais do curso da doença, tendo uma diminuição após tratamento imediato. Este comportamento dos neutrófilos ocorre em consequência da tempestade de citocinas e do estado de hiperinflamação, evidentes na fisiopatologia da Covid-19. Já outros autores relatam que a neutrofilia é um achado inerente e comum em pacientes que foram tratados em UTI por todo o período de internação e que, além disso, teria relação com uma infecção de origem.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O parâmetro da razão neutrófilo/linfócito (RNL) é calculado dividindo-se a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos. O nível elevado dessa razão aponta em direção a um fator de risco para mortalidade, e não apenas para quadros de doenças infecciosas.⁽¹⁹⁾ Qin e colaboradores acreditam que o monitoramento de RNL e linfócitos pode servir como um sinal de alerta e prognóstico da Covid-19. Em seu estudo, 452 pacientes com Covid-19 foram recrutados, dos quais 286 foram diagnosticados com infecção grave, apresentando baixas contagens de linfócitos e alta contagem de RNL. Destes 452 pacientes infectados pelo vírus, cerca de 201 (44%) tinham doenças crônicas como diabetes, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).⁽²⁰⁾

Um estudo retrospectivo de cunho descritivo elaborado por Reis e colaboradores analisou 93 prontuários de pacientes diagnosticados com Covid-19. No que diz respeito à série branca do hemograma, as variáveis médias de neutrófilo, eosinófilo, linfócito e razão neutrófilo/linfócito (RNL) apresentaram melhora significativa no momento da alta de internação se aproximando dos níveis da normalidade, comparada ao ato da admissão hospitalar. No processo de admissão foram encontrados: neutrófilos (mm^3) 6299,05; linfócitos (mm^3) 1234,87 e RNL 6,38. Já se aproximando dos valores de referência, os resultados correspondentes à alta hospitalar foram: neutrófilos (mm^3) 5947,51; linfócitos (mm^3) 1978,23 e RNL 3,57.⁽¹⁰⁾

Oliveira Junior e Lourenço, baseados em suas experiências laboratoriais, descreveram que, em resposta à reação de fase aguda, há uma alteração nos eritrócitos – estimulando a coagulação intravascular disseminada – e na hemoglobina. Isso ocorre devido à codificação de proteínas não estruturais pelo RNA do vírus, que pode prejudicar a estrutura da hemoglobina, retirando o átomo de ferro necessário para o transporte de oxigênio. Tal perda da ligação do ferro pode ser explicada, em parte, pelo início da queda da saturação de oxigênio, mesmo que na maioria dos pacientes infectados sejam encontrados valores entre 93% a 95%.⁽²¹⁾

Na série vermelha ou eritrograma, a redução dos níveis de hemoglobina pode ser explicada pelo estado de inflamação sistêmica causada pelo SARS-CoV-2. Mertoglu e colaboradores, em um hospital na Turquia, observaram que os valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e VCM (volume corpuscular médio) foram baixos e que os valores de RDW (amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos) achados estavam muito elevados em um número significativo de pacientes. Sendo assim, a presença de anemia em pacientes que desenvolveram Covid-19, através da inflamação sistêmica, suprime a produção ou reduz o tempo de meia-vida dos eritrócitos.⁽²²⁾

Outro achado hematológico muito importante é o elevado nível de ferritina sérica e a sua associação à Covid-19 grave, visto a sua estimulação por citocinas relacionadas ao processo inflamatório. A ferritina é uma proteína com a capacidade de armazenar ferro, de fase aguda da resposta imunológica, que está indiretamente ligada ao mal prognóstico da doença causada pelo SARS-CoV-2.^(23,24)

Através de um estudo realizado por Taneri e colaboradores, altos níveis de ferritina foram encontrados em paciente com idade mais avançada, hipertensão arterial sistêmica e em pacientes com quadros graves ou que foram admitidos em UTI.⁽²⁵⁾ Dados de outro estudo confirmam estes resultados, em que dos 10.614 pacientes com Covid-19, 4.992 tiveram quadros graves e com comorbidades (coagulopatias, câncer e *diabetes mellitus*) estavam com níveis significativamente aumentados de ferritina sérica.⁽²⁶⁾

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos, que participam de forma ativa da resposta imunológica e constituem um papel fundamental na resposta inflamatória, imunidade inata, hemostasia, coagulação, entre outros. Além disso, a trombocitopenia está frequentemente associada a infecções virais como as causadas pelos vírus HIV, dengue, influenza e hepatite C.⁽¹³⁾

A alteração mais marcante da série plaquetária em pacientes infectados por SARS-CoV-2 é a trombocitopenia, que ocorre por uma baixa produção de plaquetas pela medula óssea, podendo variar de acordo com a gravidade da infecção.⁽²⁷⁾ Em uma meta-análise, realizada por Lippi e colaboradores, dos 1.779 pacientes diagnosticados com Covid-19, os que apresentavam a forma grave da doença tiveram uma contagem plaquetária significativamente menor. Somado a isso, a trombocitopenia apresentou um risco cinco vezes maior de doença grave e também foi associada a uma maior mortalidade.⁽²⁸⁾

Houve especulações sobre as possíveis causas das alterações plaquetárias em pacientes infectados pelo Coronavírus. Primeiro, o SARS-CoV-2 leva a inibição da hematopoese, por meio da invasão direta de células da medula óssea ou células hematopoiéticas. A segunda hipótese seria porque o pulmão pode ser um dos órgãos onde os megacariócitos maduros liberam plaquetas e que a trombocitopenia em pacientes infectados pelo vírus pode estar associada diretamente ao dano pulmonar.^(27,29)

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 provoca um espectro de doenças e alguns pacientes desenvolvem um estado com quadro pró-inflamatório grave que pode estar associado a uma coagulopatia única e relacionada a um fenótipo endotelial pró-coagulante.⁽³⁰⁾ Nesses casos, a fisiopatologia da coagulopatia é complexa e se deve à relação entre elementos celulares e plasmáticos do sistema hemostático com componentes da resposta imune inata. A infecção produz uma elevação proeminente de produtos de degradação de fibrina (PDFs) e dímero D, que ocorre em decorrência do estado de hipercoagulabilidade sistêmica e de eventos tromboembólicos venosos.⁽³¹⁾

No estudo realizado por Han e colaboradores, 94 pacientes foram admitidos no Hospital Renmim com infecção confirmada por SARS-CoV-2. Estes foram divididos em três subgrupos (fenótipo clínico comum, grave e crítico) e um controle. Os valores de dímero D e PDFs em todos os casos de SARS-CoV-2 foram substancialmente mais elevados do que os do grupo controle. Além disso, os níveis de dímero D e PDFs em pacientes com infecção grave foram maiores do que aqueles em pacientes com as formas mais leves de Covid-19. Por fim, comparado com o grupo controle, a atividade do tempo de protrombina foi menor em pacientes infectados pelo vírus.⁽³²⁾

Em 2020, Tang e colaboradores obtiveram amostras de testes de coagulação de pacientes que desenvolveram pneumonia pelo novo coronavírus, em que as diferenças entre

sobreviventes e não sobreviventes foram investigadas. Dos 183 pacientes com esta característica da Covid-19, 75 (41%) tinham doenças crônicas, incluindo doença cardiovascular e cerebrovascular, doenças respiratórias, tumores malignos e doenças hepáticas e renais. Após o término das análises, foi demonstrado que os pacientes que foram a óbito apresentaram os níveis de dímero D e PDFs significativamente mais altos, assim como TP e TTPA mais longos em comparação aos dos sobreviventes.⁽³³⁾

O desenvolvimento do quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2 vai em direção ao prolongamento de TP e TTPA, que ocorre devido ao consumo de seus fatores diante da ativação desregulada da cascata de coagulação em virtude da lesão endotelial e pulmonar, expondo assim a fatores pró-coagulantes.⁽³⁴⁾

Baseado nos estudos mencionados anteriormente, ficou evidente que pacientes que apresentam algum tipo de comorbidade ou doença crônica estão mais suscetíveis a desenvolver complicações relacionadas a infecção por SARS-CoV-2. Logo, é sábio salientar que mais estudos avaliando o perfil hematológico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 precisam ser realizados futuramente, tendo em vista que se trata de um vírus com alta taxa de transmissão e mutação.

Percebe-se que o monitoramento contínuo destes parâmetros hematológicos é uma conduta importante para evitar a evolução da doença, assim como as suas consequências a longo prazo. Esta ação servirá como auxílio ao estabelecimento das intervenções clínicas necessárias para salvar a vida dos pacientes infectados pelo coronavírus.

CONCLUSÃO

Com base nos dados expostos, nota-se que o SARS-CoV-2 apresenta alta capacidade de invadir as células do hospedeiro, se instalar e se multiplicar. A infecção causada por este vírus desempenha um acometimento multissistêmico, demonstrando que muitos pacientes, principalmente os que apresentaram casos graves da doença, desenvolveram alterações importantes do perfil hematológico.

Em relação aos parâmetros do perfil hematológico, foi possível constatar que as principais alterações em pacientes infectados com o coronavírus são: trombocitopenia e aumento do dímero D; diminuição da hemoglobina, resultando em anemia; linfopenia, neutrofilia e alta contagem de RNL e, por fim, prolongamento de TP e TTPA. Diante do quadro multissistêmico e de hiperinflamação, as alterações encontradas em alguns destes parâmetros indicam conexão

com um prognóstico, levando a internações e casos de óbitos, o que torna o monitoramento destes parâmetros uma importante arma no controle da evolução da doença.

REFERÊNCIAS

- MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Ministério da Saúde, v.4, 1 ed. Brasília, 2022.
- CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-SARS-CoV-2.html>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- Croda JH, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da Covid-19. Epidemiologia e serviços de saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, v. 29, n. 1, 2020.
- Rodriguez-Morales AJ, et al. Covid-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*, v. 35, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126292/>. Acesso em: 7 mai 2022.
- OMS. Declaração sobre a segunda reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre o surto de novo coronavírus (2019-nCoV). Organização Mundial da Saúde, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 10 jun. 2022.
- WHO. Coronavirus disease (Covid-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. World Health Organization, 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- Sun S, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with Covid-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*, v. 507, p. 174-180. 2020.
- Pereira AF, et al. Hematological alterations and hemostasis in Covid-19: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, 2021.
- Reis KN, Oliveira Filho JM, Borges FS. Alterações hematológicas, bioquímicas e funcionais entre adultos e idosos internados com Covid-19 em Brasília-DF. *Health Residencies Journal*, v. 3, n. 15, p. 306-332, 2022.
- Ye Q, et al. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in Covid-19. *Journal of Infection*, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.
- Santana ACC, Sousa CJP, Ribeiro CHMA. Hematologic changes in patients infected with SARS-CoV-2: an integrative review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, 2021. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20932>. Acesso em: 14 mai 2022.
- Fleury MN. A Covid-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Rev. Bras. Anal. Clin*, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.
- Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestation of Covid-19: from cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*, v. 105, n. 5, p. 540-546, 2020.
- Ruppenthal G, Mendes GA, Coser J, Parisi MM. Alterações hematológicas em pacientes com Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Saúde (Santa Maria)*, v. 47, n. 1, 2021.
- Allegra A, et al. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 13, 2020.
- Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, p. 497-506, 2020.
- Wang F, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in Covid-19 pneumonia. *J Infect Dis.*, v. 221, n. 11, p. 1762-1769, 2020.
- Faria SS, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*, v. 10, n. 702, 2016.
- Qin C, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (Covid-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.
- Oliveira Junior RB, Lourenço PM. Alterações laboratoriais e a Covid-19 [carta ao editor] *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2020.
- Mertoglu C, et al. How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019?. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 81, n. 1, p. 24-33, 2020.
- Lin Z, et al. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in Covid-19 patients. *J Infect.*, v. 81, n. 4, p. 647-79, 2020.
- Sousa Junior ECS, et al. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev Med (São Paulo)*, v. 101, n. 1, p. 1-12, 2022.
- Taner PE et al. Anemia and iron metabolism in Covid-19: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Epidemiology*, v. 35, n. 8, p. 763-773, 2020.
- Cheng L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (Covid-19): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 34, n. 10, 2020.
- Qu R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.*, v. 92, n. 9, p.1533-1541, 2020.
- Lippi G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) infections: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Chemistry*, v. 506, p. 145-148, 2020.
- Lefrançois E, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, v. 544, p.105-109, 2017.
- Valdés MAS. Covid-19: de la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, v. 19, n. 3, 2020.
- Wool GD, Miller JL. The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Phatobiology*, v. 13, p. 1-13, 2020.
- Han H, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, v. 58, n. 7, p. 1116-1120, 2020.
- Tang N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, v. 18, p. 844-847, 2020.
- Fiori CFR, Frizzo MN. Hemostasia e sua relação com o quadro clínico e laboratorial em pacientes com Covid-19: uma revisão bibliográfica. In: *Seminário de Iniciação Científica*, 29., 2021, Rio Grande do Sul. Anais [...] Rio Grande do Sul: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2021.