



PERFIL HEMATO-LABORATORIAL DE PACIENTES COVID-19 NO EXTREMO SUL CATARINENSE/BRASIL

BLOOD-LABORATORY PROFILE OF COVID-19 PATIENTS IN
THE EXTREME SOUTH OF SANTA CATARINA/BRAZIL

João Vitor Santana Mendes¹, Mariana Dornelles Frassetto¹, Fernanda Justino de Medeiros¹, Isabela Pizzetti¹, Laura Nuernberg Michels¹, Marina Feltrin de Luca¹, Luan Esmeraldino Nesi¹, Hugo da Silva Dal Pont².

RESUMO

Verificar o perfil clínico e laboratorial de pacientes internados por COVID-19. Estudo observacional descritivo retrospectivo, com coleta de dados secundários de prontuários de pacientes internados por COVID-19 no período de janeiro a junho de 2021 em um hospital de alta complexidade no município de Criciúma/SC. A população estudada constituiu um total de 497 pacientes, sendo a média de idade de 59,2 anos com desvio padrão de 15,44 e predomínio do sexo masculino (55,3%). Em relação às comorbidades, as mais prevalentes foram diabetes mellitus (23,54%) e hipertensão arterial (35,01%). O principal desfecho clínico foi a alta (62,8%). Quanto aos exames laboratoriais, os pacientes inicialmente apresentaram elevação das provas inflamatórias e

ABSTRACT

To assess the clinical and laboratory profile of patients hospitalized for COVID-19. Descriptive retrospective observational study, collecting secondary data from medical records of patients hospitalized for COVID-19 between January and June 2021 at a high-complexity hospital in Criciúma, Santa Catarina, Brazil. The study population consisted of a total of 497 patients, with a mean age of 59.2 years and a standard deviation of 15.44, with a predominance of male patients (55.3%). The most prevalent comorbidities were diabetes mellitus (23.54%) and arterial hypertension (35.01%). The main clinical outcome was discharge (62.8%). Regarding laboratory tests, patients initially showed elevated inflammatory markers and leukocytosis. During hospitalization, they developed anemia, thrombocytopenia, improvement in inflammatory markers, and maintained leukocytosis. In this context, patients may present laboratory abnormalities, particularly a pro-inflammatory state and changes in hematimetric parameters, anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis. Therefore, the data presented in this study can contribute to a better understanding and confirmation of the multiple effects of the virus on the human body, especially concerning the hematopoietic system.


¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP 88806-000 – Criciúma - SC

²Professor do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP 88806-000 – Criciúma - SC.

#Autor correspondente: João Vitor Santana Mendes - Curso de Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário CEP 88906-000 - Criciúma-SC; joaovitorsmendes@hotmail.com.

Os autores declaram não haver conflito de interesse ou instituição financiadora.

Os autores declaram terem submetido o projeto do artigo, o qual foi aprovado, no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense sob o número de parecer 5.675.224.



leucocitose. E no decorrer da internação, desenvolveram anemia, plaquetopenia e melhora das provas inflamatórias, além de manter a leucocitose. Nesse âmbito, pode-se encontrar alterações laboratoriais nos pacientes, com destaque para o estado pró-inflamatório para os parâmetros hematimétricos. Portanto, os dados apresentados no presente estudo podem contribuir para a melhoria do entendimento e confirmação acerca dos múltiplos efeitos do vírus sobre o corpo humano, especialmente no que tange o sistema hematopoiético.


INTRODUÇÃO

A doença coronavírus 2019 (COVID-19) foi detectada pela primeira vez na China em dezembro de 2019 e declarada como uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020¹. Hoje, a doença está disseminada pelo globo, atingindo números superiores a 168 milhões de casos², com mais de 16 milhões confirmados no Brasil³. O novo coronavírus é transmitido por meio de gotículas e aerossóis e os indivíduos acometidos apresentam principalmente um quadro respiratório^{4,5}. Contudo, a apresentação e a evolução variam entre os pacientes, sendo capaz de acometer qualquer sistema⁶.

O coronavírus gera danos às vias aéreas, tendo como alvo células epiteliais, principalmente aquelas que expressam receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), como pneumócitos tipo II, coração, rins e trato gastrointestinal⁷. Visto que a ECA faz parte do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), na COVID-19 há um desequilíbrio desse sistema, resultando em um estado pró-inflamatório nos alvos supracitados, com modificação da pressão sanguínea e permeabilidade capilar⁸. Na forma grave ocorre há “tempestade de citocina”, a qual é responsável por agravar a inflamação pulmonar⁹. Além da ação local, a inflamação ocorre a nível sistêmico, ativando o processo trombótico, que pode levar à Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) ⁸.

É observado aumento significativo dos neutrófilos¹⁰. Tal fato é resultante da resposta inflamatória excessiva, estimulando sua produção e acelerando a morte celular dos linfócitos, aumentando, a relação neutrófilos/linfócitos¹¹. Relação que aumenta também devido a linfopenia existente, a qual é resultante de múltiplos fatores, e quanto menor a contagem de linfócitos, pior o prognóstico e evolução dos pacientes, sendo bons indicadores de gravidade^{12,13,14}.

Ademais, ocorrem também alterações das vias de coagulação (que pode resultar em eventos trombóticos)⁶ e redução plaquetária devido a uma grave descompensação fisiológica, estando associada com a severidade da doença¹⁵. A baixa concentração de hemoglobina (Hb) não é



característico da fase aguda do COVID-19, contudo conforme o aumento da severidade do quadro seu valor tende a diminuir, agindo com marcador de pior prognóstico¹⁶.

O COVID-19 é foi doença extremamente devastadora em durante 2020 e 2021 que pode afetar diversos sistemas no organismo humano, entre eles o hematológico. Dessa forma, pacientes internados pela infecção podem desenvolver diferentes alterações laboratoriais. Por tratar-se de uma enfermidade recente, os atuais dados referentes às alterações hematológicas são escassos. Com o intuito de contribuir com a comunidade científica e dispor de mais dados para análises futuras, este estudo objetiva estudar tais alterações hematológicas para expandir o conhecimento a respeito nos pacientes com COVID-19 visando corroborar para a redução da morbimortalidade.

METODOLOGIA

Estudo observacional descritivo retrospectivo, com abordagem quantitativa e com coleta de dados secundários com base na análise de 497 prontuários de pacientes internados em decorrência da COVID-19 no período de janeiro a junho de 2021 em um hospital público de alta complexidade no município de Criciúma/SC

As variáveis estudadas foram: idade (anos), gênero (feminino, masculino, não especificado), evolução (óbito, alta), comorbidades prévias (hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade), hematócrito inicial e final, hemoglobina inicial e final, plaquetas inicial e final, leucograma inicial e final, VHS inicial e final e PCR inicial e final.

Os dados coletados serão analisados com auxílio do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas serão expressas por meio de média e desvio padrão quando seguirem distribuição Normal e por mediana e amplitude interquartil (com correção de Tukey) quando não apresentarem essa distribuição. As variáveis qualitativas serão expressas por meio de frequência e porcentagem.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos, da universidade na qual o estudo foi elaborado e no hospital de onde os dados foram coletados, sob o protocolo 5.113.812 e 5.166.519.

RESULTADOS

A população estudada foi composta por 497 pacientes com infecção confirmada e internados em decorrência do COVID-19. Como pode ser observado o perfil epidemiológico na Tabela 1,

a média de idade dos indivíduos foi de 59,2 anos com desvio padrão de 15,44, com predomínio de indivíduos do sexo masculino (55,3%). Ademais, o principal desfecho dos pacientes foi a alta hospitalar (62,8%).

Tabela 1. Perfil epidemiológico e desfecho dos pacientes

| Variável | Média ± DP, n (%) |
|---------------|-------------------|
| | n = 497 |
| Idade (anos) | 59,2 ± 15,44 |
| Sexo | |
| Feminino | 222 (44,7) |
| Masculino | 274 (55,3) |
| Desfecho | |
| Alta | 312 (62,8) |
| Óbito | 181 (36,4) |
| Transferência | 4 (0,8) |

Fonte: Dados da Pesquisa.

Em relação as comorbidades, conforme a Tabela 2, a mais frequente foi a diabetes mellitus (23,54%) e hipertensão arterial (35,01%).

Tabela 2. Comorbidades

| Comorbidades | n | % |
|--------------|-----|-------|
| Nenhuma | 139 | 27,97 |
| DM | 117 | 23,54 |
| HAS | 174 | 35,01 |
| Obesidade | 66 | 13,27 |
| Outras | 123 | 24,75 |

Fonte: Dados da Pesquisa.

Quanto aos exames laboratoriais os valores médios dos exames de leucograma, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, VHS, PCR e TAP podem ser observados na Tabela 3

Tabela 3. Resultado exames laboratoriais

| Laboratorial | Média |
|--------------|---------|
| | n = 497 |

| | |
|--------------------|---------|
| Hb inicial | 15,68 |
| Hb final | 11,48 |
| Ht inicial | 38,54 |
| Ht final | 29,35 |
| Leucograma final | 11.435 |
| Leucograma inicial | 13.319 |
| Plaquetas inicial | 242.245 |
| Plaquetas final | 24.924 |
| VHS inicial | 93,27 |
| VHS final | 77,62 |
| TAP inicial | 13,66 |
| TAP final | 3,29 |
| PCR inicial | 955 |
| PCR final | 13 |


Fonte: Dados da Pesquisa.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi identificada uma média de idade de 59,2 anos, o que se assemelha a estudo envolvendo 178 casos internados em um hospital de Buenos Aires, onde a média de idade foi de 61 anos¹⁷. Uma explicação plausível seria o ambiente hospitalar no qual os estudos foram realizados, pois é sabido que o avanço da idade está relacionado com piores desfechos da doença¹⁸ e é fator de risco para internação hospitalar¹⁹.

Referente ao sexo, 55,3% dos pacientes eram do sexo masculino, resultado concordante com dados prévios¹⁸⁻²⁰. Estudo anterior mostrou que as diferenças nos níveis e nos tipos de hormônios sexuais circulantes em homens e mulheres podem influenciar a suscetibilidade masculina da infecção por COVID-19, visto que os hormônios sexuais modulam as respostas da imunidade adaptativa e inata²¹. Tal fato justifica o desenvolvimento de sintomas mais severos em homens e consequentemente a maior taxa de internação hospitalar²².

Em relação ao desfecho, 62,8% dos pacientes obtiveram alta hospitalar. O fato de a maioria dos pacientes não possuir comorbidades (27,97%) justifica a maior porcentagem de alta hospitalar em relação ao óbito, visto que comorbidades foram fortemente associadas a um maior risco de desfechos graves e críticos, como mortalidade²⁰. Dados prévios mostram que doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, doenças do sistema respiratório, doenças renais, doenças do sistema nervoso e doenças autoimunes podem aumentar o risco de morte em pacientes presumivelmente de 3 a 5 vezes mais do que naqueles sem essas comorbidades²³.




Ademais, a taxa de mortalidade aumenta com a idade, principalmente após os 75 anos, valor que se encontra acima da média de idade do presente estudo^{17,18,20,21}. Uma possível explicação seriam os defeitos dependentes da idade na função das células de defesa B e T e a produção excessiva de citocinas do tipo 2 que podem levar a respostas pró-inflamatórias prolongadas e deficiência no controle da replicação viral²¹.

Em nosso estudo, com relação às comorbidades apresentadas pelos pacientes hospitalizados devido à COVID-19, tiveram destaque a hipertensão arterial, em 35,01% dos pacientes, e o diabetes mellitus, em 23,54% dos pacientes. Em uma revisão sistemática e metanálise, que analisou 40 estudos com aproximadamente 1 milhão de pacientes ao todo, observou-se que pessoas com comorbidades pré-existent, como as mencionadas em nosso trabalho, estariam significativamente associadas à maior taxa de hospitalização por COVID-19²⁴.

Nossos achados vão ao encontro de dados encontrados por Chenchula e colegas²⁵, o qual considerou 190 estudos, atingindo um total aproximado de 105 milhões de pacientes com COVID-19. Nele foi encontrada uma prevalência geral mais alta de hipertensão (39%) e diabetes (27%) entre os pacientes, tendo a América do Sul se destacado em ambos os casos. Dado interessante também, que, por sua vez, diferiu de nosso estudo, foi que a proporção de paciente com obesidade (27%) se igualou à de diabetes, novamente com nosso continente apresentando prevalência agrupada relativamente maior que os outros²⁵.

Adicionalmente, outro trabalho global de revisão sistemática e metanálise com oitenta e sete estudos, envolvendo mais de 1 milhão e 400 mil pacientes, mostrou que hipertensão foi a comorbidade mais comum (26%) nos pacientes agrupados com COVID-19, seguida por diabetes (13%). Destacou-se ainda no estudo que pacientes do continente americano apresentaram a maior proporção de comorbidades, sugerindo que tal condição possa ser explicada pela maior taxa de obesidade e ingestão de carboidratos nessa parte do mundo²². Outros estudos ainda demonstraram a correlação entre a presença de comorbidades e a severidade da doença COVID-19, bem como a mortalidade gerada por ela. Nesses, hipertensão e diabetes são frequentemente citadas como doenças cônicas associadas com maior gravidade de COVID-19 e falecimentos em decorrência da doença^{20,22,23}.

Um número considerável de casos de pacientes com COVID-19 com distúrbios hematimétricos foram recentemente relatados. Nossos dados mostraram que a média de hemoglobina e hematócrito no início da hospitalização foram respectivamente 15,68 e 38,54, sendo normal, entretanto com a progressão da infecção viral, estes valores tiveram um decréscimo para 11,48 e 29,35, progredindo, desta forma, para uma anemia estabelecida. O que condiz com o estudo




realizado por Urrechaga¹⁶, onde 50% dos pacientes sofreram com o avanço da doença, porém a média de hemoglobina estava dentro da normalidade na admissão hospitalar¹⁶. Tal fato pode ser explicado pela inflamação sistêmica provocada pelo COVID-19, uma vez que marcadores inflamatórios como interleucina-6, fator de necrose tumoral e proteína C reativa estão elevados²⁶.

A trombocitopenia é uma manifestação comum em pacientes infectados pelo SARS CoV-2 e usualmente caracteriza um desequilíbrio fisiológico. Dado que foi reconhecido em uma análise retrospectiva por Rong Qu e colegas, onde 20 a 45% dos pacientes infectados com COVID-19 apresentaram trombocitopenia em algum momento²⁷. Tal acontecimento também foi identificado nos resultados deste estudo, mostrando um decréscimo na média de plaquetas ao longo da internação, chegando a 24.924. Presume-se que a etiologia deste achado é multifatorial, pode ser causado pelo efeito direto do SARS CoV-2 nas células hematopoiéticas e nas células estromais da medula óssea, gerando disfunção hematopoiética e inibição do crescimento da medula óssea ou a uma tempestade de citocinas que, por sua vez, leva à destruição das células progenitoras da medula óssea, ambas que resultam na diminuição da produção de plaquetas. O outro fator pelo qual o SARS-CoV-2 causa trombocitopenia e a provável causa de trombocitopenia em nossos dois primeiros pacientes é que ele aumenta os níveis de anticorpos e complexos imunes como consequência do qual as plaquetas a destruição é aumentada²⁸.

Durante a fase inicial do COVID-19, mais de 50% dos pacientes apresentam contagem de leucócitos normal, podendo em estágios posteriores, ocorrer leucopenia ou leucocitose. Contudo, no presente estudo, pode-se observar leucocitose já no início da internação²⁹. Contrariamente ao estudo realizado com 1.099 pacientes por Guan e colegas, onde 82,1% apresentavam linfopenia, 33,7% leucopenia e 5,9% leucocitose. Tal fato pode ser interpretado como uma limitação no estudo, uma vez que não foi possível identificar o estado da doença de tais pacientes na admissão³⁰. Embora leucocitose ao início, com a evolução do quadro a média do leucograma diminuiu. Sugerindo-se que o vírus pode atuar na linhagem branca, especialmente nos linfócitos T, causando depleção de células CD4 e CD8, por lise de linfócitos através de ação direta, citocinas inflamatórias que podem diminuir a renovação de linfócitos e pró-mediadores inflamatórios que induzem apoptose direta desses^{14,29}.

Os marcadores inflamatórios sendo eles representados principalmente com o VHS e PCR são elementos essenciais para avaliar o processo de inflamação sistêmica associado aos defeitos nos processos de coagulação que causam a maioria das lesões parenquimatosas em órgãos



vitais durante a infecção por COVID-19³¹⁻³⁴. Em relação ao nosso estudo foi avaliado o VHS e o PCR durante a internação dos pacientes, obteve-se um desfecho da média do VHS e PCR respectivamente no início da internação de 93,27 e 955 e conquanto no final da internação foi alcançado a média respectivamente do VHS e PCR de 77,62 e 13, e relacionando com os estudos de Frater e colegas³¹, Ponti e colegas³² e Kaya e colegas³⁴ foi obtido uma elevação excessiva dos marcadores inflamatórios durante o período de internação principalmente nas fases iniciais da infecção para pacientes graves com COVID-19, entretanto como limitação no nosso estudo não foi conseguido verificar em qual estágio de gravidade da doença o paciente avaliado se encontrava para poder comparar mais especificamente com os estudos. Além disso segundo a meta-análise Chinesa é importante ressaltar que o PCR e o VHS têm sido associados ao desenvolvimento da doença e é um preditor precoce de COVID-19 grave sendo que a maioria de pacientes que morrem durante a internação tem os marcadores inflamatórios elevados excessivamente, condizendo com a resultados iniciais dos pacientes avaliados por nosso estudo³³.

Ao contrário da sepse convencional, o TAP é normal ou quase normal na maioria dos pacientes com COVID-19, com apenas 5% apresentando TAP prolongado, isso pode explicar a raridade de manifestações hemorrágicas em pacientes com COVID-19, por outro lado, a elevação do dímero D é mais frequente na COVID-19 refletindo um aumento acentuado na geração de trombina e fibrinólise e à vista disso as manifestações tromboembólicas são mais habitualmente encontradas^{35,36}. Em relação ao TAP como foi visualizado no nosso estudo a média inicial dos pacientes internados foi de 13,66 segundos e com o passar da evolução da internação clínica obtivemos uma média final com o resultado de 3,29 segundos, assim comparando aos estudos³⁵⁻³⁷ onde obtiveram-se um aumento do intervalo do TAP acima de 6 segundos como média de seus pacientes durante o período de internação, sendo os desfechos encontrados principalmente em casos fatais ou graves de COVID-19. Portanto o prolongamento progressivo do TAP é considerado um sinal ameaçador e preditor de mortalidade.

CONCLUSÃO

Nesse âmbito, foram encontrados dados constatando alterações nos pacientes acometidos, com destaque para o estado de hipercoagulabilidade e pró-trombótico, linfopenia e neutropenia. Cabe ressaltar ainda que os efeitos de tamanha inflamação se estendem para além dos períodos de internação e agudização clínica da doença, podendo o paciente apresentar dispneia,

fenômenos pró-trombóticos, perda de memória, alterações de humor, disbiose, alopecia e outros diversos efeitos a longo prazo.

Portanto, os dados epidemiológicos apresentados no presente estudo podem ser utilizados para a melhoria do entendimento e confirmação acerca dos múltiplos efeitos do vírus sobre o corpo humano, especialmente no que tange o sangue dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020 Feb 3;579(7798):265–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Johns Hopkins University & Medicine (Brasil). Coronavirus Resource Center. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Brasil. Ministério Da Saúde. Painel Coronavírus. 2021. Disponível em: 11. <https://covid.saude.gov.br>
4. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16;382(16):1564–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc2004973>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb;395(10223):497–506. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
6. Petito E, Falcinelli E, Paliani U, Cesari E, Vaudo G, Sebastiano M, et al. Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Dec 6;223(6):933–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa756>
7. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020 Apr 28;20(6):363–74. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
8. Nicolau LAD, Magalhães PJC, Vale ML. What would Sérgio Ferreira say to your physician in this war against COVID-19: How about kallikrein/kinin system? *Med Hypotheses*

- [Internet]. 2020 Oct;143:109886. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109886>
9. Pedersen SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 Apr 13;130(5):2202–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1172/jci137647>
 10. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, Simonov M, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv* [Internet]. 2021 Feb 26;5(5):1164–77. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003568>
 11. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of disease progression. *Ann Hematol* [Internet]. 2020 Jul;99(7):1421-1428. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04103-5>
 12. Bellesi S, Metafuni E, Hohaus S, Maiolo E, Marchionni F, D’Innocenzo S, et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Apr;191(2):207-211 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17034>
 13. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 1;11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
 14. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Targeted Ther* [Internet]. 2020 Mar 27;5(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
 15. Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Rev. Bras. anal. clin.* [Internet]. 2020;52(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200003>
 16. Urrechaga E, Zalba S, Otamendi I, Zabalegui MA, Galbete A, Ongay E, et al. Hemoglobin and anemia in COVID19 patients. *Hematol Med Oncol* [Internet]. 2020;5(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15761/hmo.1000217>
 17. Firpo A. Soledad, Scuffi Jorgelina, Buzzo Julieta, Alarcia Virginia, Ferrari Adriana, Vittal Nicolás et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes internados con COVID-19 en Coronel Suárez, Argentina. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2022 Oct; 82(5): 684-688.

Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000900684&lng=es

18. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, García Aguado M, Romero R, Huang, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age and Ageing* [Internet]. 2020 Nov 17;50(2):326–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afaa258>

19. Bergman J, Ballin M, Nordström A, Nordström P. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eu J Epidemiol* [Internet]. 2021 Mar;36(3):287–98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w>


20. Subramaniam A, Shekar K, Afroz A, Ashwin S, Billah B, Brown H, et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* [Internet]. 2022 May;52(5):724-39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.15698>


21. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male* [Internet]. 2020 Jun 8;23(5):1416–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748>

22. Tian Y, Wu Q, Li H, Wu Q, Xie Y, Li L, et al. Distinct Symptoms and Underlying Comorbidities with Latitude and Longitude in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J* [Internet]. 2022;2022:6163735. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-117666/v1>

23. Chen Z, Peng Y, Wu X, Pang B, Yang F, Zheng W, et al. Comorbidities and complications of COVID-19 associated with disease severity, progression, and mortality in China with centralized isolation and hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* [Internet]. 2022;10:923485. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.923485>

24. Matthey-Mora PP, Begle CA, Owusu CK, Chen C, Parker MA. Hospitalised versus outpatient COVID-19 patients' background characteristics and comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2022 May;32(3):e2306. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2306>

- 
25. Chenchula S, Vidyasagar K, Pathan S, Sharma S, Chavan MR, Bhagavathula AS, et al. Global prevalence and effect of comorbidities and smoking status on severity and mortality of COVID-19 in association with age and gender: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Apr 19;13(1):6415. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-33314-9>
 26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1061. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 27. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar 26;92(9):1533–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25767>
 28. Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, Horgan C, Giles H, Jobanputra S, et al. Thrombocytopenia as an initial manifestation of COVID-19; case series and literature review. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jun;189(6):1057–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16769>
 29. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, Gowda AM, Singh B, Mehta D, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev* [Internet]. 2021 Mar;46:100743. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>
 30. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30;382(18):1708–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
 31. Frater JL, Zini G, d’Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Jun;42(S1):11–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13229>
 32. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020 Jun 5;57(6):389–99. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
 33. Ji P, Zhu J, Zhong Z, Li H, Pang J, Li B, et al. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Nov 20;99(47):e23315. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000023315>

- 
34. Kaya T, Nalbant A, Kılıçcıoğlu GK, Çayır KT, Yaylacı S, Varım C. The prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate in COVID-19. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2021 Sep;67(9):1305–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20210618>
35. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* [Internet]. 2020 Nov 7;113(1):45–57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
36. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev* [Internet]. 2021 May;47:100761. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2020.100761>
37. Devreese KMJ. COVID-19–related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Jul;43(S1):36–42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13547>