

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA COVID-19: uma revisão bibliográfica

Autoras: Beatriz Renolphi Ribeiro, Jámilly Carulina Batista Barbosa, Mayra Paula Costa Coelho e Natiene Xavier de Lima Ataíde.

Orientador: Ms. Aurélio Goulart Rodovalho.

RESUMO

A Covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, identificada na China no início de dezembro de 2019. Apresenta sintomas que podem variar de um resfriado comum até uma síndrome gripal. Assim, a necessidade de um perfil hematológico laboratorial da infecção e seu monitoramento, torna-se de grande valia para auxiliar no prognóstico e tratamento da doença. Esta revisão sistemática tem como objetivo traçar o perfil hematológico decorrente da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, identificando as principais alterações hematológicas como linfopenia, neutrofilia, aumento do tempo de protrombina, alterações nas contagens plaquetárias e elevação de D-dímero. Para a elaboração deste estudo, foi realizada uma busca eletrônica em diversas bases de dados. As alterações hematológicas mais frequentemente encontradas foram a linfopenia indicando que o coronavírus poderia afetar as células imunes e inibir, de certa forma, a função imune celular, já a neutrofilia é uma expressão da tempestade de citocinas e do estado hiperinflamatório e a hipercoagulabilidade que é frequente em pacientes hospitalizados. Níveis elevados de dímero-D têm sido reportados de maneira consistente, destacando-se a elevação progressiva de seus níveis com indicação de piora do quadro. Portanto é importante que médicos, hematologistas ou não, estejam atentos às manifestações hematológicas em pacientes com Covid-19, para que possam atuar em termos de diagnóstico, estabelecimento de prognóstico e tratamento.

Palavras-chave: COVID-19. Coronavírus. SARS-CoV-2. Hematologia. Sintomas. Síndrome Respiratória Aguda Grave

ABSTRACT

Covid-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, identified in China in early December 2019. It has symptoms that can range from a common cold to a flu-like illness. Thus, the need for a laboratory hematological profile of the infection and its monitoring becomes of great value to aid in the prognosis and treatment of the disease. This systematic review aims to trace the hematological profile resulting from SARS-CoV-2 virus infection, identifying the main hematological changes such as lymphopenia, neutrophilia, increased prothrombin time, changes in platelet counts and increased D-dimer. For the elaboration of this study, an electronic search was carried out in several databases. The most frequently found hematological alterations were lymphopenia, indicating that the coronavirus could affect immune cells and inhibit, in a way, the cellular immune function, whereas neutrophilia is an expression of the cytokine storm and the hyperinflammatory state and the hypercoagulability that is frequent in hospitalized patients. Elevated levels of D-dimer have been consistently reported, highlighting the progressive increase in their levels with indication of worsening of the condition. Therefore, it is important that physicians, hematologists or not, are attentive to hematological manifestations in patients with Covid-19, so that they can act in terms of diagnosis, establishment of prognosis and treatment.

Keywords: COVID-19. Coronavirus. SARS-CoV-2. Hematology. Symptoms. Severe Acute Respiratory Syndrome

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 foi identificado pela primeira vez em Wuhan na província de Hubei, China no mês dezembro em 2019, causando grave epidemia. Em menos de três meses a Covid-19 tornou-se uma pandemia levando a óbitos, declínio no sistema de saúde mundial e crise econômica. No Brasil o primeiro caso foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020 na capital paulista, ponto central de transmissão sendo comprovado propagação comunitária em 20 de março 2020 (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

O agente etiológico responsável pela Covid-19 o SARS-CoV-2, pertence à família *Coronaviridae* da espécie *Coronavírus*, gênero *Betacoronavirus* e subgênero *Sarbecovirus*. Estruturalmente possui similaridade com dois outros coronavírus, SARS causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave e o MERS, responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Consiste em um vírus envelopado, aproximadamente esférico, com RNA não segmentado de fita simples em seu genoma. Utiliza a glicoproteína espicular (S) para se ligar em receptores celulares e neutralizar anticorpos presente do sistema imune (KHALIL E KHALIL, 2020).

A infecção provocada pelo SARS-CoV-2 se expressa principalmente no trato respiratório desencadeando insuficiência respiratória e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), mas pode ser considerada uma doença sistêmica pois afeta múltiplos órgãos e tecidos (MEHTA *et al*, 2020). A família *Coronavírus* infecta humanos e outros vertebrados e causa efeitos deletérios no sistema respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, sistema nervoso central e trato geniturinário (TEXEIRA *et.al*, 2021). Os sintomas podem variar de perda de paladar e olfato, um resfriado comum até uma síndrome gripal. Sendo que esta síndrome, pode evoluir para um quadro respiratório agudo caracterizado por um estado febril ou febre, associada a cefaleia, irritação na garganta, tosse, coriza, e até uma pneumonia severa, que pode levar ao óbito (NOGUEIRA E SILVA, 2020). A progressão da doença pode ocorrer dentro de 16 dias após um breve período de incubação em casos leves a moderados ou até 10 semanas, caso o período de incubação seja mais prolongado o desfecho poderá ser grave ou fatal (VIEIRA *et al.*, 2020).

Para o diagnóstico do SARS-CoV-2, várias são técnicas utilizadas, desde testes sorológicos, a fim de verificar anticorpos específicos contra a Covid-19, aos testes mais específicos, como os moleculares, em especial a Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR),

a qual faz a amplificação do RNA em tempo real, sendo apontado como o padrão ouro para o diagnóstico laboratorial. Já os exames de imagem, como radiografia e a Tomografia computadorizada, são amplamente utilizadas para a investigação da doença (ESTEVÃO, 2020; SBAC, 2020).

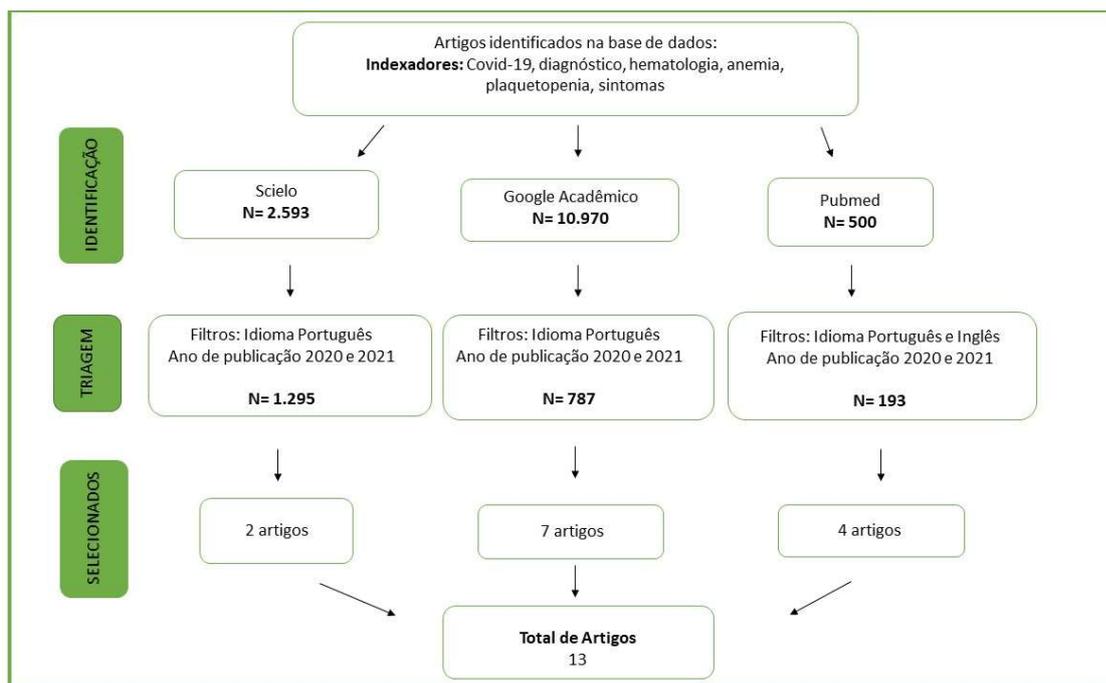
Dentre as diversas manifestações clínicas e laboratoriais da doença descritas ao longo da pandemia, alterações hematológicas são frequentes. Destas, os principais eventos mencionados são: estado de hipercoagulabilidade e alterações nas contagens plaquetárias, leucocitária e eritrocitária (KARIMI SHAHRI *et al.*, 2020). Alterações laboratoriais como neutrofilia, linfopenia, aumento do tempo de protrombina e elevação de D-dímero são encontradas em pacientes que desenvolvem uma evolução desfavorável da doença (LIPPI E PLEBANI, 2020).

Em face disso, o presente estudo tem como objetivo desenvolver uma revisão bibliográfica sobre as alterações hematológicas existentes nos pacientes com Covid-19. Identificar através de uma revisão bibliográfica as principais alterações hematológicas em indivíduos com Covid-19.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo de revisão bibliográfica sistemática. Para isso foi realizado um levantamento bibliográfico para determinar as principais e mais frequentes alterações hematológicas presentes em exames laboratoriais de paciente com Covid-19. Foram selecionados artigos encontrados nas seguintes bases de dados: *Us National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* e *Google Acadêmico* utilizando como descritores “Covid-19”, “sintomas”, “diagnóstico”, “hematologia”, “anemia”, “plaquetopenia”. Os termos “AND” e “OR” foram utilizados para reunir a temática. Foram incluídos no estudo artigos publicados de 2020 a 2021 em português e inglês. Já os artigos que não correspondiam ao período selecionados foram excluídos do estudo.

Figura 1: Fluxograma do levantamento bibliográfico.



Fonte: Autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após levantamento e análise dos dados foram selecionados 13 artigos. Com o intuito de agregar as informações colhidas da pesquisa para o desenvolvimento desta revisão foi construído um quadro síntese (Quadro 1).

Quadro 1: Sumarização dos artigos que abordaram o tema Alterações hematológicas em pacientes com Covid-19.

Autores	Título da publicação/ Título do periódico	Base de dados/ Ano de publicação País de origem	Tipo de estudo	Objetivo Geral
VIEIRA, <i>et al.</i> ,	Covid-19: Diagnóstico Laboratorial para Clínicos	Scielo 2021 Brasil	Artigo de revisão	Informar informações sobre diagnóstico laboratorial.
MARQUES, SILVEIRA e PIMENTA	A pandemia de Covid-19: Interseções e desafios para a história da saúde e do tempo presente	Scielo 2021 Brasil	Artigo de revisão	Identificar possíveis interseções e desafios de ambos os campos do conhecimento na criação de narrativas para os processos epidêmicos de saúde-doença, bem como os processos epidêmicos.
COSTA, <i>et al.</i> ,	O coração e Covid-19: O que os cardiologistas precisam saber	Pubmed 2020 Brasil	Artigo de revisão	Auxiliar o clínico, o emergencista, o cardiologista e o intensivista na assistência aos pacientes com COVID-19, propondo um algoritmo de avaliação cardiovascular para a detecção precoce de complicações, além de

				recomendar protocolos de tratamento de complicações cardiovasculares nesses pacientes.
SORAYA e ULHAQ	Parâmetros laboratoriais cruciais no diagnóstico e prognóstico do COVID-19: uma meta-análise atualizada	Pubmed 2020 Indonésia	Meta – análise	Determinar as diferenças entre os parâmetros laboratoriais em pneumonia Covid-19 versus não Covid-19 e casos Covid-19 grave versus não grave.
ARAÚJO	Usos e limites do laboratório clínico na pandemia de COVID-19: uma revisão didática	Pubmed 2020 Brasil	Artigo de revisão	Fornecer informações didáticas para médicos sobre os conceitos atuais e orientações práticas relacionadas ao COVID-19.
RUEDA-CAMINO, <i>et al.</i> ,	Valor do dímero D plasmático corrigido por marcadores inflamatórios em pacientes com infecção por SARS-CoV-2: seu valor prognóstico no diagnóstico de tromboembolismo venoso	Pubmed 2021 Espanha	Estudo de caso	Estimar um valor corrigido do dímero D plasmático como uma função linear da ferritina, proteína C reativa e fibrinogênio e estabelecer um ponto de corte de alta probabilidade de TEV.
PRADO, <i>et al.</i> ,	Repercussões hematológicas, cardiovasculares e pulmonares no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19: uma revisão integrativa	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Realizar uma síntese integrativa sobre as principais complicações correlacionadas à Covid-19, com base na análise de artigos e dissertações que abordam o assunto, a fim de correlatar a prevalência dos sintomas dos pacientes e os principais achados nos exames de imagem.
NASCIMENTO, <i>et al.</i> ,	Covid-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Fornecer dados sobre o uso da terapia anticoagulante em pacientes com Covid-19.
ALMEIDA JÚNIOR, <i>et al.</i> ,	Covid-19 e a infecção por SARS-CoV-2 em um panorama geral	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Informar sobre os riscos presentes do vírus SARS-CoV-2 e da doença Covid-19, com foco principal na promoção da saúde e bem-estar da população.
FLEURY, <i>et al.</i> ,	A Covid-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Fornecer à equipe clínica marcadores prognósticos de grande utilidade.
XAVIER, <i>et al.</i> ,	Covid-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Informar dos marcadores laboratoriais específicos deve respeitar a cronologia da doença, e a interpretação correta pode fornecer subsídios para um melhor manejo dos pacientes acometidos, bem como identificar portadores assintomáticos ou com pouco sintomas.
BERGAMASCHI, <i>et al.</i> ,	Anemia em pacientes com Covid-19: patogênese e significado clínico	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Investigar a prevalência de anemia, com seus correlatos clínicos e biológicos, em pacientes com Covid -19 no momento da internação na unidade de Clínica Médica de nossa Instituição
DIAS, <i>et al.</i> ,	Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com Covid-19.	Google Acadêmico 2021 Brasil	Artigo de revisão	Apresentar um compilado dos conhecimentos adquiridos até o momento, que possam orientar sobre a abordagem diagnóstica de Covid-19, bem como sobre isolamentos de pacientes e profissionais de saúde, além de comentar o que se tem de evidência sobre tratamento.

O vírus SARS-CoV-2, responsável pela Covid-19, estruturalmente é composto por uma única fita de RNA no centro rodeada por um nucleocapsídeo. É envolvido por uma camada lipídico-membranosa que possui diferentes proteínas, como as do envelope, espiculadas ou as proteínas Spike, que conferem ao vírus a aparência de espinhos ou pontas de uma coroa (origem do nome coroa) (ARAÚJO, 2020).

Quando uma pessoa contaminada elimina partículas com o vírus SARS-CoV-2, estas podem ser aspiradas por outra pessoa e penetram na mucosa nasal que possuem células revestida com receptores Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2), nos quais o vírus se liga para integrar e roubar o maquinário celular para produção de mais vírus e infectar novas células. Caso o sistema imunológico não consiga impedir a infecção nesse estágio, o vírus prossegue pelo sistema respiratório até os alvéolos pulmonares, ricos em receptores ACE2 (VIEIRA *et al.*, 2020).

Para que exerça sua função, o SARS-CoV-2 se liga ao seu receptor humano ACE2 por meio de seu domínio de ligação à porção RBD e é proteoliticamente ativado por proteases humanas. A alta afinidade de ligação de ACE2 do RBD, permitem que o SARS-CoV-2 mantenha a entrada eficiente na célula enquanto evita a ação do sistema imunológico. Esses recursos podem contribuir para a disseminação do vírus visto que suas estratégias de intervenção bem-sucedidas devem ter como alvo a potência do SARS-CoV-2 e sua capacidade de evasão (SHANG *et al.*, 2020).

Dados da pandemia expressam que na Covid-19 ocorre uma resposta inflamatória estabelecida a partir da infecção pelo vírus, que pode desencadear danos ao sistema cardiovascular e respiratório, bem como uma resposta inflamatória sistêmica. O vírus pode acometer o sistema cardiovascular proporcionando diversas manifestações como Insuficiência Cardíaca (IC), arritmias, miocardite, choque e a síndrome de Takotsubo (ST), podendo ocorrer um dano multifatorial resultando tanto em um desequilíbrio entre o aumento da demanda metabólica e a baixa reserva cardíaca quanto no aparecimento de trombogênese, lesão direta e na inflamação sistêmica. No sistema respiratório o vírus pode se manifestar a princípio como uma síndrome gripal, sendo capaz de progredir para uma pneumonia ou até mesmo para a evolução da SDRA. Já na resposta inflamatória sistêmica há alta concentração de citocinas referente as injúrias do sistema cardiovascular ocasionando elevação de troponina, dímero-D,

contagem de leucócitos, procalcitonina, ferritina, interleucina-6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL) e proteína C reativa (COSTA E HAJJAR, 2020).

O laboratório clínico é uma ferramenta importante e essencial para o diagnóstico, o acompanhamento e a evolução da patologia. Durante a pandemia da Covid-19, foi relatado a implicação de vários biomarcadores como indicativos do estado atual da doença, ao mesmo tempo que outros marcadores demonstraram prognósticos úteis (HE, *et al.*, 2020; GUAN, *et al.*, 2020; YI, *et al.*, 2020).

A Covid-19 consiste em uma infecção sistêmica com efeito considerável sobre o sistema hematopoiético e a hemostasia (VIEIRA, *et al.*, 2020). Ensaios laboratoriais para diagnósticos diferenciais e acompanhamento do paciente demonstram quadros de linfopenia seguido de casos de leucocitose em grande maioria dos casos, diminuição de índices de hemoglobina com presença de microcitose e plaquetopenia (CAO *et al.*, 2020; LIPPI e PLEBANI, 2020; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020).

A inflamação prejudica profundamente a eritropoiese através de divergentes mecanismos, parcialmente sustentados pelo metabolismo anormal do ferro mediado pela superprodução de IL-6 e parcialmente devido a citocinas pró-inflamatórias, como INF- γ , IL-1, IL-33 e TNF - α . Os últimos exercem efeitos inibitórios nas células progenitoras e precursoras eritróides e podem reduzir o tempo de vida dos eritrócitos (BERGAMASCHI *et al.*, 2021).

Durante o tempo de incubação, normalmente variando de 1 a 14 dias, no decorrer da fase inicial da doença, quando sintomas inespecíficos estão presentes, a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico é normal ou ligeiramente reduzida. Com o estabelecimento da infecção, ocorre um acentuado aumento sistêmico de mediadores inflamatórios e citocinas, que pode até ser designado como uma tempestade de citocinas. Nesse ponto, torna-se evidente uma linfopenia relevante (LI *et al.*, 2020). Assim, a tempestade de citocinas é definida por níveis marcadamente elevados de interleucinas (principalmente as do tipo 2, 6 e 7), fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína induzível por interferon- γ e fator de necrose tumoral, proporcionando uma apoptose linfocitária (SINGH *et al.*, 2014; AGGARWAL *et al.*, 1999).

A linfopenia é determinada como uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) abaixo de $1,0 \times 10^9/L$, é comumente encontrado em pacientes com a Covid-19 e pode ser esclarecida como uma resposta imune defeituosa ao vírus (GUAN *et al.*, 2020; WANG, *et al.*, 2020).

Determinados estudos indicam que a diminuição substancial no número total de linfócitos aponta que o coronavírus poderia afetar as células imunes e inibir, de certo modo, a atividade imune celular (MARDANI, *et al.*, 2020). Pode ser justificado pela expressão do receptor ECA2 pelos linfócitos. Desta forma, haveria a infecção direta do SARS-CoV-2 a estas células, levando-as a lise (XU *et al.*, 2020). Os pacientes com Covid-19 retratam uma significativa diminuição de linfócitos totais e subpopulações de células T CD4 e CD8, células B e NK. Os pacientes com quadros mais graves expressam linfócitos totais consideravelmente inferiores assim como células T CD4, CD8 e células B. Em pacientes que estão tendo uma resposta, os linfócitos totais, células T CD8 e células B se elevam, conduzindo a melhora do quadro clínico (FAN *et al.*, 2020). O aparecimento de linfócitos reativos pode ocorrer, em geral, indicando heterogeneidade morfológica. Contudo, alguns relatos ressaltam a presença de alterações do tipo linfoplasmocitoide e também de grandes linfócitos granulares (WU *et al.*, 2020).

A neutrofilia é uma manifestação da tempestade de citocinas e da condição hiperinflamatória, que exercem um papel significativo na fisiopatologia da Covid-19 e de infecções relacionadas, como a SARS (FAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020). Há relatos demonstrando que a neutrofilia é característico em pacientes tratados na UTI no decorrer da hospitalização e que, possivelmente, estaria referente à infecção bacteriana secundária (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Dessa maneira, os neutrófilos apresentam núcleo hipossegmentado, em alguns casos com cromatina pré-apoptótica e citoplasma hipergranular, ocasionalmente com áreas basofílicas hipogranulares. Esse dimorfismo apresenta estar associado com a granulopoiese acelerada e desordenada, correlacionada à hiperinflamação. Essas anomalias morfológicas habitualmente resultam no aumento de linfócitos reativos (FRATER *et al.*, 2020; ZINI *et al.*, 2020).

A hipercoagulabilidade é frequente em pacientes internados por Covid-19. Altos níveis de dímero-D têm sido mencionados de maneira consistente, evidenciando a elevação gradual de seus níveis com indicativo de piora do quadro. O dímero-D, um produto da degradação da fibrina, quando aumentando, tem sido relacionado a maior taxa de mortalidade (CHEN *et al.*, 2020). Visto que o nível de dímero-D eleva de forma progressiva com a exasperação da infecção. O estágio da doença em que ocorre o seguimento da SDRA e o agravamento do padrão radiológico é marcada pela elevação expressiva de dímero-D, percebendo-se nos casos mais graves injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada (ZHANG *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Demais alterações nos exames da coagulação, como prolongamento do tempo de

protrombina (TP) e de tempo tromboplastina parcial ativada (TTPa), elevação de produtos de degradação da fibrina e trombocitopenia grave apontam a probabilidade de coagulação intravascular disseminada (CIVD), a qual deve ser vigiada e ter intervenção precoce (VIEIRA *et al.*, 2020). Pacientes com Covid-19, tanto hospitalizados como ambulatoriais, demonstram perigo elevado de tromboembolismo venoso sendo recomendada a tromboprofilaxia farmacológica antecipada e duradoura com heparina de baixo peso molecular (TERPOS, *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Covid-19 consiste em uma patologia infectocontagiosa, ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, tem como principal característica desencadear inflamações no trato respiratório, danos ao sistema cardiovascular podendo desenvolver síndromes. Por se tratar se uma doença sistêmica, inúmeras podem ser as alterações hematológicas como linfopenia, neutrofilia, aumento do tempo de protrombina, alterações nas contagens plaquetárias e elevação de D-dímero. Diante do exposto espera-se que o trabalho contribua para fornecer informações confiáveis aos clínicos quanto a prognósticos, cursos da doença e sua resposta ao tratamento de pacientes acometidos pela patologia.

REFERENCIAS

- AGGARWAL Sudeepa, GOLLAPUDI Sastry, GUPTA Sudhair; *et al.* **Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases.** *The Journal of Immunol.* 15 fevereiro de 1999.
- ARAUJO, Fernando Antonio Glasner da Rocha. Usos e limites do laboratório clínico na pandemia de COVID-19: uma revisão didática. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 2020.
- BERGAMASCHI, Gaetano; BORRELLI DE ANDREIS, Federica; *et al.* Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 2, p. 239–246, 2021.
- CAO Bin, *et al.* **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *New England Journal of Medicine.* 2020.
- CHEN, Nanshan; ZHOU, Min; DONG, Xuan; *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.
- COSTA, ISABELA BISPO SANTOS DA SILVA & HAJJAR, LUDHMILA ABRAHÃO. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 805-816, 2020.
- ESTEVÃO, AMÉLIA. COVID-19. **Acta Radiológica Portuguesa.** Portugal, 2020.
- FAN, Bingwen Eugene; CHONG, Vanessa Cui Lian; CHAN, Stephrene Seok Wei; *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 6, p. E131–E134, 2020.
- FRATER, John L.; ZINI, Gina; D’ONOFRIO, Giuseppe; *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 42, n. S1, p. 11–18, 2020.
- GUAN, Wei-jie; NI, Zheng-yi; HU, Yu; *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 2020.
- HE, Sha; TANG, Sanyi; RONG, Libin; *et al.* A discrete stochastic model of the COVID-19 outbreak: Forecast and control. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 17, n. 4, p. 2792–2804, 2020.
- HUANG, Chaolin; WANG, Yeming; LI, Xingwang; *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.
- KARIMI SHAHRI, Mehdi; NIAZKAR, Hamid R.; RAD, Fariba. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. **International Journal of Laboratory Hematology**, p. 10.1111/ijlh.13412, 2020.

KHALIL, OMAR ARAFAT KDUDSI & KHALIL, SARA DA SILVA. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, 2020.

LI, Taisheng; LU, Hongzhou; ZHANG, Wenhong; *et al.* Clinical observation and management of COVID-19 patients. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 687–690, 2020.

LIPPI, Giuseppe; PLEBANI, Mario. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, v. 58, n. 7, p. 1131–1134, 2020.

MARDANI, Rajab; AHMADI VASMEHJANI, Abbas; ZALI, Fatemeh; *et al.* Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, 2020.

MEHTA, PUJA; MCAULEY, DANIEL F; BROWN, MICHAEL; SANCHEZ, EMILIE; TATTERSALL, RACHEL S; MANSON, JESSICA J. **COVID-19**: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229): 1033-34. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

NOGUEIRA, JOSELI MARIA DA ROCHA; SILVA, LÍLLIAN OLIVEIRA PEREIRA. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. *A Tempestade do Coronavírus*, 2020.

OLIVEIRA, WANDERSON KLEBER DE; DUARTE, ELISETE; FRANÇA, VINÍCIUS ARAÚJO & GARCIA, LEILA POSENATO. How Brazil can hold back COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2020.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J.; CARDONA-OSPINA, Jaime A.; GUTIÉRREZ-OCAMPO, Estefanía; *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, p. 101623, 2020.

SBAC. **Métodos laboratoriais para diagnóstico da COVID-19**. 2020. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/blog/2020/03/25/metodos-laboratoriais-para-diagnostico-da-covid19/7>, acesso em 26/10/2021.

SINGH, Sukhvinder; SHARMA, Aman; ARORA; *et al.* Sunil K. High Producer Haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A Polymorphisms in the Promoter Region of TNF- α Gene Associate with Enhanced Apoptosis of Lymphocytes in HIV-1 Subtype C Infected Individuals from North India. *PLoS ONE*, v. 9, n. 5, 2014.

SHANG, Jian; WANA, Yushun, LUOA, Chuming; YEA, Gang; GENGA, Qibin; AUERBACHA, Ashley; & LIA, Fang. Mecanismos de entrada nas células do SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, pág. 11727-11734, 2020.

TEIXEIRA, THIAGO A; BERNARDES, FELIPE S; OLIVEIRA, YASMIN C; HSIEH, MARIANA K; ESTEVES, SANDRO C; DUARTE, AMARO N; ESPER, NETO G & HALLAK, KALLASJORGE. SARS-CoV-2 and Multi-Organ damage—What men's health

specialists should know about the COVID-19 pathophysiology. **International braz j urol**, 2021.

TERPOS, Evangelos; NTANASIS-STATHOPOULOS, Ioannis; ELALAMY, Ismail; *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, 2020.

VIEIRA, Luisane Maria Falci; EMERY, Eduardo; ANDRIOLO, Adagmar; *et al.* **COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos**. [s.l.: s.n.], 2020.

WANG, Fan; NIE, Jiayan; WANG, Haizhou; *et al.* Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. **The Journal of Infectious Diseases**, 2020.

WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 934, 2020.

XU, Hao; ZHONG, Liang; DENG, Jiaxin; *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 8, 2020.

YI, Ye; LAGNITON, Philip N.P.; YE, Sen; *et al.* COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1753–1766, 2020.

ZINI, Gina; BELLESI, Silvia; RAMUNDO, Francesco; *et al.* Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. **American Journal of Hematology**, 2020.

ZHANG, Y.; CAO, W.; XIAO, M.; *et al.* [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. **Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi**, v. 41, n. 0, p. E006, 2020.