



**UNIQ – FACULDADE DE QUIXERAMOBIM**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**CIRLENE DUARTE LIMA DE SOUSA**

**ASPECTOS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM COVID-19**

**QUIXERAMOBIM - CE**

**2022**

CIRLENE DUARTE LIMA DE SOUSA

**ASPECTOS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM COVID-19**

Artigo submetido à coordenação do curso de Farmácia da Faculdade de Quixeramobim para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador Msc Flavio Damasceno Maia

QUIXERAMOBIM – CE

2022

Dedico esse trabalho aos meus pais e a  
minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador Flavio Maia por aceitar conduzir o meu trabalho de pesquisa.

A todos os meus professores do curso de Farmácia da Faculdade de Quixeramobim - UNIQ, pela excelência da qualidade técnica de cada um.

“Crê em ti mesmo, age e verá os resultados. Quando te esforças, a vida também se esforça para te ajudar.”

Chico Xavier

Duarte Lima de Sousa, Cirlene.

Aspectos hematológicos em pacientes com covid-19 / Cirlene Duarte Lima de Sousa. - 2022.38f.:

1. COVID-19. 2. Hematologia. 3. Farmácia. Faculdade de Quixeramobim - UNIQ. Duarte Lima de Sousa, Cirlene.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Quixeramobim - UNIQ. - Curso de FARMÁCIA. Orientação: Me. Flavio Damasceno Maia.

615

## RESUMO

A COVID-19 é uma doença respiratória emergente causada por um novo coronavírus detectada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, China, altamente infeccioso cujo seus principais sintomas clínicos incluem febre, tosse seca, fadiga, mialgia e dispneia. Os primeiros casos descritos foram associados a um mercado de frutos de mar e de animais silvestres vivos como morcego. Devido às proporções tomadas pela contaminação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou como pandêmico o surto de COVID-19, em 11 de março de 2020. A alta prevalência dos coronavírus, e a ampla distribuição no mundo, está associado à sua diversidade genética e recombinação genética, em locais com intensa interação entre o homem e animais, facilita o surgimento periódico de novas cepas de coronavírus. É de grande importância a presença das análises laboratoriais, para identificar e monitorar a evolução de cada paciente, desde a confirmação da doença e dos sintomas mais leves aos mais graves. Os achados laboratoriais como uma ferramenta essencial, fornecendo suporte para o manejo clínico até o seu desfecho clínico. Os quais, mostraram impactos significativos no sistema hematopoiético e na hemostasia. O objetivo deste estudo foi Identificar os parâmetros hematológicos em pacientes com infecção por coronavírus. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. As fontes de busca foram o banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) por meio da Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Além destas bases também será utilizada a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Pode-se concluir que o aprofundamento dos estudos sobre essa nova doença a COVID-19 é muito relevante para a comunidade científica e sociedade em geral já que alguns de seus aspectos ainda é desconhecido pela maioria dos cientistas. Estudos como este pode colaborar na elucidação de lacunas existentes na procura pelo entendimento da patologia, seu tratamento, prevenção e cura.

**Palavras-Chave:** COVID-19. Hematologia. Farmácia.

## ABSTRACT

COVID-19 is an emerging respiratory disease caused by a novel coronavirus first detected in December 2019 in Wuhan, China, which is highly infectious whose main clinical symptoms include fever, dry cough, fatigue, myalgia and dyspnea. The first cases described were associated with a seafood market and live wild animals such as bats. Due to the proportions taken by the contamination, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak of COVID-19 as a pandemic on March 11, 2020. The high prevalence of coronaviruses, and their wide distribution in the world, is associated with their diversity genetics and genetic recombination, in places with intense interaction between man and animals, facilitates the periodic emergence of new strains of coronavirus. The presence of laboratory tests is of great importance to identify and monitor the evolution of each patient, from the confirmation of the disease and the mildest to the most severe symptoms. Laboratory findings as an essential tool, providing support for clinical management until its clinical outcome. Which, showed significant impacts on the hematopoietic system and hemostasis. The aim of this study was to identify hematological parameters in patients with coronavirus infection. This is an integrative literature review. The search sources were the Virtual Health Library (VHL) database through Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). In addition to these databases, the Scientific Electronic Library Online (SciELO) will also be used. It can be concluded that further studies on this new disease, COVID-19, is very relevant to the scientific community and society in general, since some of its aspects are still unknown by most scientists. Studies such as this one can help to elucidate existing gaps in the search for understanding the pathology, its treatment, prevention and cure.

**Keywords:** COVID-19. Hematology. Drugstore.



## LISTA DE TABELAS

**Tabela 01** – Características dos artigos selecionados para a revisão nas bases de dados BVS, MEDLINE e LILACS nos últimos 05 anos.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**ASFO** - Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos

**LILACS**- Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**MEDLINE** - Medical *Literature Analysis and Retrieval System Online*

**MERS** - síndrome respiratória do Oriente Médio

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**SARS** - síndrome respiratória aguda grave

**TC** – Tomografia computadorizada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	13
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
3.1 O QUE É A COVID-19 E SUAS CARACTERÍSTICAS.....	14
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19.....	16
3.3 FATORES AGRAVANTES PARA O COVID-19.....	17
3.4 DIAGNÓSTICO DA COVID-19.....	19
3.5 TRATAMENTO DA COVID-19.....	20
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	23
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	23
4.2 CENÁRIO DA PESQUISA.....	23
4.3 PERÍODO.....	24
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	24
4.6 ANÁLISE DE DADOS.....	24
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	25
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	32

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>
-------------------------	-----------

## **1 INTRODUÇÃO**

A COVID-19 é uma doença respiratória emergente causada por um novo coronavírus detectada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, China, altamente infeccioso cujo seus principais sintomas clínicos incluem febre, tosse seca, fadiga, mialgia e dispneia. Os primeiros casos descritos foram associados a um mercado de frutos de mar e de animais silvestres vivos como morcego (SAFADI *et al.*, 2020).

Devido às proporções tomadas pela contaminação, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou como pandêmico o surto de COVID-19, em 11 de março de 2020. A alta prevalência dos coronavírus, e a ampla distribuição no mundo, está associado à sua diversidade genética e recombinação genética, em locais com intensa interação entre o homem e animais, facilita o surgimento periódico de novas cepas de coronavírus (OMS, 2019).

A doença é classificada como uma Zoonose, incluindo a mesma família dos *Coronaviridae* que ocorreram nas últimas décadas tais como, a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), durante o surto atual o SARS-CoV-2 inicialmente chamado de novo coronavírus humano, é responsável pela doença denominada COVID-19 apresentando alta taxa de disseminação entre humanos (GORBALENYA *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é o sétimo membro dos coronavírus que infecta humanos, acomete as células epiteliais alveolares pulmonares usando endocitose mediada por receptor através da enzima conversora de angiotensina II como receptor de entrada. A transmissão mais provável ocorre por contato e gotículas respiratórias, e também por fômites contaminados por secreções respiratórias, o contato prolongado com casos de COVID-19 apresenta maior risco de contágio, a mesma também pode ocorrer a partir de pacientes assintomáticos (CUESTA, 2020).

O primeiro caso no Brasil foi registrado em 26 de fevereiro de 2020, e alguns dias após a OMS declarar estado de pandemia, foi confirmada a primeira morte no Brasil. O SARS-CoV-2, ou como ficou conhecida popularmente COVID-19, se tornou um problema de saúde mundial, espalhando-se rapidamente, atingindo todos os continentes (OPAS, 2020).

A transmissão do vírus acontece por meio de gotículas que são expelidas por pacientes contaminados ao tossir, falar e/ou espirrar. O diagnóstico é realizado pela anamnese do paciente em conjunto da realização de exames laboratoriais, no entanto, há pacientes em que não se tem presença de sintomatologias, sendo a análise laboratorial o único método de diagnóstico. O principal e mais confiável diagnóstico por meio do método de biologia molecular, conhecido como RT-qPCR (OMS, 2019).

Diante da contextualização apresentada surge a seguinte situação problema: “Ao identificar os parâmetros hematológicos em pacientes com infecção por coronavírus poderá se conhecer os fatores chave para a evolução da Covid 19?”

É de grande importância a presença das análises laboratoriais, para identificar e monitorar a evolução de cada paciente, desde a confirmação da doença e dos sintomas mais leves aos mais graves. Os achados laboratoriais como uma ferramenta essencial, fornecendo suporte para o manejo clínico até o seu desfecho clínico. Os quais, mostraram impactos significativos no sistema hematopoiético e na hemostasia.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

- Identificar os parâmetros hematológicos em pacientes com infecção por coronavírus.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar características hematológicas agravantes em pacientes com Covid-19;
- Documentar manifestações clínicas e laboratoriais em infecções pelo Covid-19;
- Conhecer fatores chaves para a evolução do quadro dos pacientes com Covid-19;
- Compreender as alterações nos parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos em pacientes com Covid-19

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 O QUE É A COVID-19 E SUAS CARACTERÍSTICAS

Após o aparecimento do SARS-CoV-2 que aconteceu na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de no ano 2019, diversos estudos foram realizados sobre as consequências clínicas da COVID-19 ganharam relevância na literatura pois, cerca de 5% das infecções são consideradas críticas e tal índice de gravidade e mais elevado quando comparado a influenza sazonal. Muitas vezes, e necessário o uso de ventilação mecânica como alternativa terapêutica (BUONAGURO *et al.*, 2020).

Nos casos em que há um agravamento da infecção que são causados pelo novo coronavírus são caracterizados pela síndrome da angústia respiratória aguda (SARS). Definida em 1994 pela Conferencia de Consenso Americano-Europeu (AECC) apresenta-se com um início agudo de hipoxemia com a presença de infiltrados pulmonares nas imagens radiológicas do tórax e sem evidencia de hipertrofia atrial esquerda (BELLANI *et al.*, 2016).

Nesse sentido, a SARS e uma lesão pulmonar inflamatória aguda, associada ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar e densidade pulmonar, com perda de tecido aerado<sup>3</sup>. Além disso, está associada a muitas doenças que resultam em complacência pulmonar reduzida e hipoxemia grave (SHI *et al.*, 2020).

A SARS correspondeu, no ano de 2014, a um total de 4% das internações dentre as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de 50 países analisados, entretanto, alguns casos de SARS foram subnotificados<sup>4</sup>. Alguns estudos apontam que a taxa de reconhecimento clínico da SARS e baixa, sendo que 40% de todos os casos não são diagnosticados<sup>4</sup>. Com isso, considerando o quadro clínico e contexto atual da pandemia do SARS-CoV-2, e fundamental o conhecimento das características da SARS (XU *et al.*, 2020).

A COVID-19 é uma infecção viral das vias aéreas que afeta principalmente as células epiteliais/alveolares e endoteliais, resultando na descamação de pneumococos, presença de membrana hialina, formação e inflamação intersticial com infiltração de linfócitos. Vale ressaltar que alterações virais incluem também células multi nucleadas, células sinciciais e pneumócitos atípicos nos espaços interalveolares, que desencadeiam a SARS (WHYTE *et al.*, 2020).

Em suas formas mais graves de COVID-19, a cascata inflamatória resultante pode levar a uma “tempestade de citocinas”, como foi observado em estudos recentes os quais mostram a elevação dos níveis séricos de citocinas. Esse evento inclui aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- $\alpha$ , uma citocina que tem função de promover a resposta imune e a inflamatória através do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção. A partir daí, acredita-se que a tempestade de citocinas possua notável importância na progressão da SARS na COVID-19 (PIVA *et al.*, 2020).

A SARS provoca exsudação de líquido, rico em células e proteínas plasmáticas, ocasionando aumento na permeabilidade entre os alvéolos e os capilares que os recobrem. Esse processo induz a resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina a qual contribui para a formação de membrana hialina e subsequente fibrose alveolar (CUI *et al.*, 2020).

Assim, a SARS resulta de intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico. Nesta situação, ocorrem os sintomas característicos: intensa dispneia e baixa saturação de O<sub>2</sub> sanguíneo. A partir do desenvolvimento e da progressão da disfunção respiratória, há como consequência insuficiência cardíaca das câmaras direitas do coração, entidade conhecida como “cor pulmonale” (CONNORS *et al.*, 2020).

Isso ocorre devido à sobrecarga cardíaca, retratada como diminuição da capacidade de funcionamento adequado do coração direito por hipertensão pulmonar, a qual é ocasionada por fibrose do parênquima. Assim, temos um parâmetro para avaliar o risco de mortalidade, por meio da medição dos níveis de dímero D e dos produtos de degradação da fibrina (DPF) (ORSI *et al.*, 2020).



Adicionalmente, similar ao que foi observado em resposta ao SARS-CoV-2, a lesão imunomediada pode desempenhar um papel crítico patogênese do COVID-19, principalmente entre aqueles que estão gravemente afetados pela doença (SANDERS *et al.*, 2020).

### 3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19

A sintomatologia e os sinais clínicos da COVID-19 são em sua maioria inespecíficos incluindo sintomas respiratórios, febre, tosse improdutiva, dispneia, mialgia, fadiga, leucopenia, evidencia de disfunção hepática e/ou renal e evidencia radiográfica de pneumonia (GUAN *et al.*, 2020).

Em um dos maiores estudos epidemiológicos na China, 81% de todos os infectados apresentaram sintomas leves (febre, tosse, mal-estar), 19% necessitaram de hospitalização e 5% de cuidados intensivos, no entanto, a idade superior a 80 anos foi associada a uma letalidade maior (ROSS *et al.*, 2020).

Os primeiros casos de SARS-Cov-2 foram relatados em dezembro de 2019 na China. Nesse período, cinco pacientes foram hospitalizados com síndrome do desconforto respiratório agudo e um desses evoluiu para óbito. Em janeiro de 2020, 41 pacientes hospitalizados foram diagnosticados com COVID-19 e menos da metade desses pacientes apresentava doenças subjacentes, incluindo diabetes, hipertensão e doença cardiovascular (REN *et al.*, 2020).

Presumiu-se que esses pacientes adquiriram o vírus naquele hospital, provavelmente devido a uma infecção hospitalar. Concluiu-se naquele momento que o SARS-Cov-2 não era um vírus de rápida e fácil propagação, mas provavelmente se disseminava devido a muitos pacientes serem infectados em vários locais do hospital por mecanismos desconhecidos. Além disso, apenas os pacientes que ficaram clinicamente doentes foram testados. Portanto, provavelmente havia muito mais pacientes que estavam presumivelmente infectados (HUANG *et al.*, 2020).

Em 22 de janeiro de 2020, um total de 571 casos do novo coronavírus foram relatados em 25 províncias (distritos e cidades) na China. A Comissão Nacional de

Saúde da China informou os detalhes das 17 primeiras mortes até 22 de janeiro de 2020 (LU, 2020).

Em um Relatório de 24 de janeiro de 2020 estimou a incidência cumulativa na China em 5502 casos 29,30. Em 30 de janeiro de 2020, 7734 casos foram confirmados na China e 90 outros foram relatados em países que incluíram Taiwan, Tailândia, Vietnã, Malásia, Nepal, Sri Lanka, Camboja, Japão, Cingapura e República da Coreia, Emirados Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, Índia, Austrália, Canadá, Finlândia, França e Alemanha (BASSETTI *et al.*, 2020).

No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, de um homem que viajou para a região da Lombardia, no norte da Itália. No Brasil, segundo o painel do coronavírus do Ministério da Saúde, em 08 de maio foram confirmados 145.328 casos e 9.897 óbitos de COVID-19 (BRASIL, 2020).

### 3.3 FATORES AGRAVANTES PARA O COVID-19

No que se refere à faixa etária, observa-se um efeito dose-resposta, em que os idosos entre 60 e 79 anos apresentaram risco 2,87 e idosos com 80 anos ou mais apresentaram risco 7,06 vezes maior de morrer por COVID-19 que indivíduos até 59 anos. Na maioria dos estudos realizados verificou-se a associação entre idade avançada e sintomas graves da COVID-19 em diversos estudos clínicos (BRASIL, 2020).

Ao comparar pacientes que desenvolveram síndrome respiratória aguda grave (SRAG) em decorrência da COVID-19 com pacientes sem SRAG, os pacientes que desenvolveram sintomas mais graves eram idosos, e a maioria destes tinham comorbidades. Além disso, notaram-se altas taxas de mortalidade nos pacientes com SRAG moderada ou severa (OMS, 2020).

No Brasil, desde os primeiros meses de pandemia, tem-se observado que indivíduos idosos representam o maior percentual entre os óbitos por COVID-19, além disso, apresentam taxas de letalidade acumulada superiores às encontradas na população em geral. Também se verificou a influência de fatores sociodemográficos

contextuais relacionados à raça e à renda nas taxas de mortalidade por COVID-19 na população idosa (BARBOSA *et al.*, 2020).

A presença de comorbidades mostrou-se o fator com maior efeito para a ocorrência de óbitos por COVID-19. A presença de comorbidades aumenta o risco de óbito em 9,44 vezes em comparação aos indivíduos sem comorbidade. Embora a taxa de letalidade por COVID-19 seja mais baixa que a observada nas epidemias de doenças causadas por outros coronavírus, como síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), observa-se uma letalidade aumentada em grupos específicos. Ao avaliar apenas os óbitos em decorrência da COVID-19, um estudo demonstrou que 31,5% dos casos tinham idade superior a 60 anos ou comorbidades (LI *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a população idosa merece atenção especial por apresentar também maior vulnerabilidade para o desenvolvimento de comorbidades, como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, câncer e transtornos mentais, o que pode potencializar o risco de óbitos por COVID-19 (BRASIL, 2020).

Existe a necessidade de serem desenvolvidos protocolos preventivos específicos, tendo em vista a heterogeneidade da população idosa, com enfoque nos idosos com maior faixa etária e presença de comorbidades (ZASLAVSKY; GUS, 2020).

Em estudo realizado por Li *et al* (2020), a população masculina possui uma maior probabilidade de sobrevivência acumulada menor que mulheres, bem como um risco de óbito 45% maior que o das mulheres. Uma revisão sistemática, com metanálise incluindo nove estudos, demonstrou que os homens representam 60% dos pacientes com COVID-19, sugerindo maior susceptibilidade para infecção pelo vírus nessa população (LI *et al.*, 2020).

Ademais, a maior probabilidade de ocorrência de óbito em homens pode ser explicada por estes procurarem os serviços de saúde em casos mais graves. Apesar da importância clínica da variável presença de comorbidades para o prognóstico, observa-se que essa informação está ausente em 4,6% dos casos notificados, tendo maior percentual de omissão em casos que evoluíram para óbito (TEIXEIRA, 2016).

A omissão dessa informação em casos de óbito fica evidente ao verificar a taxa de letalidade de 13,5% dos casos e o risco de ocorrência de óbito 9,87 vezes maior nesse grupo, em comparação aos casos sem comorbidades. A presença de dados não informados também foi observada para a variável cor da pele, com 10,6% dos casos não apresentando informações para essa variável. Isso evidencia o preenchimento inadequado do campo raça/cor nos sistemas de informação em saúde, o que prejudica a avaliação de condições de saúde com recorte étnico-racial. Apesar do percentual de ausência de informações nessa variável, optou-se por manter os dados sem informação com o objetivo de expressar a realidade dos sistemas de informação em saúde para vigilância de agravos (BRAZ *et al*, 2015).

Outro estudo conduzido no Reino Unido, com dados de pacientes com COVID-19 admitidos em hospital, observou maior admissão de indivíduos negros e de grupos étnicos minoritários comparados aos indivíduos brancos, com relação à proporção desses grupos na população. Ao avaliar a sobrevivência desses pacientes após 30 dias, os indivíduos negros e os grupos étnicos minoritários tiveram a mesma ou maior probabilidade de sobrevivência que indivíduos brancos. Além disso, não se constatou associação entre etnia e sobrevivência em pacientes hospitalizados por COVID-19, após ajustes por outros fatores incluindo a presença de comorbidades HARRISON; DOCHERTY; SEMPLE, 2020).

### 3.4 DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O teste padrão ouro para detecção e a reação em cadeia da polimerase pela técnica da PCR de transcriptase reversa (RT-PCR). O teste detecta o vírus nas secreções respiratórias, nos primeiros dias após o início dos sintomas, todavia estudos tenham mostrado detecção viral mesmo muitos dias após o início dos sintomas, embora acredita-se que esta detecção viral tardia não represente a partícula viral íntegra e, portanto, viável e infecciosa e sim fragmentos do RNA viral (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020).

Com relação aos testes rápidos que detectam anticorpos das classes IgM e IgG, a literatura tem mostrado que estes ensaios apresentam baixa sensibilidade

durante a fase inicial da infecção, ou seja, um resultado negativo não exclui a infecção, e, portanto, sozinho este teste não é recomendado para o diagnóstico inicial da COVID-19. Se o teste molecular não estiver disponível, a combinação do teste rápido e a Tomografia computadorizada (TC) do tórax pode ser útil para o diagnóstico (IMAI *et al.*, 2020)

A TC apresentou um ótimo valor diagnóstico clínico especialmente em áreas de alta prevalência de SARS-CoV-2. Entretanto, também apresentam algumas deficiências, como por exemplo falso-negativo em estágio inicial da doença. Em estudo realizado na Tailândia com 82 casos confirmados de COVID-19 por PCR, em dois laboratórios de referência, a TC de tórax foi positiva em apenas 38 dos 82 casos. A maioria dos rastreados eram assintomáticos ou relataram apenas leves sintomas, nenhum apresentou achados anormais na TC do tórax (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020).

### 3.5 TRATAMENTO DA COVID-19

O isolamento social inclui medidas que limitem atividades desnecessárias e aquelas que gerem aglomeração de pessoas (AKIYAMA *et al.*, 2020). Para Yasaka *et al.* (2020), o rastreamento por meio do smartphone, pode ser uma solução viável as medidas de prevenção, além de limitar a disseminação da doença. O rastreamento de contato e o processo de rastreamento de possíveis rotas de transmissão de uma infecção, por meio de uma população com o objetivo de isolar aqueles que possam ter sido expostos e reduzir ainda mais transmissão.

Estão sendo realizados ensaios clínicos para testar medicamentos para a COVID-19 com resultados de grandes estudos randomizados promissores, muito embora ainda não se tenha uma droga preconizada para tratar a doença. É importante deixar claro que muitas destas drogas ainda estão em fase de teste, não devendo sob hipótese alguma serem utilizadas pelas pessoas (FELSENSTEIN *et al.*, 2020).

Os derivados de fosfato e sulfato são administrados como antimaláricos, e a hidroxicloroquina é amplamente utilizada como agente imunomodulador no lúpus eritematoso sistêmico. Além disso, a cloroquina mostrou atividade antiviral contra

influenza, vírus Chikungunya, CoV sazonais e SARS. A atividade antiviral de derivados de cloroquina contra SARS-CoV-2 foi identificada *in vitro* desde o início (WANG *et al.*, 2020).

Com base nisso, o medicamento foi rapidamente introduzido no uso clínico, e relatórios preliminares sugeriram uma melhor eliminação viral e resultados clínicos em pacientes com COVID-19 que receberam o medicamento durante 10 dias<sup>43</sup>. Um pequeno estudo piloto francês randomizando em 36 pacientes com COVID-19, sugeriu uma eliminação do vírus acelerada em pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (GAUTRET *et al.*, 2020)

No entanto, outros contestaram os resultados e não encontraram benefício no resultado da doença ou na depuração viral. O maior estudo (também retrospectivo) até o momento, que avaliou a hidroxicloroquina por si só ou em combinação com a azitromicina, não encontrou benefício, mas, na verdade, um risco aumentado de mortalidade entre os pacientes que receberam hidroxicloroquina (MAGAGNOLI *et al.*, 2020).

Um estudo explorando o difosfato de cloroquina em dois esquemas de dosagem foi forçado a terminar precocemente devido a preocupações com o aumento da mortalidade no grupo de altas doses. Os autores concluíram que o tratamento com altas doses de cloroquina por 10 dias não foi suficientemente seguro e não deve mais ser usado em pacientes graves com SARS-CoV-2 (BORBA *et al.*, 2020).

Um estudo multinacional observacional realizado em 671 hospitais de 6 continentes sobre o uso da hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo e seus efeitos no tratamento de COVID-19 verificou que não foi possível confirmar um benefício quando usadas isoladamente ou em associação com um macrolídeo no tratamento. Segundo os autores o uso do medicamento foi associado a diminuição da sobrevida hospitalar e a um aumento da frequência de arritmias ventriculares (MEHRA *et al.*, 2020).

Após a publicação deste estudo, a OMS suspendeu os ensaios clínicos com estes fármacos para o tratamento da COVID-19 que estava sob sua responsabilidade e irá analisar com cautela os resultados dos estudos desenvolvidos até o momento. Análogos de nucleosídeos tem sido explorado como opções de tratamento para

COVID-19. Os candidatos incluem favipiravir, geldesivir, ribavirina e remdesivir, sendo que este último recebeu mais atenção (MAGAGNOLI *et al.*, 2020).

O remdesivir, um pro-fármaco a adenosina, foi originalmente desenvolvido para o tratamento de vírus da febre hemorrágica, ou seja, vírus Ebola (EBOV) e Marburg, mas com desempenho inferior ao tratamento com EBOV comparado as estratégias de anticorpos. Ambos têm atividade antiviral *in vitro* em MERS e SARS. Competindo com ATP e substituindo a adenosina durante a síntese de RNA, o remdesivir inibe a RNA polimerase dependente de RNA viral (RdRp) (GORDON *et al.*, 2020).

O remdesivir foi submetido a testes *in vitro* no *Wuhan Virus Research Institute*, no início do surto de SARS-CoV2, foi identificado como inibidor potente da infecção viral em culturas de células em concentrações facilmente alcançáveis *in vivo*. Foi usado pela primeira vez, com sucesso, em um paciente COVID-19, em janeiro de 2020. Estudos na China tem demonstrado redução significativa da mortalidade em pacientes graves (GREIN *et al.*, 2020)

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica qualitativa, descritiva desenvolvida por meio do método Revisão Integrativa.

É um método de pesquisa que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento. Deste modo, o revisor/pesquisador pode elaborar uma revisão integrativa com diferentes finalidades, podendo ser direcionada para a definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica dos estudos incluídos de um tópico particular (MARCONI; LAKATOS, 2014).

Para a construção da revisão integrativa é preciso percorrer seis etapas distintas, sendo elas a identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (MENDES; SILVA; GALVÃO, 2008).

### 4.2 CENÁRIO DA PESQUISA

As fontes de busca foram o banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) por meio da Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Além destas bases também será utilizada a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) por meio dos operadores booleanos “e/ou” (em português) e “and/or” (em inglês) que foram



usados com as seguintes palavras-chave em português: “Covid 19”, “Hematologia”, “Farmácia”. Essas palavras-chave foram usadas de forma combinada nas bases de dados indicadas.

#### 4.3 PERÍODO

A presente pesquisa foi realizada no período de fevereiro de 2015 a maio de 2022 nas bases de dados eletrônicas.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

As pesquisas selecionadas para compor o estudo obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: ter sido publicada entre 2015 a 2020 e retratar os parâmetros hematológicos em pacientes com infecção por coronavírus.

#### 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que não retratarem a temática em pauta, as duplicações e pesquisas de revisão.

#### 4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados desses estudos foram analisados de maneira interpretativa e integrada para melhor responder aos objetivos propostos. Finalmente os dados foram interpretados, sintetizados e conclusões foram formuladas originadas dos vários estudos incluídos na revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

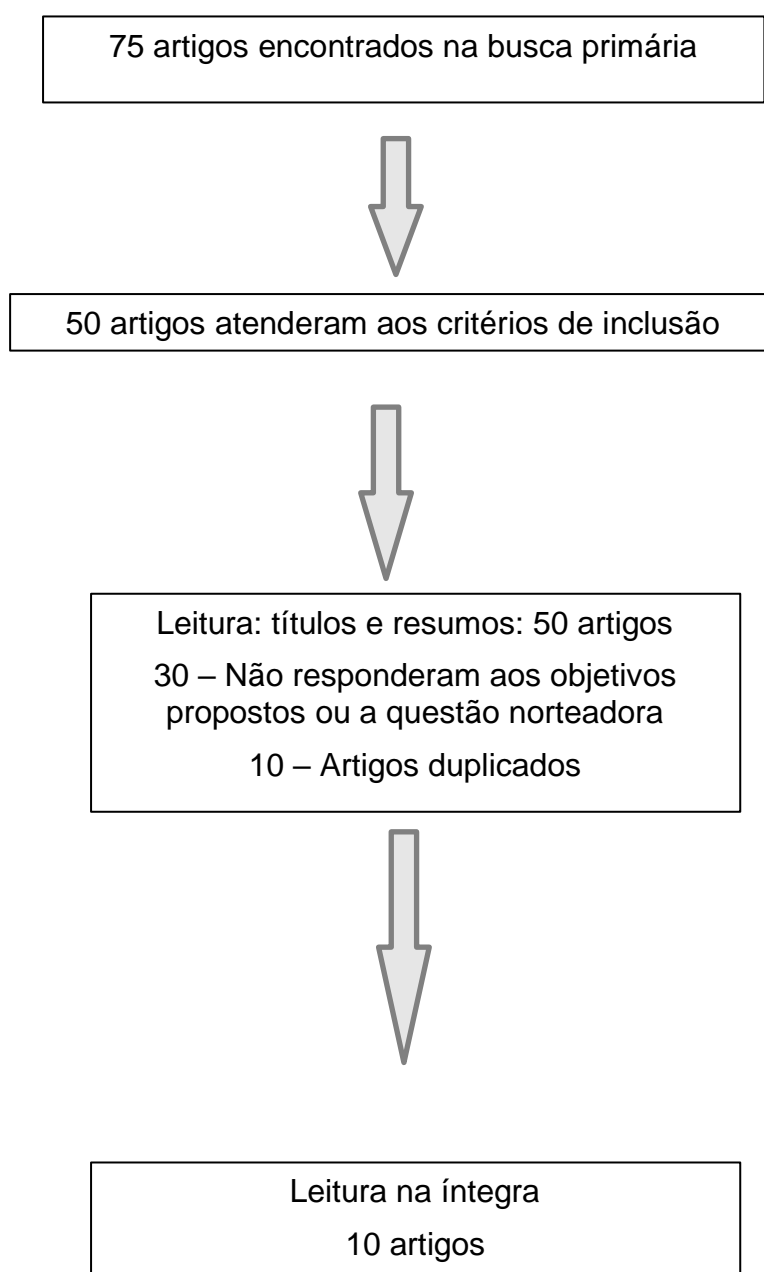
Os resultados dos artigos que serão avaliados e os principais resultados serão apresentados em um quadro síntese, o qual mostrará os parâmetros hematológicos em pacientes com infecção por coronavírus.

Também foi construído uma tabela para caracterizar a autoria, ano do estudo, periódico, base de dados e metodologia adotada das pesquisas selecionadas para compor este estudo. Posteriormente, os resultados dos estudos analisados serão confrontados com a literatura atual.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nos bancos de dados eletrônicos, optou-se por descrever a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão por meio de representação gráfica construída com a utilização do *Microsoft Office Word* 2019.

**Figura 01:** Representação gráfica do processo de seleção dos estudos e artigos encontrados segundos os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: elaborado pela autora, 2022

Observaram-se setenta e cinco (75) ocorrências (estudos e/ou artigos) durante a busca primária, após o cruzamento dos descritores: “Covid 19”, “Hematologia”, “Farmácia” e estão demonstrados abaixo de acordo com a base de dados pesquisada.

**Quadro 01-** Distribuição dos artigos encontrados na busca primária segundo as Bases de Dados

<b>BVS</b>	<b>MEDLINE</b>	<b>LILACS</b>
<b>25 artigos</b>	20 artigos	30 artigos

Fonte: elaborado pelas autoras, 2022.

De acordo como descrito na Figura 01, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 10 artigos para a elaboração desta revisão integrativa.

Na Tabela 1 estão descritas as características dos 10 artigos e/ou estudos selecionados para a elaboração da revisão e estão apresentadas as características como título do artigo, autor, tipo de estudo, ano, alterações hematológicas e amostra.

**Tabela 01** – Características dos artigos selecionados para a revisão nas bases de dados BVS, MEDLINE e LILACS nos últimos 10 anos.

<b>Título do estudo</b>	<b>Autor e Ano</b>	<b>Tip o de Estudo</b>	<b>Alterações hematológicas</b>	<b>Caracterização da Amostra</b>
<b><i>Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study</i></b>	Zhou et al., 2020.	Estudo de coorte	Diminuição de hemoglobina (15%), Leucocitose (21%), Linfopenia (40%), D – Dímero (68%).	191 pacientes hospitalizados, Idade (46-67), Sexo: M (68%)
<b><i>Clinical features of patients infected</i></b>	Huang et al., 2020.	Estudo transversal	Diminuição de hemoglobina	41 pacientes, média

<b><i>with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China</i></b>			(31%), Leucocitose (30%), Linfopenia (63%), Aumento de TP (31%), D-Dímero (31%).	de idade: 49, Sexo: M (73%).
<b><i>Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series</i></b>	Qian et al., 2020.	Série de casos	Diminuição de hemoglobina (36%), Leucopenia (15%), Neutropenia (11%), Linfopenia (31%). Trombocitopenia (11%), Aumento de D-Dímero (24%).	91 pacientes, média de idade 50, Sexo m: (59,4%).
<b><i>Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study</i></b>	Chen et al., 2020.	Estudo transversal	Diminuição de hemoglobina (51%), Leucocitose (24%), Neutrofilia (38%), Linfopenia (35%). Trombocitopenia leve (12%), Diminuição de TP (30%) e TTPA (16%) Aumento de D-Dímero (36%).	99 pacientes, média de idade: 55, Sexo M: (68%).
<b><i>Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with</i></b>	Mousavi et al., 2020.	Estudo transversal	Diminuição de hemoglobina (42%), Leucopenia	225 pacientes, média de idade: 60 anos, Sexo: M (57,8%)

<b>COVID-19: a comparative study</b>			(15%), Neutrofilia (21%), Linfopenia (35%). Trombocitopenia (52%), Aumento de D- Dímero (93%) e TP (57%).	
<b>Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia</b>	Wang et al., 2020.	Série de casos.	Leucocitose e Neutrofilia de pacientes em UTI (26%), Linfopenia (70%), Aumento de D- Dímero (26%) em pacientes de UTI e TP (58%).	138 pacientes, média de idade: 56 anos, Sexo: M 58,3%
<b>Differential alteration trend of white blood cells (WBCs) and monocytes count in severe and non-severe COVID-19 patients within a 7-day follow-up</b>	Pirsahehi et al., 2021.	Estudo de coorte	Leucocitose (34%) e monocitose nos pacientes severos.	1.320 pacientes com média de idade de 54 anos. Sexo: M 39%.
<b>Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction in lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes</b>	Lombardi et al., 2020.	Estudo de coorte	Linfopenia (81%) razão de neutrófilos por linfócitos elevada. Aumento do D- Dímero.	63 pacientes, idade média de 59 anos. Sexo M 76,2%
<b>Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells</b>	Luke et al., 2020	Estudo Transversal	Leucocitose (41%), Linfopenia (83%), Monocitopenia (88%), linfócitos aberrantes (80%), monócitos	45 pacientes, média de idade 58 anos, Sexo: M 67%.

			aberrantes (91%).	
<b><i>Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19:</i></b>	Liao et al., 2020.	Estudo de coorte.	Maior prevalência de anemia, leucocitose, neutrofilia, linfopenia e trombocitopenia . Aumento do D-Dímero.	380 pacientes com média de idade 64 anos. Sexo; M 54%.

Fonte: elaborado pelas autoras, 2022.

No estudo de Zhou *et al* (2020), 191 pacientes (135 do Hospital Jinyintan e 56 do Hospital Pulmonar Wuhan) foram incluídos no estudo, dos quais 137 receberam alta e 54 morreram no hospital. 91 (48%) pacientes tinham comorbidade, sendo a hipertensão a mais comum (58 [30%] pacientes), seguida de diabetes (36 [19%] pacientes) e doença coronariana (15 [8%] pacientes). A regressão multivariável mostrou chances crescentes de morte intra-hospitalar associadas à idade avançada (razão de chances 1,10, IC 95% 1,03–1,17, aumento por ano;  $p = 0,0043$ ), maior Avaliação Sequencial de Falha de Órgãos (ASFO) pontuação (5,65, 2,61–12,23;  $p < 0,0001$ ), e d-dímero maior que 1  $\mu\text{g/mL}$  (18,42, 2,64–128,55;  $p = 0,0033$ ) em admissão. A duração média da disseminação viral foi de 20,0 dias (IQR 17,0–24,0) em sobreviventes, mas o SARS-CoV-2 foi detectável até a morte em não sobreviventes.

Já no estudo de Huang *et al* (2020), 41 pacientes foram expostos ao mercado de frutos do mar de Huanan. Um agrupamento familiar foi encontrado. Os sintomas comuns no início da doença foram febre (40 [98%] de 41 pacientes), tosse (31 [76%]) e mialgia ou fadiga (18 [44%]); sintomas menos comuns foram produção de escarro (11 [28%] de 39), dor de cabeça (três [8%] de 38), hemoptise (dois [5%] de 39) e diarreia (um [3%] de 38). A dispneia se desenvolveu em 22 (55%) dos 40 pacientes (tempo médio desde o início da doença até a dispneia 8,0 dias [IQR 5,0–13,0]). 26 (63%) de 41 pacientes tiveram linfopenia.

No estudo de Wang *et al* (2020), dos 138 pacientes hospitalizados com NCIP, a idade mediana foi de 56 anos (intervalo interquartil, 42-68; intervalo, 22-92 anos) e 75 (54,3%) eram homens. Suspeitou-se de transmissão associada ao hospital como mecanismo presumido de infecção para profissionais de saúde afetados (40 [29%]) e

pacientes hospitalizados (17 [12,3%]). Os sintomas comuns incluíram febre (136 [98,6%]), fadiga (96 [69,6%]) e tosse seca (82 [59,4%]). Linfopenia (contagem de linfócitos,  $0,8 \times 10^9/L$  [intervalo interquartil {IQR}, 0,6-1,1]) ocorreu em 97 pacientes (70,3%), tempo de protrombina prolongado (13,0 segundos [IQR, 12,3-13,7]) em 80 pacientes (58%) e lactato desidrogenase elevada (261 U/L [IQR, 182-403]) em 55 pacientes (39,9%).

Já no estudo de Pirsalehi *et al* (2021), identificou-se que tanto o número de monócitos quanto o percentual de monocitose foram maiores no grupo grave; no entanto, não foi estatisticamente significativo. Por outro lado, descobrimos que não apenas o número médio de leucócitos foi significativamente maior nos casos graves, mas também a leucocitose foi um achado comum nesse grupo; indicando que um número aumentado de leucócitos provavelmente pode predizer um prognóstico ruim. Além disso, a contagem de monócitos não foi afetada pela idade; no entanto, a análise univariada mostrou que o percentual de leucocitose foi significativamente maior no grupo mais velho (>50) com uma razão de chances de 1,71 (P: 0,003).

No estudo de Lombardi *et al.* (2020), a linfocitopenia esteve presente em 51 dos 63 (80,9%) pacientes, com valor mediano de 720 linfócitos/ $\mu l$  (IQR 520-1.135). Essa redução foi espelhada também em células CD8+ (128 células/ $\mu l$ , IQR 55-215), natural killer (67 células/ $\mu l$ , IQR 35-158) e natural killer T (31 células/ $\mu l$ , IQR 11-78). Os monócitos foram preservados em número total, mas apresentaram entre eles uma subpopulação com maiores propriedades de dispersão frontal e lateral, composta principalmente por células com expressão reduzida de CD14 e HLA-DR.

Os pacientes que morreram nos 28 dias da admissão (N=10, 15,9%), quando comparados aos que não morreram, apresentaram valores médios menores de CD3+ (337,4 células/ $\mu l$  vs 585,9 células/ $\mu l$ ; p=0,028) e células CD4+ (232,2 células/ $\mu l$  vs 381,1 células/ $\mu l$ ; p=0,042) e uma maior percentagem de linfócitos CD8+/CD38+/HLA-DR+ (13,5% vs 7,6%; p=0,026) (LOMBARDI *et al.*, 2020).

Para Luke *et al.*, (2020), a complexidade observada e a extensão das alterações morfológicas multilinhagens não são encontradas em nenhuma outra infecção por vírus, constituindo aqui um padrão hematológico COVID-19 que parece ser clinicamente adequado para um sistema de pontuação sistemático. Como os

esfregaços de sangue periférico são facilmente obtidos, executados rapidamente e econômicos, essa abordagem seria particularmente útil quando o teste de RNA SARS-CoV-2 não estiver disponível (por exemplo, em países em desenvolvimento). A análise morfológica complementar também pode corroborar o diagnóstico em casos com infiltrados pulmonares típicos por tomografia computadorizada (TC) e teste de PCR SARS-CoV-2 negativo.

Já no estudo de Liao *et al* (2020), os autores concluíram que eventos trombóticos e hemorrágicos foram complicações comuns em pacientes que morreram (19 [35%] de 55). A coagulopatia induzida por sepse e os escores de coagulação intravascular disseminada aberta da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (avaliados em 12 pacientes que sobreviveram e oito pacientes que morreram) aumentaram ao longo do tempo em pacientes que morreram. O início da coagulopatia induzida pela sepse ocorreu tipicamente antes da coagulação intravascular disseminada aberta.

## 6 CONCLUSÃO



Diante dos achados da literature sobre os aspectos hematologicos da COVID-19 foi possivel atingir os objetivos propostos neste estudo de revisão.

A literature elencada mostra um agravo da doença na presença da anemia falciforme produz um impacto negativo e constante no sistema imunológico, predispondo seus sistemas para uma situação de vulnerabilidade infecções. Deste modo, o manejo clínico do paciente portador de anemia falciforme e acometido por infecção pelo SARS-CoV-2 deve ser rápido e precoce. Deve-se também, observar com cuidado, o comportamento da anemia falciforme frente à infecção concomitante pelo novo coronavírus. Esta associação, merece ser melhor estudada.

A literatura também mensura que os testes sorológicos parecem ter boa sensibilidade e especificidade quando aplicados em fase mais tardia da infecção. Nos estágios iniciais da infecção, eles têm uma alta taxa de resultados falsos negativos. No entanto, até o momento, o teste RT-PCR é indicado para o diagnóstico definitivo de COVID-19. Eles têm uma alta taxa de resultados falsos negativos. No entanto, até o momento, o teste RT-PCR é indicado para o diagnóstico definitivo de COVID-19.

Dentre os fatores chave para a evolução da COVID-19 estão as cardiopatias, problemas respiratórios, hipertensão e diabetes. Estudos relataram que pacientes com cardiopatias possuem maior chances de um prognóstico pior quando acometidos de COVID-19. Também foi apontado que em indivíduos com idade entre 18 e 49 anos a condição pulmonar crônica foi a segunda condição mais frequente, e em pacientes com 50 a 64 anos as condições mais frequentes foram hipertensão e diabetes.

Pode-se concluir que o aprofundamento dos estudos sobre essa nova doença a COVID-19 é muito relevante para a comunidade científica e sociedade em geral já que alguns de seus aspectos ainda é desconhecido pela maioria dos cientistas. Estudos como este pode colaborar na elucidação de lacunas existentes na procura pelo entendimento da patologia, seu tratamento, prevenção e cura.

## REFERÊNCIAS

AKIYAMA MJ, SPAULDING AC, RICH JD. Flattening the Curve for Incarcerated Populations — Covid-19 in Jails and Prisons. **NEJM Group**. 2020; 382: 2075-2077.

BARBOSA IR, GALVÃO MHR, SOUZA TA, GOMES SM, MEDEIROS A de A, LIMA KC. Incidência e mortalidade por covid-19 na população idosa brasileira e sua relação com indicadores contextuais: um estudo ecológico. **Rev Bras Geriatr Gerontol** 2020; 23(1): 200171.

BASSETTI M, VENA A, GIACOBÉ DR. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. **Eur. J. Clin. Invest.** 2020; 50(3): e13209.

BORBA MGS, VAL FFA, SAMPAIO VS, ALEXANDRE MAA, MELO GC, BRITO M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (Cloro-Covid-19 Study) **medRxiv Preprint**. 2020, Acesso em: 23/05/2021. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf>

BRASIL Ministério da Saúde (BR). **Painel Coronavírus**. 2020 may Acesso em: 20/05/2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico nº 4 de janeiro de 2020** [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2020.

BRAZ RM, OLIVEIRA P de TR de, REIS AT dos, MACHADO NM da S. Avaliação da completude da variável raça/ cor nos sistemas nacionais de informação em saúde para aferição da equidade étnico-racial em indicadores usados pelo Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde. **Saúde Debate**, 2015; 37(99): 554-62.

BELLANI G, LAFFEY JG, PHAM T, FAN E, BROCHADO L, ESTEBAN A et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. **The Journal of the American Medical Association**; 2016.

BUONAGURO FM, PUZANOV I, ASCIERTO PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. **Journal of Translational Medicine**; 2020.

CHEN N, ZHOU M, DONG X, QU J, GANG F, HAN Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study, 2020, **Else**. 395:507-513.

CONNORS J, STATES U, LEVY J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood** 2020;2(3):1–21.

CUESTA E. La pandemia por el nuevo coronavirus covid-19. **Rev Fac Cienc Med**. 2020; 77(1): 1-3.

CUI S, CHEN S, LI X, LIU S, WANG F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost** 2020;18(6):1421–4.

FELSENSTEIN S, HERBERT JN, McNAMARA OS, HEDRICH CM. COVID-19: Immunology and treatment options. **Clin Immunol** [internet]. 2020 Acesso em: 20/05/2021; 215:108448. Disponível em: doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

GAUTRET P, LAGIER JC, PAROLA P, HOANG VT, MEDDEB L, MAILHE M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **Int J Antimicrob Agents** [internet]. 2020, Acesso em: 20/05/2020; 105949. Disponível em: doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

GREIN J, OHMAGARI N, SHIN D, DIAZ G, ASPERGES E, CASTAGNA A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **N Engl J Med** [internet]. 2020, Acesso em: 23/05/2021. Disponível em: doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

GORBALENYA AE, BAKER SC, BARIC RS, GROOT RJ, DROSTEN C, GULYAEVA AA, et. al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. **Nat Microbiol.** 2020; (5): 536-544.

GORDON CJ, TCHESNOKOV EP, FENG JY, PORTER DP, GOTTE M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. **J Biol Chem.** 2020 295(15): 4773–4779.

GUAN W, NI ZY, HU Y, LIANG W, OU C, HE J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med.** 2020; 382(18): 1708-1720.

HARRISON E, DOCHERTY A, SEMPLE C. **Investigating Associations between Ethnicity and Outcome from covid-19.** 2020, Acesso Em: 23/05/2021. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/886433/s0238-co-cin-report-ethnicity-outcomes250420-sage29.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/886433/s0238-co-cin-report-ethnicity-outcomes250420-sage29.pdf)

HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet.** 2020; 395(10223): 497–506.

IMAI K, TABATA S, IKEDA M, NOCUCI S, KITAGAWA Y, MATUAOKA M, et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. **J Clin Virol.** 2020; 128: 104393.

LIAO D, ZHOU F, LUO L, XU M, WAHANG H, XIA J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study, 2020, **Else.** 7:671-678.

LI L-Q, HUANG T, WANG Y-Q, WANG Z-P, LIANG Y, HUANG T-B, et al. Covid-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **J Med Virol** 2020; 92(6): 577-83.

LOMBARDI A, TROMBETTA E, CATTANEO A, CASTELLI V, PALOMBA E, TIRONE M, et al. Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction in lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes, 2020, **Front. In Immun.** 11.

LU H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). **Biosci. Trends.** 2020; 14(1): 69-71.

LUKE F, ORSO E, KIRSTEN J, POECK H, GRUBE M, WOLFF D, et al. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells, **Brit. Soc. for Haemat. and John Wiley & Sons Ltd** , 2020.

MAGAGNOLI JN, NARENDRAN S, PEREIRA F, CUMMINGS T, HARDIN JW, SUTTON SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. MedRxiv Server. 2020 apr Acesso em: 22/05/2021. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>

MEHRA MR, DESAI SS, RUSCHITZKA F, PATEL NA. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. **The Lancet** [internet]. 2020, Acesso em: 23/05/2020; 6736(20): 31180-31186. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S01406736%2820%2931180-6>

MOUSAVI S, RAD S, ROSTAMI T, ROSTAMI M, MOUSAVI S, MIRHOSEINI S, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study, 2020, **Hemat.** 25(1):383-388.

OMS Organização Mundial da Saúde. **O surto de 2019 CoV é uma emergência de preocupação internacional** [Internet]. 2020, Acesso em: 23/05/2021. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/emergencies/pages/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa- COVID-19 (Doença causada pelo novo coronavírus)** Acesso em:23/05/2021. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875)

ORSI FA, De PAULA E V., SANTOS F de O, TERUCHKIN MM, CAMPELLO DHC, MELLO TT, et al. Guidance on Diagnosis, Prevention and Treatment of

Thromboembolic Complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, **Hem. Hematol Transfus Cell Ther** 2020;(x x):1–9.

PIRSALEHI A, SALARI S, BAGHESTANI A, SANADGOL G, SHIRIN D, BAERZ M, et al. Differential alteration trend of white blood cells (WBCs) and monocytes count in severe and non-severe COVID-19 patients within a 7-day follow-up, 2020, Ira. **Jour. of Micro.** 13(1):8-16, 2021.

PIVA S, FILIPPINI M, TURLA F, CATTANEO S, MARGOLLA A, FULVISS S De. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. **J Crit Care**, 2020; (58):29–33.

QIAN G, YANG N, DING F, MA A, WANG Z, SHEN Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series, **Else**, 2020, 474-481.

REN LL, WANG YM., WU ZQ, XIANG ZC, GUO L, XU T. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. **Chinese Med J.** 2020;133(9):1015-1024.

RODRIGUEZ-MORALES AJ, CARDONA-OSPINA JA, GUTIERREZ-OCAMPO E, VILLAMIZA-PENA R, HOLGUIN-RIVERA Y, ESCALERA-ANTEZANA YP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Med Infect.** 2020, Acesso em: 20/05/2021; 34: 101623. Disponível em: doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.

ROSS SW, LAUER CW, MILES WS, GREEN JM, CHRISTMANS AB, MAY AK, et al. Maximizing the Calm Before the Storm: Tiered Surgical Response Plan for Novel Coronavirus (COVID-19). **Journal of the American College of Surgeons** [internet]. 2020 Acesso em: 19/05/2021; Disponível em: [https://www.journalacs.org/article/S1072-7515\(20\)30263-5/pdf](https://www.journalacs.org/article/S1072-7515(20)30263-5/pdf)

SANDERS JM, MONOGUE ML, JODLOWSKITZ, CUTRELL JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - J Am Med Assoc** 2020; 323 (18):1824–36.

SHI Y, WANG G, CAI XP, DENG JW, ZHENG L, ZHU HH, et al.; An Overview Of COVID-19. **Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)**; 2020.

TEIXEIRA DBS. Atenção à saúde do homem: análise da sua resistência na procura dos serviços de saúde. **Rev Cubana Enferm**, 2016; 32(4).

YASAKA TM, LERICH BM, SAHYOUNI R. Peer-to-Peer Contact Tracing: A Privacy-Preserving Smartphone app. **JMIR Mhealth Uhealth.** 2020; 8(4): e18936.

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, 2020, **JAMA**. 323(11):1061-1069.

WANG M, CAO R, ZHANG L, YANG X, LIU J, XU M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Res**. 2020; 30(3): 269–271.

WHYTE CS, MORROW GB, MITCHELL JL, CHOWDARI P, MUTCH NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**; 2020

XU Z, SHI L, WANG YJ, ZHANG J, HUANG L, ZHANG C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respiratory Medicine**. 2020.

ZASLAVSKY C, GUS I. Idoso. Doença cardíaca e comorbidades. **Arq Bras Cardiol** 2020; 79(6): 635-9.

ZHOU F, YU T, DU R, FAN G, LIU Y, XIANG J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, 2020, **Else**. 395:1054-1062.