

Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde

Perfil Celular no Hemograma de Pacientes com COVID-19 e suas Correlações Clínicas – Um
estudo prospectivo observacional

Aluno: Marcos Roberto Curcio Pereira
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Pellegrino Baena
Co-Orientadora: Prof^a Dr^a. Andrea Moreno Amaral

Curitiba
Setembro 2023

Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde

Perfil Celular no Hemograma de Pacientes com COVID-19 e suas Correlações Clínicas – Um
estudo prospectivo observacional

Dissertação de mestrado acadêmico
apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Pontifícia
Universidade Católica do Paraná, como
requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cristina Pellegrino
Baena

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Andrea Moreno
Amaral

Curitiba
Setembro 2023

Agradecimentos

Ao universo por nos permitir descobrir seus segredos do micro ao macro.

Às mulheres que me apoiaram nessa trajetória: à minha mãe, Tereza Curcio, por me ensinar o que é amor incondicional e por não medir esforços ao permitir eu a sonhar e concretizar ser cientista. À Dra Cristina Pellegrino Baena e a Dra Andrea Moreno, por acreditarem na minha indagação e no meu potencial, por me acolher e por me guiar com maestria nessa caminhada juntamente com a Dra Andrea Moreno. À Dra Viviane Maria Hessel Dias, por ter me estendido a mão para o mundo da pesquisa. À Rebecca Stocco, minha companheira fiel de pesquisa e de trabalho. À Angela Lemke, Catharine Konno, Caroline Kugler, Flávia Centenaro e Helena Mello Lepper, que nesses anos de pesquisa, mestrado e graduação foram minhas amigas, família e meu lar.

À Escola de Medicina e Ciências da Vida da PUCPR e meus professores por me ensinarem não somente medicina e ciência, mas por me ensinar sobre vida e humanidade. Ao Dr. Gustavo Lenci Marques por ser meu professor, preceptor, tutor e amigo. À equipe de Clínica Médica do Hospital Universitário Cajuru e São Marcelino Champagnat por me ajudarem a ir além na medicina. À Stepanhie Schmitzste, Elaine Zanon e Roberta Garcia por me ajudarem incansavelmente na coleta de dados, sem essa ajuda, nenhum traço deste projeto existiria.

À Ana Laura Abbud e à Fernanda Stábile por sempre estarem comigo em toda a minha trajetória. À minha família Curitibana: Leticia Benghi, Ana Luiza Fontes, Fernanda Zaninelli, Plinio Neto, Fábio Spacian e Leonardo Margraf por estarem comigo em todos os momentos, mesmo não presentes, mas para sempre na minha trajetória.

“Somos todos poeira de estrelas”

Carl Sagan

Identificação da banca

Presidente: Dra Cristina Pellegrino Baena (Pontifícia Universidade Católica do Paraná)

Banca interna: Dr Paulo Gustavo Koetz (Pontifícia Universidade Católica do Paraná)

Banca externa: Dra Lia Sumie Nakao (Universidade Federal do Paraná)

Lista de figuras

Figura 1: Método de se calcular o RDW e seus tipos: RDW- SD e RDW- CV. Fonte: Hematologia Laboratorial.....	13
Figura 2: Tabela resumo da multivariada Variáveis quantitativas x desfecho de alta ou óbito	34

Lista de Tabelas

Tabela 1: Análise descritiva da população analisada.....	22
Tabela 2: Análise descritiva dos exames na admissão da população analisada.....	25
Tabela 3: Tabela 3 – Relação das variáveis populacionais e exames laboratoriais com RDW<14% ou $\geq 14\%$	27
Tabela 4: Associação entre os valores de RDW <14% e $\geq 14\%$ com UTI, IOT e óbito	28
Tabela 5: Variáveis quantitativas (referentes a população e aos exames laboratoriais) x desfecho de alta ou óbito.....	28
Tabela 8: Variáveis categóricas (referentes a população e aos exames laboratoriais) x desfecho de alta ou óbito.....	33

Lista de siglas e abreviaturas

ASLYMPH/L [%] – Proporção de Linfócitos que Sintetizam Anticorpos em Relação aos Linfócitos

BFU-E - Unidade de Formação Explosiva Eritroide, do inglês, *Burst-Forming Unit Erythroid*

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CFU-E - Unidade Formadora de Colônia Eritroide, do inglês, *Colony Forming Unit Erythroid*

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

COVID-19 - Doença por Coronavírus 2019, do inglês *Coronavirus Disease 2019*

DELTA-He -Diferença da Taxa de Hemoglobina Presentes em Reticulócitos e em Hemácias

ECA2 - Enzima conversora de angiotensina 2

ECMO - Membrana de Oxigenação Extra Corpórea, do inglês *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

EPO – Eritropoetina

Fe – elemento Ferro

Fi O2 – Fração Inspirada de Oxigênio

GM-CSF - Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias e Macrófagos, do inglês, *Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*

Hb – Hemoglobina

HCM - Hemoglobina Corpuscular Média

HUC – Hospital Universitário Cajuru

HSMC – Hospital São Marcelino Champagnat

HUEM - Hospital Evangélico Universitário Mackenzie

HNSG – Hospital Nossa Senhora das Graças

Ht – Hematócrito

HYPO-He - Porcentagem de Hemácias Hipocrômicas

IgM – Imunoglobulina da Classe M

IgG – Imunoglobulina da Classe G

IG/L*100 - Proporção de Granulócitos Imaturos para Linfócitos

IL-3- Interleucina 3

IL-6 – Interleucina 6

INF- γ - Interferon gama

IPF - Quantidade de Plaquetas Imaturas

HMC – Hospital Marcelino Champagnat

HUC- Hospital Universitário Cajuru

MERS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*

MO – Medula Óssea

NRBC - Contagem Absoluta de Glóbulos Vermelhos Nucleados

NRL - Proporção de Neutrófilos para Linfócitos

PCR – Proteína C Reativa

PIBIC – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica

PIBIC Master – Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica modalidade de mestrado

PO2 – Pressão Parcial de Oxigênio

PLT - Número Total de Plaquetas

RE- MONO/M [%] - Quantidade de Monócitos Reativos com uma Proporção de Monócitos

RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, do inglês *real time polymerase chain reaction*

RDW- Distribuição da Amplitude das hemácias, do inglês *Red Cells Distribution Width*

SARS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

SARS-CoV-2 - Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SRAG – Síndrome Respiratória Aguda e Grave

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TAP - Tempo de Ativação da Protrombina

UTI - Unidade de terapia intensiva

VCM – Volume Corpuscular Médio

Resumo

Introdução: A COVID-19 tem apresentações clínicas em diferentes sistemas do corpo, incluindo impactos no sistema hematológico, inclusive com a células imaturas no eritrograma. Nesse sentido, a Distribuição da Amplitude das Hemácias, o RDW, medida objetiva da anisocitose, pode contribuir para a predição de desfechos adversos em pacientes internados por COVID-19. **Objetivo:** Descrever a relação entre o RDW e os desfechos Intubação orotraqueal (IOT), necessidade de tratamento em terapia intensiva (UTI) e óbito de pacientes internados com COVID-19. **Método:** Foi realizado um estudo multicêntrico no período de março de 2020 a agosto de 2021. Foram coletados informações clínicas, exames laboratoriais e hemogramas na admissão dos pacientes na admissão hospitalar de pacientes maiores de 18 anos comprovadamente com COVID-19 pelo RT-PCR. Os dados foram coletados organizados em uma tabela do excell® e em seguida analisados no programa SPSS®. Foram utilizados o teste T de Student para amostras independentes, com o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis quantitativas, testes com a intenção de testar associações entre RDW e os desfechos. Seguimos com uma regressão logística com desfechos binários como variáveis dependentes e o RDW como variável explicativa, introduzindo co-variáveis no modelo para controle dos fatores de confusão para explicar a independência da variável. Foram eleitos no processo, idade, saturação, número de linfócitos, número de plaquetas, proteína C reativa, mais que 2 comorbidades, menor do que 7 dias de sintomas e intubação orotraqueal na admissão. **Resultado:** Foram coletados dados referentes a 1456 pacientes, sendo 38,9% mulheres e 61,1% homens, com a média de idade de $58,1 \pm 16,9$ anos. Desse n, 57,8% apresentaram doença cardio-metabólica e 48,5% apresentaram 2 ou mais comorbidades. O $RDW \geq 14\%$ mostrou-se estatisticamente significativa para os desfechos Intubação Orotraqueal OR 1,88 (1,46 – 2,41), Necessidade de Internamento em Unidade Intensiva 2,11 (1,66 – 2,69) e óbito OR 2,56 (1,94 – 3,37), todos com $p < 0,001$. A mesma variável também se mostrou como independente no processo multivariado OR 1,14 (1,01 – 1,29) para óbito. **Conclusão:** No hemograma o valor $RDW \geq 14\%$ é preditor de desfechos graves da doença e pode vir a ser uma ferramenta para auxiliar em condutas a beira leito desses pacientes.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2, COVID-19, hemograma, anemia, Distribuição da Amplitude das Hemácias (RDW).

Abstract

Introduction: COVID-19 has clinical presentations in different body systems, including impacts on the hematological system, including immature cells in the erythrogram. In this sense, the Distribution of Red Blood Cell Amplitude, RDW, an objective measure of anisocytosis, can contribute to the prediction of adverse outcomes in patients hospitalized for COVID-19. **Objective:** To describe the relationship between RDW and the outcomes Orotracheal intubation (OTI), need for intensive care treatment (ICU) and death of patients hospitalized with COVID-19. **Method:** A multicenter study was carried out from March 2020 to August 2021. Clinical information, laboratory tests and blood counts were collected on admission of patients over 18 years of age with proven COVID-19 by RT-PCR. Data were collected, organized in an excell® table and then analyzed in the SPSS® program. Student's t test was used for independent sampling, with Fisher's exact test for categorical variables and the non-parametric Mann-Whitney test for quantitative variables, tests intended to test associations between RDW and outcomes. We followed with a logistic regression with binary outcomes as dependent variables and the RDW as the explanatory variable, introducing covariates in the model to control for confounding factors to explain the independence of the variable. Elected in the process, age, saturation, number of lymphocytes, number of platelets, C-reactive protein, more than 2 comorbidities, less than 7 days of symptoms and orotracheal intubation on admission. **Result:** Data from 1456 patients were collected, 38.9% women and 61.1% men, with a mean age of 58.1 ± 16.9 years. Of this n, 57.8% had cardio-metabolic disease and 48.5% had 2 or more comorbidities. The $RDW \geq 14\%$ was statistically significant for the outcomes Orotracheal Intubation OR 1.88 (1.46 - 2.41), Need for Intensive Care Unit 2.11 (1.66 - 2.69) and death OR 2.56 (1.94 – 3.37), all with $p < 0.001$. The same variable was also shown to be independent in the multivariate process OR 1.14 (1.01 – 1.29). **Conclusion:** In the blood count, the RDW value $\geq 14\%$ is a predictor of severe disease outcomes and may become a tool to assist in bedside management of these patients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, blood count, anemia, Red Blood Cell Amplitude Distribution (RDW).

Resumo Popular

A pandemia da COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 é um grande desafio para a ciência, visto que mesmo com os avanços de vacinação e início de medicações contra a doença ainda há o surgimento de novas variantes do vírus que continuam a infectar a população. A doença pode causar quadros leves, mas também pode se apresentar como quadros graves, os quais podem evoluir para óbito ou ainda deixar graves debilidades nos pacientes. Na COVID-19, em decorrência estado inflamatório agudo e intenso pode gerar um aumento do número das células sanguíneas, as hemácias. Essas hemácias ainda imaturas podem ser vistas no hemograma, uma vez que elas são maiores em relação as hemácias adultas. Uma das formas de ver essa relação é o RDW no hemograma, cujo valor $\geq 14\%$ pode expressar que há células de vários tamanhos no sangue. Assim, este estudo traz a evidência de quando esse valor está presente no hemograma de pacientes que dão entrada com COVID-19 pode ter uma maior associação com intubação orotraqueal, necessidade de terapia intensiva e óbito.

Sumário

1. Introdução	4
2. Justificativa.....	6
3. Estado da arte.....	7
4. Objetivo(s).....	18
5. Materiais e Métodos	19
6. Resultados.....	22
7. Discussão	32
8. Conclusões.....	35
9. Considerações finais, perspectivas e contribuição original para a ciência.....	36
10. Referências	37

1. Introdução

Nos últimos dias do ano de 2019, na cidade de Hubei, na província de Wuhan na China, começaram a surgir casos de Síndrome Respiratória Aguda e Grave (SRAG) causados por um patógeno até então desconhecido (MARCO CASCELLA et al., 2020). Ao longo do tempo, o patógeno foi isolado e batizado como SARS-CoV-2 e a doença por ele causada, como COVID-19 (HUANG et al., 2020). Ao longo do tempo, o vírus se alastrou para todos os continentes do globo, fazendo com que a OMS (Organização Mundial da Saúde), em março de 2020, intitula essa doença como pandemia, a qual perdura até a elaboração deste trabalho em 2023 (HUANG et al., 2020; WHO, 2023).

Em relação a fisiopatologia da COVID-19, sabe-se que o vírus infecta o indivíduo tanto de uma forma primária com a invasão do vírus à célula como resposta imunológica, sendo esta que garante a virulência intensa da doença (WIERSINGA et al., 2020; HU et al., 2021). A COVID-19 tem uma predileção pelo comprometimento da via aérea superior e inferior, clinicamente expressos com sintomas que vão desde quadros de infecção de vias aéreas superiores e pneumonias, mas também há o comprometimento de outros sistemas, como neurológico, dermatológico, entre outros (WIERSINGA et al., 2020). Um dos grandes destaques da doença o dano causado no sistema cardiovascular, como os casos de miocardite (HARTMANN et al., 2020) e a tendência a trombótica, a exemplo dos casos associados de tromboembolismo pulmonar a doença (BORGES et al., 2020).

No sistema hematológico, essa doença se manifesta com quadros inespecíficos — linfopenia, trombocitose, leucocitose, entre outros — (WIERSINGA et al., 2020; GUPTA et al., 2020). Contudo, em decorrência da imunogenicidade da doença, observou-se que, num primeiro instante, a doença pode propiciar a formação de células derivadas da medula óssea com função imunológica, a exemplo dos linfócitos e neutrófilos, mas também outros

componentes como plaquetas e hemácias, processo denominado mielopoiese de emergência (BERGAMASCHI, G. et al., 2021; FAN, B. E. et al., 2020; LINSSEN, J. et al., 2020).

Num primeiro momento a pandemia foi marcada com altas taxas de morbidade e mortalidade da doença (SABINO et al., 2021; SINGH et al., 2021) e assim iniciou a busca por um tratamento para essa doença. Aconteceram casos de tratamentos empíricos, os quais não demonstraram efeito sobre a doença ou diminuição da mortalidade, como o exemplo o uso da hidroxicloroquina e azitromicina (CAVLTAnte et al., 2020). Progrediu-se para drogas que demonstraram diminuição da mortalidade, tais como a dexametasona, com diminuição em cerca de 30% na mortalidade de pacientes com COVID-19 grave em uso de ventilação mecânica (ABANI et al., 2021) e do papel da anticoagulação profilática como adjuvante para se evitar desfechos adversos em pacientes sem disfunções orgânicas (SPYROPOULOS et al., 2021). Não obstante, houve o desenvolvimento de vacinas, seguida de campanhas de vacinação em massa, processo esse fundamental para a diminuição dos casos da doença e do fim da situação de emergência da pandemia em maio de 2023 (WHO, 2023). Somente em 2022, surgiram os antivirais, sendo o de primeira linha o Paxlovid® (Nirmatrelvir-Ritonavir), efetivo dentro das suas indicações precisas e os tratamentos de segunda linha, o Remdesivir® e Molnupiravir® (NIH, 2023).

Até agosto de 2023 foram acumulados mais de 770 milhões de casos notificados e mais de 6 milhões de óbitos (WHO, 2023). No Brasil, durante a pandemia, estima-se que 35% da população que necessitou de internamento hospitalar precisou de cuidados intensivos, com uma mortalidade de 50% (RANZANI et al. 2021). Por mais que a situação de emergência da pandemia, o vírus ainda continua em circulação, em decorrência da sua taxa de mutações e ainda por se tratar de pandemia, a COVID-19 ainda é uma doença preocupante (WHO, 2023; SABINO et al., 2021).

2. Justificativa

Este trabalho de Mestrado é oriundo do projeto PIBIC Master da PUCPR. Ele surgiu de observações feitas no PIBIC “Perfil Epidemiológico Clínico de Pacientes Internados com COVID-19 em um Hospital de Curitiba-PR”, realizado no período de 2020 a 2021 no Hospital São Marcelino Champagnat. Essas indagações consistiram em observações nos hemogramas da admissão hospitalar de pacientes com desfecho crítico posterior. Dentre essas variações, havia a presença de indicativos de imaturidade celular da porção do eritograma sem alguma condição que explicasse o porquê da presença dessa imaturidade.

Na literatura há escassas informações de como um processo que poderia explicar a associação de imaturidade celular vista no eritograma e COVID-19. Contudo, nos pautamos na teoria da mielopoiese de emergência. Dada as vias comuns de diferenciação celular das linhagens mieloide e linfoide sob o estímulo de citocinas, que também são citocinas inflamatórias, a exemplo do Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias e Macrófagos (GM-CSF), há a relação de células eritroides em um contexto imunológico.

O hemograma por si só é um exame de fácil aplicação, rotineiramente usado na prática clínica além de ser um exame barato. Dessa forma, se o hemograma der mais informações além do clássico, como é o propósito deste trabalho, em apenas um exame, pode se agregar na assistência à saúde de um paciente com a doença em questão.

Mesmo que a situação pandêmica do COVID-19 esteja com menores índices de números de casos em relação a outrora e tenha saído do estado emergencial, o vírus ainda está em circulação (WHO, 2023) Além disso, há outras infecções virais prevalentes no mundo de caráter inflamatório, como exemplo vírus da influenza, HIV, Assim, com o resultado deste trabalho, após análises aprofundadas, poderia também se expandir pesquisas do hemograma de pacientes COVID-19 para pesquisas nessas outras doenças virais citadas.

3. Estado da Arte

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) intitula a doença COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, como uma pandemia, uma vez que ela se alastrou a todos os continentes do globo terrestre desde sua origem em Wuhan na China (HUANG et al., 2020). Esse patógeno foi batizado com as junções de termos, em inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), Síndrome Respiratória Aguda e Grave (SRAG) e Coronavirus (COV): o coronavírus capaz de causar a Síndrome Respiratória Aguda e Grave, o SARS-CoV-2 (HUANG et al., 2020). Além disso, a terminação 2 refere-se a uma segunda classe de vírus, uma vez que, entre 2002 e 2003 na China, o primeiro vírus SARS-CoV foi responsável por uma epidemia e causou ao em torno de 800 infectados. Em 2012, no oriente médio, (Europa e África) foi descrita a MERS causada por outro coronavírus, porém batizado como MERS-CoV, do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, referenciando a sua origem (HUANG et al., 2020; MARCO CASCELLA et al., 2020).

Sabe-se que a virulência do vírus tem relação, notadamente, com a glicoproteína de membrana *Spike* (LAN et al., 2020). Essa glicoproteína possui uma alta afinidade pelos receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), e quando associadas, permitem a entrada de conteúdo viral na célula hospedeira (ZHOU et al., 2020). Tais receptores são altamente expressos em células que compõe a via aérea superior e inferior, o que permite, portanto, os sintomas de infecção de via aérea alta, como rinorreia, coriza e anosmia quanto pelos de via aérea inferior, como exemplo a dispneia (HUANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020; GUSEV et al, 2022). Contudo, há também expressão de ECA2 em outros sítios no corpo humano, cuja infecção pelo vírus pode promover sintomas e doenças primárias, como o exemplo de células cardíacas e do endotélio vascular. Além disso, são destaques para a patogenicidade da COVID-19, sobretudo, as lesões orgânicas secundárias a resposta

imunológica contra o vírus, com destaque das citocinas inflamatórias IL-6, TNF- α e INF- γ (CHEN et al., 2020; HUANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Essas lesões secundárias podem aparecer em sistemas localizados e sistêmicos, como SRAG, Lesão Renal Aguda, sepse, pneumonias bacterianas secundárias, entre outros (WIERSINGA et al., 2020).

Sobretudo nos pacientes intitulados grupo de risco, a saber, indivíduos com idade ≥ 65 anos e/ou portadores de doenças crônicas, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Doença Renal Crônica, entre outras, sofreram com questões de morbidade e mortalidade desse contexto pandêmico (WIERSINGA et al., 2020, HU et al, 2021). Anterior à vacinação, tais indivíduos eram mais acometidos por gravidade clínica e mortalidade, situação essa que foi mudando ao longo dos esquemas de vacinação em todo mundo (WHO,2023). Contudo, com uma parcela significativa da população vacinada e com o surgimento de novas variantes, esses grupos de pessoas ainda merecem atenção no cuidado, pois a eficácia das vacinas tende a ser menor em comparação com outros grupos populacionais (WHO, 2023; ANDREWS et al., 2022).

Na maioria dos casos, a COVID-19 se expressa clinicamente como um quadro de infecção de via aérea superior com sintomas, a saber, febre, coriza, anosmia, tosse, mialgia, prostração, entre outros (CHEN et al., 2020; ZHOU et al., 2020). A doença também pode ter um aspecto de comprometimento de vias aéreas inferiores, causando a síndrome respiratória aguda e grave e as complicações decorrentes desse processo, tais como pneumonias bacterianas adjacentes, insuficiência respiratória e sepse (WIERSINGA et al., 2020). No mais, há ainda estudos que evidenciam repercussões clínicas em outros sistemas, destacando-se o sistema cardiovascular, com ênfase em miocardite (HARTMANN et al., 2020) e a propensão a eventos tromboembólicos (BORGES et al., 2020). Outros sistemas que também refletem condições clínicas relacionadas são: renal, dermatológico, hematológico, hepático,

gastrointestinal, endocrinológico e no sistema nervoso central (GUPTA et al., 2020).

Dessa forma, uma pessoa infectada pelo SARS-CoV-2 pode ser caracterizado como sintomático ou assintomático, mas também numa hierarquia clínica pode-se classificar como casos leves, moderados e graves, dada a variabilidade genética da população, suas comorbidades (SINGH et al., 2021) e o esquema de vacinação (ANDREWS et al., 2022). Assim, na dependência dos aspectos clínicos, o paciente poderá apenas ficar em isolamento domiciliar na forma de quarentena, mas também poderá necessitar de internamento hospitalar em leitos de enfermaria ou unidade de terapia intensiva, conforme suas necessidades clínicas, tais como suporte ventilatório, ventilação mecânica, uso de membrana de oxigenação extra corpórea (ECMO), do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*, hemodiálise, drogas vasoativas, entre outras (WIERSINGA et al., 2020; SINGH et al., 2021).

Sob o aspecto laboratorial, a COVID-19 se caracteriza por apresentar com uma diminuição do número de linfócitos (linfopenia) e um aumento do número de leucócitos (leucocitose), podendo também se apresentar com trombocitopenia e aumento do tempo de ativação da protrombina, o TAP (GE et al., 2020). Somando-se a isso, o um aspecto laboratorial marcante nessa doença é o aumento do produto da degradação da fibrina, o D-dímero, principalmente, em pacientes graves (GUPTA et al., 2020). Em determinados pacientes, classificados como grupo de risco, a resposta inflamatória tende a ser mais exacerbada, apresentando uma sintomatologia mais expressiva e um desfecho mais crítico. Esse estado inflamatório intenso é visto pelo aumento das enzimas de cursam com a atividade inflamatória como a Proteína C Reativa (PCR) (WIERSINGA et al., 2020; GE et al., 2020).

No decorrer da pandemia também houve pesquisas e investimentos para profilaxias secundárias contra a doença. As drogas que obtiveram evidência foram a dexametasona, utilizada para pacientes graves e em uso de ventilação mecânica, diminuindo a mortalidade

em cerca de 30%, a enoxaparina, para pacientes restritos ao leito, sem disfunções orgânicas, que diminui o risco de eventos tromboembólicos e os anticorpos monoclonais contra a interleucina 6 (IL-6): o tocilizumabe, o qual junto com a dexametasona demonstrou uma singela queda de porcentagem dos pacientes também graves, (ABANI et al., 2021) e o sarilumabe (NIH, 2023). No atual momento da pandemia, a entidade dos Estados Unidos responsável pela aprovação de drogas, a FDA, do inglês, (*Food and Drugs Administration*), aprovou o uso para o antiviral Paxlovid® (NIH, 2023), o Remdesevir e o Molnupiravir®. O NIH recomenda o uso ambulatorial do Paxlovid® (AIIa) e Remdesevir (BIIa) e como alternativa o Molnupiravir (CIIa) (NIH, 2023).

Apesar dos esforços dos países para vacinar sua população, o vírus, ainda em circulação e com sua grande capacidade mutagênica, vem se modificando ao longo do tempo (SABINO et al., 2021). Tais modificações conferem à morfologia do vírus, a qual propicia aspectos diferentes referentes a capacidade de virulência e transmissibilidade, como também escape imunológico mesmo com o esquema vacinal completo (WHO, 2023; HUANG et al., 2020; SABINO et al., 2021). Destacam-se nesse contexto as linhagens e suas respectivas origens: P.1 no Brasil (γ), B.1.1.7 no Reino Unido (α), B.1.325 na África do Sul (β) e B.1.617.2 na Índia (Δ) e por fim, a omicron também na África do Sul (HUANG et al., 2020; SABINO et al., 2021). Ademais, nos meados de julho de 2023 uma nova variante do vírus, a variante BA.2.86, promoveu um aumento do número de casos no norte europeu e nos Estados Unidos. Dada as mutações da proteína *Spike*, a nova variante tem certo grau de escape vacinal, porém menor infectividade em relação as outras (MAHASE, 2023).

No que tange à proteção contra o vírus, ao longo da pandemia, a ciência conseguiu formular vacinas contra o SARS-CoV-2 dotadas dos mais diferentes mecanismos, a saber, de vírus atenuado, vírus inativo, vetor viral, RNA viral e proteínas nucleares (HODGSON et al.,

2021; THANH LE et al.,2021). Destaca-se que vacinas são classificadas como eficazes quando são capazes de diminuir a hospitalização e severidade da doença e que não trazem malefício ao indivíduo (THANH LE et al.,2021). Assim, campanhas de vacinação em massa têm sido uma aposta da ciência mundial para controle da replicação e transmissão do SARS-CoV-2 e, por conseguinte, finitude da pandemia (WHO, 2023). Até março deste, houve, pelo menos, mais de 760 milhões de casos notificados e confirmados COVID-19, os quais resultaram em mais de 6 milhões de óbitos (WHO,2023).

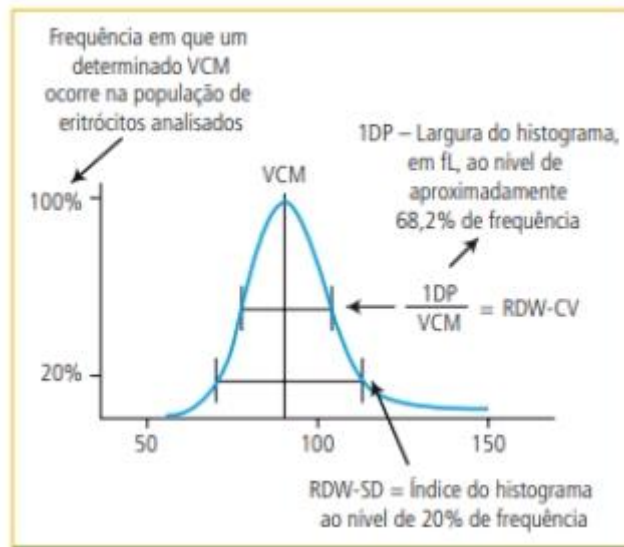
Este trabalho de PIBIC Master deriva-se de um estudo prévio de PIBIC “Perfil Epidemiológico Clínico de Pacientes com COVID-19 em um Hospital de Curitiba - PR” realizado no Hospital Marcelino Champagnat (HMC), o qual coletou dados referentes de pacientes com COVID-19 do período de maio de 2020 a fevereiro de 2021. Durante a coleta, foram observadas diversas alterações no hemograma dos pacientes, as quais tinham em comum determinadas complicações clínicas e desfechos desfavoráveis para tais pacientes. Observados que os valores do parâmetro da Distribuição da Amplitude das Hemácias, o RDW, sigla oriunda do inglês, *Red Cell Distribution Width*, índice que varia conforme o tamanho das hemácias, em determinados pacientes, obtinha um valor alto, independente de um estado anêmico, mas com um possível dias de sintomas e atividade da PCR.

Essa observação pode ser contemplada pelo raciocínio do mecanismo de produção hematopoiética e estados inflamatórios. Sabe-se que a medula óssea (MO) é responsável por produzir as células que compõe o sistema hematopoiético, tanto as células da linhagem mieloide: as hemácias, plaquetas, as células granulosas (neutrófilo, basófilo e eosinófilo), os monócitos (macrófagos e célula dendrítica) e os mastócitos; quanto as células da linhagem linfóide: linfócito B e T e células NK (ABBAS, 2015). Na linhagem eritroide, as células da MO são estimuladas pelo hormônio eritropoetina (EPO) e as citocinas Interleucina-3 (IL-3) e

pelo Fator Estimulador de Colônias Granulocitárias e Macrófagos, do inglês, *Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*, (GM-CSF), as células pluripotentes diferenciarem-se para a linhagem mieloide, assim após sucessivos estímulos de IL-3 e/ ou EPO, as células continuam progredindo com a sua diferenciação sucessivamente em Unidade de Formação Explosiva Eritroide, do inglês, *Burst-Forming Unit Erythroid* (BFU-E) e em seguida em Unidade Formadora de Colônia Eritroide, do inglês, *Colony Forming Unit Erythroid* (CFU-E). As CFU-E, por sua vez, seguem com a sua diferenciação, formando os eritoblastos ortocromáticos, seguido pelos reticulócitos e, por fim, em hemácias após o processo de excisão de seus núcleos (DZIERZAK; PHILIPSEN, 2013).

Em determinados processos, por mecanismos fisiológicos, há estímulos sobre as células tronco pluripotentes da MO de que se necessita de novos eritrócitos na corrente sanguínea. Tal processo, promove um comprometimento para a linhagem mieloide e consequente divisão celular (TONELLI et al., 2008). Esse mecanismo acontece por meio da hipóxia tecidual, a qual, nas células renais levam ao aumento da produção de EPO (YAN et al., 2018). Assim, podemos encontrar eritrócitos imaturos na corrente sanguínea, caracterizando nas mais variadas morfologias das hemácias, a saber, quando há uma variação do volume do eritrócito, denominada de poiquilocitose, quando há grande amplitude referente ao seu tamanho, variação denominada de anisocitose e pela presença de eritrócitos ortocromáticos e/ou com policromatofilia (DANESE; LIPPI; MONTAGNANA, 2015; TONELLI et al., 2008) A anisocitose pode ser definida, objetivamente consoante modelos matemáticos, no hemograma pelo valor do coeficiente eritrocitário, ou RDW, acrônimo da palavra em inglês. (DANESE; LIPPI; MONTAGNANA, 2015).

Figura 1 – Método de se calcular o RDW e seus tipos: RDW- SD e RDW-CV



Fonte: SILVA, P.H. et al. **Hematologia laboratorial**

Existem duas técnicas para o cálculo do RDW: o RDW- SD, que consiste no cálculo do índice de distribuição de tamanho dos eritrócitos no nível 20% da altura do histograma gerado pelo volume corpuscular obtido por um citômetro (Figura 1). O RDW-CV, o qual é calculado pelo desvio padrão do histograma dividido pelo Volume Corpuscular Médio (VCM) (SILVA et al, 2016) . Os valores de referência para o RDW são distintos na literatura internacional e de diferentes laboratórios, porém, na prática clínica usualmente utiliza-se o valor de $\geq 14\%$ para definir o aumento do seu valor (NAH et al, 2018).

Contudo, o estado inflamatório, a longo prazo, tem um potencial mielossupressor. Uma das explicações para esse mecanismo é de que em uma infecção, há a promoção de uma reação inflamatória, condição essa que promove o aumento de várias citocinas, como IL-6, TNF- α , INF- γ , a produção de proteínas de fase aguda (tais como a PRC reativa e a ferritina) e o aumento da expressão do hormônio hepcidina (GANZ, 2019; NEMETH; GANZ, 2014). Esse hormônio é produzido principalmente no fígado e tem como função ser um dos principais maestros no metabolismo do ferro (Fe) que compõe as hemácias (GROTTO, 2008).

A hepdicina age nas células do duodeno, os enterócitos, nas células hepáticas e nas células do sistema retículo endotelial, a qual impede que os transportadores de ferro, as ferroportinas façam o transporte do ferro para o plasma e ferritina. No que diz que diz respeito ao processo de reciclagem de hemácias no sistema reticulo endotelial impedindo a reciclagem do grupo heme e por consequência da liberação do Fe (GANZ, 2019; NEMETH; GANZ, 2014; GROTO, 2008).

Taneri et al., (TANERI et al., 2020) em um estudo espanhol utilizando-se um banco de dados de 21 605 pacientes, em 63 estudos, evidenciaram que níveis séricos baixos de hemoglobina (Hb) estavam menores na em pacientes com COVID-19 grave comparados com pacientes que tiveram a forma moderada da doença (CI 95% 5,12 – 3,05, I²= 59% p<0,001).

Então, os autores propõem que a COVID-19 se manifesta no sistema hematológico sob o possível mecanismo: a infecção pelo SARS-CoV-2, promove um aumento da produção de hepdicina pelo fígado, hormônio que diminui a absorção de Fe no intestino, além da cascata de citocinas. Nessa hipótese, uma anemia da inflamação aguda causada pelo SARS-CoV-2 em alguns pacientes, poderia corroborar para um ciclo de falência orgânica, uma vez que o pulmão desses indivíduos está comprometido e, uma suposta anemia, diminuiria a eficácia da distribuição de oxigênio a esses pacientes corroborando para um estado de falência. Mecanismo esse semelhante a processos inflamatórios crônicos os quais propiciam a anemia de doença crônica (GANZ, 2019).

Em outro estudo no âmbito da hematologia e COVID-19, Linssen et al. demonstraram as diferenças na citometria dos componentes celulares do sangue em pacientes com COVID-19 ao longo do internamento hospitalar. Foram analisadas células sanguíneas oriundas de coletas diárias em dois grupos de pacientes. Esses dois grupos eram divididos em pacientes internados os que fizeram uso de UTI e os pacientes que ficaram internados na enfermaria

para cuidados hospitalares. Por conseguinte, a análise dessas amostras permitiu calcular: proporção de granulócitos imaturos para linfócitos (IG/L*100), proporção de neutrófilos para linfócitos (NRL), a quantidade de monócitos reativos com uma proporção de monócitos (RE-MONO/M [%]), proporção de linfócitos que sintetizam anticorpos em relação aos linfócitos (ASLYMPH/L [%]), diferença da taxa de hemoglobina presentes em reticulócitos e em hemácias (DELTA-He), contagem absoluta de glóbulos vermelhos nucleados (NRBC), hemoglobina (Hb), porcentagem de hemácias hipocrômicas (HYPO-He), número total de plaquetas (PLT) e a quantidade de plaquetas imaturas (IPF).

Com tais dados, os autores correlacionaram com os dados clínicos e propuseram a formulação de score que prediz a necessidade do paciente em evoluir para unidade de terapia intensiva do 3º e ao 14º dias do internamento. O escore baseado em dados de 923 pacientes identificou que 70,5% (IC 95% 66-75) dos pacientes classificados como doença crítica, evoluíram com necessidade de internamento em UTI, nos dias 0-3 com a sensibilidades de 62,3% (95 % CI 55-69) que foi gradativamente aumentando até o 93% (IC 95% 81-99) no dia 6 (Lissen et al, 2020).

Em outro trabalho, Bergamaschi et al. (2020) analisaram hemogramas de 206 pacientes com COVID-19 e evidenciaram que a anemia por si só não se mostrou estatisticamente relevante para mortalidade dessa doença. Porém, as variáveis idade, lactato desidrogenase (LDH) e relação PO2/fiO2 eram preditores independente de óbito, dados esses esperados pela fisiopatologia da doença. Uma das novidades do estudo foi a associação do RDW com o óbito desses pacientes com Risk Ratio (RR)1,1853 (95 % CI 1.0436-1.3463), p= 0,0089.

Outros estudos também trouxeram o RDW como variável de associação com desfechos graves. Higgins et al. (2020) fizeram um estudo de coorte utilizando-se de 1641

pacientes, utilizando-se de exames coletados na admissão hospitalar e ao longo do internamento, para um RDW $\geq 14,5\%$ obtiveram uma associação com o aumento de mortalidade de RR 2.73 (95% CI, 2.52-2.94). Além do mais, esses mesmos autores obtiveram relação independente no modelo multivariado. Outro estudo Spyropoulos et al. (2021), com um total de 294 pacientes com COVID-19, obtiveram que aumento de RDW foi associado com risco aumentado de mortalidade intra-hospitalar (OR 4,6; 95% CI, 1,5-14,6) e choque séptico (OR 4,6; 95% CI, 1,4-15,1) comparados com valores normais de RDW. Esses resultados foram feitos após ajuste de interferência estatística para variáveis que pudessem interferir no valor do RDW: anemia, ferritina, lactato e contagem absoluta de linfócitos.

Em um estado inflamatório agudo intenso há uma exigência da MO para a produção de células do sistema imune para suas determinadas funções, sobretudo na tentativa de combate contra um hospedeiro, sob um contexto denominado de mielopoiese de emergência (MERAR et al., 2022). Esse evento acontece em decorrência de uma cascata de eventos, com destaque das interleucinas. Nesse contexto, destaca-se as citocinas G-CSF e GM-CSF (MITROULIS et al, 2018), as quais a literatura já evidenciou estarem presentes nas cascatas inflamatória da COVID-19 e, que como visto anteriormente, são fundamentais para se formar novas células eritroides. Portanto, um possível mecanismo que explicasse a presença de imaturidade dessa linhagem celular em pacientes com COVID-19 graves.

Sustentados por tais dados, este trabalho analisa a associação de células imaturas da linhagem eritroide no hemograma dos pacientes com COVID-19, sobretudo o RD, com desfechos clínicos com alta mortalidade e gravidade, a saber, a necessidade de cuidados em terapia intensiva e necessidade de intubação orotraqueal, como o próprio óbito. Dessa forma, mesmo com o atual momento pandêmico, em decorrência do esquema vacinal, e a diminuição de casos graves e de mortalidade, porém o vírus continua em circulação, se mutando como os

casos de omicron surgidos no começo de 2022. Assim, com um potencial mutagênico amplo, dadas as infecções anteriores de SARS e MERS e as variantes surgidas ao longo dos anos de 2020, 2021, 2022, ainda se fazem necessárias pesquisas que procurem entender essa doença COVID-19, bem como ter subterfúgios científicos para combatê-la.

Além disso, caso a teoria que este projeto propõe estiver correta, um hemograma, que é um exame barato, amplamente utilizado no meio da saúde poderia ser grande ajuda como preditor para a equipe que assistirá um paciente COVID-19. Não obstante, compreender os mecanismos desse processo, pode se criar outras estratégias para estudos que compreendem outras infecções virais que estão presentes constantes no nosso meio e que possuem altas taxas de morbidade e mortalidade, a saber, a influenza, as arboviroses e até o HIV.

4 Objetivo(s)

4.1 Objetivo Geral

Descrever a relação entre o RDW e os desfechos clínicos de pacientes com COVID-19.

4.2 Objetivos Específicos

Descrever a relação entre o RDW e os desfechos Intubação orotraqueal (IOT), necessidade de tratamento em terapia intensiva (UTI) e óbito de pacientes internados com COVID-19.

Verificar se o ponto de corte do $RDW \geq 14\%$, em hemogramas da admissão do paciente, tem associação com os desfechos IOT, UTI e óbito em paciente com COVID-19.

Analisar do RDW como preditor independente de evolução para óbito de pacientes internados com COVID-19.

5. Materiais e Métodos

Este projeto compõe o estudo multicêntrico “COVID 19: Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes atendidos em Curitiba PR”, o qual foi devidamente aprovado pelo Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), com o CAAE de numeração 30188020.7.1001.0020. Além do mais, dados clínicos e laboratoriais necessários ao trabalho foram coletados pelo projeto de PIBIC “Perfil Epidemiológico Clínico de Pacientes com COVID-19 em um Hospital de Curitiba - PR” (PAIC20016), sendo este PIBIC Master uma análise complementar das informações obtidas previamente.

Foram coletados dados referentes aos hospitais de Curitiba - PR São Marcelino Champagnat (HMC) e Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG), além do hospital coparticipante Hospital Universitário de Araçatuba (SP). Os pacientes incluídos no projeto possuem COVID-19 comprovadamente, seja pelo método do RT- PCR, do Inglês, (*Real Time Polymerase Chain Reaction*) seja por sorologias (IgM ou IgG), sendo algum dos métodos positivo para infecção do SARS-CoV-2 no período do início da pandemia em Curitiba em 13/03/2020 a 16/09/2022. Os dados foram coletados em tempo real, estabelecendo um estudo prospectivo com uma amostra de conveniência.

As coletas de dados referentes aos dados clínicos, como exemplo de sexo, idade, doenças e medicações prévias foram coletados do sistema de prontuário eletrônico Tasy®. Foram coletados os hemogramas oriundos das retiradas de sangue durante a admissão nesses hospitais, bem como parâmetros clínicos e evolução desse paciente no ambiente hospitalar, destacando-se a necessidade intubação orotraqueal, internamento em terapia intensiva e óbito. Foram analisados todos os conteúdos da série vermelha — número de eritrócitos, hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média

(HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), RDW, além e da série branca leucócitos, segmentados, bastonetes, mielócitos, metamielócitos, basófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e outros. Para o segmento da análise, também foram coletados os dados das amostras sanguíneas referente ao nível da proteína C reativa (PCR), a função renal pelos níveis séricos de ureia, creatinina, ferritina, gasometria arterial com pH e PO₂.

Como limitações, inicialmente é destaque esse estudo não possui um grupo homogêneo, condição essa que pode trazer uma vasta gama de informações que diminuam as associações estatísticas. Outra condição que este estudo não aborda é referente a eventos clínicos que corroboram com os desfechos analisados, como necessidade hemodiálise, droga vasoativa, entre outros que condicionam piores desfechos do paciente internado.

Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0. Foi considerado doença cárdiometabólica como um subgrupo formado por: HAS, DM, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, dislipidemia.

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por média, desvio padrão, mediana e amplitude interquartílica (variáveis quantitativas) ou por frequência absoluta e percentual (variáveis categóricas). A comparação dos dois grupos definidos por RDW% (<14 ou ≥ 14), como referência internacional. Em relação a variáveis quantitativas, foi feita usando o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Para a análise univariada e multivariada de fatores associados ao desfecho de óbito (variável dependente) foram ajustados modelos de Regressão Logística. Para a seleção de variáveis a serem incluídas no modelo multivariado, foi usado o método stepwise backward (probabilidade de 5% para entrada da

variável e 10% para remoção) incluindo, inicialmente, as variáveis que apresentaram significância na análise univariada e que não apresentaram colinearidade com as demais variáveis incluídas no modelo. O teste de Wald foi usado para avaliar a significância de cada variável e a medida de associação estimada foi a odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para avaliar a adequação do ajuste do modelo multivariado foi usado o teste de Hosmer-Lemeshow. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística.

6. Resultados

A análise estatística apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 1456 pacientes internados por COVID-19 no período de 13/03/2020 a 16/09/2022 nos hospitais São Marcelino Champagnat (n=972), Nossa Senhora das Graças (n=293) ou Universitário de Araçatuba (n=191).

Tabela 1 – Análise descritiva dos dados analisados

Variável	Classif	n	Resultado
Idade (anos)		1456	58,1 ± 16,9
IMC (kg/m ²)		1197	29,4 ± 5,4
Número de comorbidades		1456	1 (0 - 9)
Frequência cardíaca		1390	89 (11 - 223)
Frequência respiratória (mrpm)		832	20 (10 - 115)
Saturação de oxigênio em ar ambiente (SatO ₂)		1422	93 (25 - 100)
Porcentagem de neutrófilos (%)		1438	81,5 (26 - 97)
Neutrófilos		1251	5824 (388,5 - 140760)
Porcentagem de linfócitos (%)		1440	12 (1 - 64)
Linfócitos		1249	875 (38,6 - 14170)
Número de plaquetas (/mm ³)		1440	186000 (11800 - 797000)
Idade (anos)	< 65	907	62,3%
	≥ 65	549	37,7%
Sexo	Feminino	566	38,9%
	Masculino	890	61,1%
IMC (kg/m ²)	< 30	716	59,8%
	≥ 30	481	40,2%
Diabetes Mellitus (DM)	Sim	353	24,3%
Uso de estatina	Sim	383	26,3%
Síndrome coronariana crônica	Sim	99	6,8%
Doença cardio-metabólica**	Sim	841	57,8%
Número de comorbidades	0 ou 1	750	51,5%
	2 ou mais	706	48,5%
Número de comorbidades	0 a 3	1243	85,4%
	4 ou mais	213	14,6%
Dias de sintomas antes da admissão	< 7	481	33,2%
	≥ 7	969	66,8%
Saturação de oxigênio em ar ambiente (SatO ₂)	< 95	537	37,8%
	≥ 95	885	62,2%

Intubação orotraqueal na admissão	Sim	65	4,5%
Internamento direto na UTI	Sim	361	24,8%

Legenda:

Resultados dados em: Média $\pm$ desvio padrão ou mediana (min-max)(variáveis quantitativas); percentual (variáveis categóricas)

Em média, a população estudada tinha uma faixa etária de 58,1 anos, com IMC de 29,4, com 1 comorbidade, sendo admitida sem alterações de sinais vitais. Eram pacientes que eram admitidos em leitos hospitalares, em média, menores de 65 anos, majoritariamente do sexo masculino e na sua maioria não possuíam DM ou precisavam usar estatina, contudo, quando verificamos o conjunto doença cárdio-metabólica há uma prevalência populacional de 57,8%. Nessa mesma análise, também verificou-se que a média de pacientes não precisaram de atenção suplementar de terapia intensiva ou intubação orotraqueal.

Em seguida, foram testados os valores de $RDW \geq 14\%$ e $< 14\%$ em relação às variáveis clínicas.

Tabela 2 – Análise descritiva dos exames laboratoriais

Variável	n válido	Média	Desvio padrão	Resultado mín – máx
Número de eritrócitos (/mm ³)	1440	4,6	0,6	1,3-7,5
Hemoglobina (g/dl)	1445	13,7	1,8	4,0-19,9
Hematócrito (%)	1442	39,4	4,9	11,7-55,3
Volume Corpuscular Médio – VCM(fl)	1441	86,8	5,1	55,8-118,0
Hemoglobina corpuscular média – HCM (pg)	1441	30,2	2,1	18,3-40,7
concentração de hemoglobina média – chcm (g/dl)	1441	34,8	1,2	16,0-37,7
Coefficiente de variação do de vol	1441	13,3	1,5	9,6-25,6

eritrocit – RDW (%)				
Número de leucócitos totais (/mm ³)	1442	8631	7608	536-153000
Porcentagem de neutrófilos (%)	1438	79,6	10,9	26,0-97,0
Neutrófilos (/mm ³)	1251	7124	6718	389-140760
Porcentagem de bastões (%)	1415	4,4	5,0	0,0-33,0
Bastões (/mm ³)	1250	409	716	0,0-9520
Porcentagem segmentados (%)	1442	75,2	11,1	18,0-96,0
Segmentados (/mm ³)	1251	6727	6411	189-140760
Porcentagem de eosinófilos (%)	1344	0,4	0,9	0,0-13,0
Eosinófilos (/mm ³)	1249	18,4	66,1	0,0-1157
Porcentagem de Basófilos (%)	1440	0,1	0,3	0,0-4,0
Basófilos (/mm ³)	1250	8,7	47,2	0,0-1090
Porcentagem de linfócitos (%)	1440	14,3	8,9	12,0-64,0
Linfócitos (/mm ³)	1249	1054	939	875-14170
Porcentagem de monócitos (%)	1438	5,7	3,3	0,0-22,0
Monócitos (/mm ³)	1251	387	492	0-10900
Porcentagem de metamielócitos %	1251	0,0	0,1	0,0-2,0
Metamielócitos (/mm ³)	1251	0,9	12,0	0,0-250
Porcentagem de mielócitos %	1251	0,0	0,1	0,0-3,0
Mielócitos (/mm ³)	1251	1,0	14,6	0,0-285
Porcentagem de pró-mielócitos %	1251	0,0	0,0	0,0-0,0
Pró-mielócitos (/mm ³)	1251	0,0	0,0	0,0-0,0
Porcentagem de mieloblastos %	1251	0,0	0,0	0,0-0,0
Mieloblastos (/mm ³)	1251	0,0	0,0	0,0-0,0
Número de plaquetas (/mm ³)	1440	197266	75910	11800-797000
Ureia (mg/dl)	1400	43,6	31,3	4,0-381,9
Creatinina (mg/dl)	1425	1,1	1,0	0,2-15,8
Proteína C reativa (mg/l)	1415	99,5	83,7	0,3-492
pH gasometria arterial	982	7,4	0,1	6,7-7,7
PO2 gasometria arterial	980	75,5	31,9	17,0-533,0

Troponina (pg/ml)	1091	69,0	828,0	0,0-4315
D-dímero (µg/l)	1041	2076	14955	0,10-420540

Legenda:

Resultados dados em: Média $\pm$ desvio padrão ou mediana (min-max)(variáveis quantitativas); percentual (variáveis categóricas)

Nessa análise, verificamos que, em média, os pacientes admitidos nos hospitais não eram anêmicos, haja vista a hemoglobina média de 13,7, sem outros valores das variáveis eritrocitárias, a saber, o VCM, o HCM e o CHCM. O RDW em média foi do valor de 14,3%. Na série do leucograma, não se verifica alterações significativas. São destaques dos exames laboratoriais a média da proteína C reativa, que reflete que a população internada pelo COVID-19 eram pacientes com características inflamatórias. Dentre a gasometria arterial, dentre os parâmetros médios analisados, não há também alterações significativas. Um outro destaque são as médias das proteínas Troponina e o D-dímero. A troponina aumenta refere dano miocárdio, podendo ser na vigência de um processo primário ou secundário ao processo inflamatório, mas é sensível às questões do miocárdio. Já o D-Dímero é uma proteína associada a processos trombogênicos e inespecífica, não estando associada a um único sistema, tendo uma média relativamente alta, mas não necessariamente envolvido com processos trombóticos.

A seguir, fizemos um processo de medidas de associação utilizando Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney quando as variáveis eram quantitativas e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, sendo significativo $p < 0,05$.

Tabela 3 – Relação das variáveis populacionais e exames laboratoriais com RDW<14% ou ≥ 14%

Variável	Classif	RDW <14%		RDW ≥14%		p
		n	Resultado	n	Resultado	
Idade (anos)		1082	56,6 ± 16,4	359	62,5 ± 17,8	<0,001
IMC (kg/m ²)		902	29,2 ± 5,3	285	30 ± 5,8	0,064
Número de comorbidades		1082	1 (0 - 9)	359	2 (0 - 8)	<0,001
Frequência cardíaca (batimentos por minuto)		1043	89 (11 - 223)	334	89,5 (53 - 164)	0,364
Frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto)		654	19 (10 - 115)	169	20 (12 - 91)	0,001
Saturação de oxigênio em ar ambiente (%)		1065	93 (25 - 100)	344	93 (37 - 99)	0,178
Porcentagem de neutrófilos (%)		1078	81 (26 - 97)	359	83 (37 - 97)	0,022
Neutrófilos (/mm ³)		947	5790 (402 - 140760)	303	6000 (388,5 - 82840)	0,097
Porcentagem de linfócitos (%)		1082	13 (1 - 64)	357	12 (1 - 50)	0,016
Linfócitos (/mm ³)		947	880 (38,6 - 11220)	301	847 (98 - 14170)	0,147
Número de plaquetas (/mm ³)		1081	184000 (15000 - 511000)	358	194000 (11800 - 797000)	0,036
Ureia (mg/dL)		1035	34 (4 - 230)	353	42 (12,3 - 381,9)	<0,001
Creatinina (mg/dL)		1059	0,9 (0,2 - 15,8)	354	1 (0,2 - 12,4)	<0,001
Proteína C Reativa (mg/L)		1057	71 (0,3 - 492)	348	93,5 (0,3 - 420,6)	0,001
pH gasometria arterial		725	7,5 (6,7 - 7,6)	246	7,4 (6,8 - 7,7)	0,010
pO2 gasometria arterial		724	68 (17 - 533)	245	70 (18 - 168,5)	0,642
Idade (anos)	< 65	709	65,5%	188	52,1%	<0,001
	≥ 65	373	34,5%	171	47,6%	
Sexo	Feminino	412	38,1%	149	41,5%	0,262
	Masculino	670	61,9%	210	58,5%	
IMC (kg/m ²)	< 30	557	61,8%	153	53,7%	0,018
	≥ 30	345	38,2%	132	46,3%	
Diabetes Mellitus (DM)	Não	843	77,9%	248	69,3%	0,001
	Sim	239	22,1%	110	30,7%	

Uso de estatina	Sim	250	23,1%	127	35,4%	<0,001
Síndrome coronariana crônica	Sim	56	5,2%	43	12,0%	<0,001
Doença cardio-metabólica	Sim	582	53,8%	250	69,6%	<0,001
Número de comorbidades	0 ou 1	618	57,1%	123	34,3%	
	2 ou mais	464	42,9%	236	65,7%	<0,001
Número de comorbidades	0 a 3	978	90,4%	250	69,6%	
	4 ou mais	104	9,6%	109	30,4%	<0,001
Dias de sintomas antes da admissão	<7	335	31,0%	142	40,0%	
	≥ 7	745	69,0%	213	60,0%	0,002
Saturação de oxigênio em ar ambiente (%)	< 95	660	62,0%	218	63,4%	
	≥ 95	405	38,0%	126	36,6%	0,655
Intubação orotraqueal na admissão	Sim	40	3,7%	24	6,7%	0,025
Internamento direto na UTI	Sim	213	19,7%	143	39,8%	<0,001

Legenda

Média ± desvio padrão ou mediana (min-max)(variáveis quantitativas); percentual (variáveis categóricas)

Num primeiro momento, observamos que o $RDW \geq 14\%$ se mostrou significativo nos grupos de indivíduos mais velhos, com mais doenças prévias, com destaque das condições cardiovasculares e obesidade. Na admissão, a variável analisada também foi mais vista em paciente que foram admitidos com taquipneia (utilizamos a frequência respiratória ≥ 20). O mesmo número se mostrou presente em pacientes com disfunção renal, com níveis elevados de inflamação —dada o aumento da PCR— e com alterações no pH sanguíneo.

Em seguida, foram testados a associação entre o RDW e os desfechos de UTI, IOT e óbito com Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, sendo significativo $p < 0,05$.

Tabela 4 – Associação entre os valores de RDW <14% e ≥ 14% com UTI, IOT e óbito

Variável	Classif	RDW <14%		RDW ≥14%		p	OR (IC95%)
		n	%	n	%		
Óbito	Sim	170	15,7%	116	32,3%	<0,001	2,56 (1,94 – 3,37)
IOT	Sim	288	26,7%	144	40,6%	<0,001	1,88 (1,46 – 2,41)
UTI	Sim	448	41,4%	215	59,9%	<0,001	2,11 (1,66 – 2,69)

A variável de exposição RDW ≥ 14% obteve associação positiva, elevando as taxas dos desfechos que consideramos críticos para um paciente internado: necessidade de intubação orotraqueal (IOT), necessidade de terapia intensiva (UTI) e, por fim, óbito. OR 2,56 (1,94 – 3,37) para o desfecho óbito, OR 1,88 (1,46 – 2,41) para o desfecho IOT e OR 2,11 (1,66 – 2,69) para o desfecho UTI todos com p<0,001.

Na sequência, utilizou-se o modelo univariado para desfecho de óbito e alta os valores de p da significância de cada variável e os valores estimados de odds ratio (OR) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Foram analisados separadamente as variáveis quantitativas (Tabela 5) e as variáveis categóricas (Tabela 6).

Tabela 5 – Variáveis quantitativas x desfecho de alta ou óbito

Variável	Alta		Óbito		p	OR (IC95%)
	n	Resultado	n	Resultado		
Idade (anos)	1167	55,2 ± 16,2	289	69,6 ± 14,8	<0,001	1,06 (1,05 - 1,07)
IMC (kg/m ²)	959	29,6 ± 5,4	238	28,6 ± 5,4	0,006	0,96 (0,93 - 0,99)
Número de comorbidades	1167	1 (0 - 8)	289	3 (0 - 9)	<0,001	1,59 (1,47 - 1,72)
Frequência cardíaca (batimentos por minuto)	1120	90,8 ± 18,1	270	88,1 ± 17,7	0,028	0,99 (0,98 - 0,999)
Satur de oxigênio em ar ambiente (%)	1142	92,6 ± 5	280	88,5 ± 9,2	<0,001	0,91 (0,89 - 0,93)

Porcentagem de neutrófilos (%)	1152	80 (26 - 96)	286	86 (34 - 97)	<0,001	1,05 (1,03 - 1,06)
Neutrófilos (a cada 1000)	975	5670 (743 - 140760)	276	6579 (389 - 51410)	0,098	1,02 (0,99 - 1,03)
Porcentagem de linfócitos (%)	1156	13 (1 - 64)	284	9 (1 - 50)	<0,001	0,94 (0,92 - 0,95)
Linfócitos (a cada 1000)	975	918 (98 - 14170)	274	688 (39 - 3674)	<0,001	0,39 (0,28 - 0,53)
Plaquetas (/mm ³) (a cada 10.000)	1155	200908 ± 76461	285	182507 ± 71892	<0,001	0,96 (0,95 - 0,98)
Ureia (mg/dL) (a cada 10)	1112	33 (4 - 194)	288	53 (5 - 381,9)	<0,001	1,40 (1,32 - 1,48)
Creatinina (mg/dL)(a cada 0,1 a mais)	1140	0,9 (0,2 - 15,8)	285	1,1 (0,3 - 12,4)	<0,001	1,08 (1,05 - 1,10)
Proteína C Reativa (mg/L) (a cada 10)	1133	70,1 (0,3 - 492)	282	110,5 (0,3 - 420,6)	<0,001	1,05 (1,03 - 1,06)
RDW (%)	1155	13,2 (9,6 - 21,6)	286	13,7 (10 - 25,4)	<0,001	1,42 (1,29 - 1,55)

Descrito por média ± desvio padrão ou por mediana (mínimo – máximo)

Tabela 6 – Variáveis categóricas x desfecho de alta ou óbito

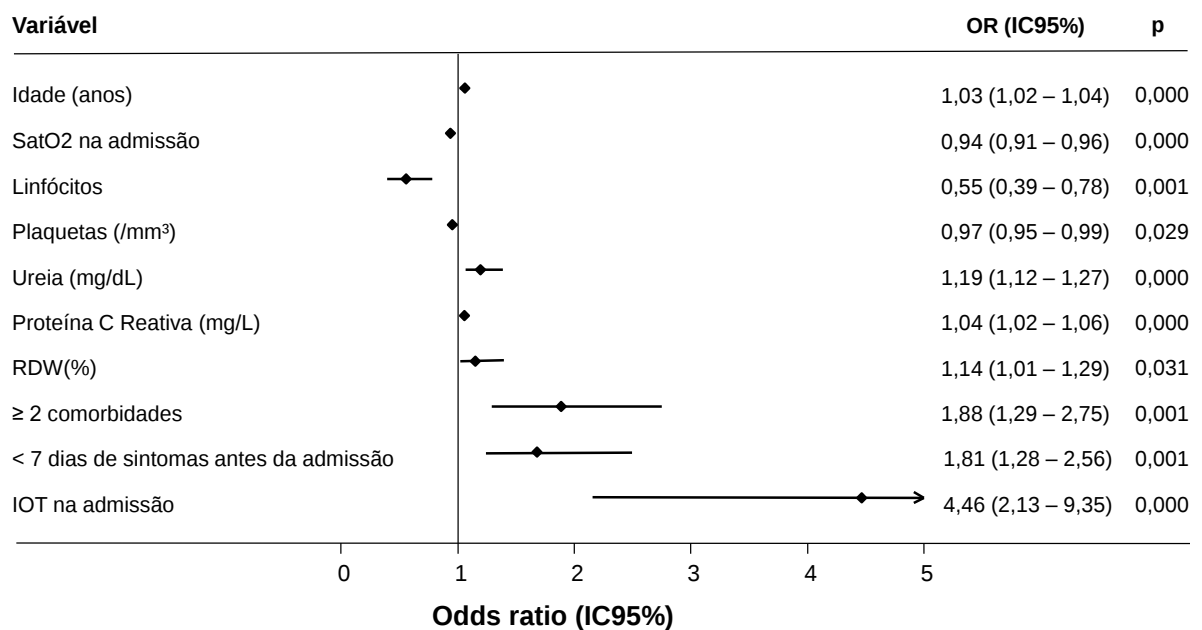
Variável	Classif	Total	Alta n (%)	Óbito n (%)	p	OR (IC95%)
Idade (anos)	< 65	907	806 (88,9%)	101 (11,1%)		
	≥ 65	549	361 (65,8%)	188 (34,2%)	<0,001	4,14 (3,15 - 5,43)
Sexo	Feminino	566	463 (81,8%)	103 (18,2%)		
	Masculino	890	704 (79,1%)	186 (20,9%)	0,208	1,19 (0,91 - 1,55)
IMC (kg/m ²)	< 30	716	558 (77,9%)	158 (22,1%)		
	≥ 30	481	401 (83,4%)	80 (16,6%)	0,021	0,70 (0,52 - 0,95)
Diabetes Mellitus (DM)	Sim	353	255 (72,2%)	98 (27,8%)	<0,001	1,84 (1,39 - 2,44)
Uso de estatina	Sim	383	276	107	<0,001	1,90 (1,44 -

			(72,1%)	(27,9%)		2,50)
Síndrome coronariana crônica	Sim	99	57 (57,6%)	42 (42,4%)	<0,001	3,32 (2,18 - 5,07)
Doença cardio-metabólica *	Sim	841	614 (73%)	227 (27%)	<0,001	3,30 (2,43 - 4,47)
Número de comorbidades	0 ou 1	750	669 (89,2%)	81 (10,8%)		
	2 ou mais	706	498 (70,5%)	208 (29,5%)	<0,001	3,45 (2,60 - 4,57)
Número de comorbidades	0 a 3	1243	1051 (84,6%)	192 (15,4%)		
	4 ou mais	213	116 (54,5%)	97 (45,5%)	<0,001	4,58 (3,36 - 6,24)
Dias de sintomas antes da admissão	<7	481	351(73,0%)	130 (27,0%)		
	≥ 7	969	814 (84,0%)	155 (16,0%)	<0,001	0,51 (0,39 - 0,67)
Satur de oxigênio ar ambiente (SatO ₂)	≥ 95	537	466 (86,8%)	71 (13,2%)		
	< 95	885	676 (76,4%)	209 (23,6%)	<0,001	2,03 (1,51 - 2,72)
Intubação orotraqueal na admissão	Sim	65	25 (38,5%)	40 (61,5%)	<0,001	7,38 (4,39 - 12,4)
Internamento direto na UTI	Sim	361	215 (59,6%)	146 (40,4%)	<0,001	4,52 (3,44 - 5,95)
RDW% (ponto de corte 14)	<14	1082	912 (84,3%)	170 (15,7%)		
	≥14	359	243 (67,7%)	116 (32,3%)	<0,001	2,56 (1,94 - 3,37)

Estudou-se a performance da variável quanto a sua relação com possíveis fatores de confusão. No processo univariado, foram eleitos: Idade (anos), IMC (kg/m²), FC na admissão, SatO₂ na admissão, uso de estatina, doença cardio-metabólica (HAS, DM, insuficiência cardíaca, síndrome coronariana crônica, IAM, AVC, doença arterial periférica, dislipidemia), número de comorbidades (0 ou 1; 2 ou mais), dias de sintomas antes da admissão (<7; ≥ 7), IOT na admissão, neutrófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas, ureia,

creatinina, PCR, coeficiente de variação do volume eritrocitário (RDW%). A partir de então, foi feito um processo multivariado utilizando-se o modelo de regressão logística (stepwise backward) e teste de Wald para o desfecho óbito. Na figura 2 são apresentados os resultados do modelo final obtido.

Figura 2



Legenda:

Linfócitos (por 1000 unidades); Plaquetas (por 10.000 unidades); Ureia (por 10 unidades);

PCR (por 10 unidades)), RDW utilizado como fator binário.

Com Teste de qualidade do ajuste (teste de Hosmer-Lemeshow): p=0,385.

7. Discussão

Este estudo mostrou que o $RDW \geq 14\%$ no hemograma de pacientes admitidos com COVID-19 nos hospitais participantes foi uma variável estatisticamente significativa e independente para Óbito, IOT e UTI.

Além do que foi proposto por Taneri et al., 2020, conseguimos demonstrar que há uma variável dentro de um hemograma, além da hemoglobina, com valor clínico e de prognóstico dentro do contexto da COVID-19, o RDW. Além do fato de trazermos o seu valor em relação a independência do valor hemoglobina, relação essa que é bem elucidada pela literatura internacional com uma relação de oferta e demanda com a mielopoiese.

Assim, podemos concluir que um processo objetivo de imaturidade celular esteve presente na admissão dos pacientes COVID-19 e a presença desse fator esteve associado a desfechos mais graves na história do internamento desses pacientes. O mecanismo exato como tais células poderiam estar presentes ainda é incerto, porém, pelo que levantamos acima a conjuntura de mielopoiese de emergência e vias comuns no estímulo de citocinas inflamatórias agudas liberadas pela COVID-19 (MERAR ET AL. 2022), diferentemente do que acontece com processos crônicos com uma mielossupressão e possível interferência do metabolismo do Fe (NEMETH; GANZ, 2014).

Linssen et al. (2020) criaram um modelo utilizando-se citometria de fluxo para estimar a necessidade de evolução para UTI em pacientes com COVID-19 grave. Validaram-se de um score, no qual as linhagens com maior impacto no desfecho analisado foram justamente as células de diferentes linhagens hematológicas imaturas, evidência vai ao encontro do nosso projeto. Contudo, trazemos apenas a anisocitose como parâmetro dentre os desfechos aplicados. Uma vantagem deste estudo é que o hemograma é feito por métodos simples, com menos exigência de técnica em relação ao citrômetro com resultados de células imaturas das

linhagens mieloides e linfoides vistas, não tão profundas quanto ao citrômetro, porém com resultado eficaz.

Tal qual propõem Higgins et al. (2020) e Bergamaschi et al. (2020) nosso estudo também mostra a associação entre o RDW e desfechos desfavoráveis para o paciente. Porém, assim como Higgins et al. (2020) trouxemos um corte objetivo para o RDW, diferentemente do estudo de Bergamaschi et al. (2020), o qual utiliza-se de uma relação crescente entre o RDW e a mortalidade. Além de também conseguirmos mostrar que o RDW, em determinado valor, é uma variável independente para tais desfechos assim como traz Higgins et al. (2020) analisamos diferentes desfechos e conseguimos trazer diferentes valores. Em nosso estudo, conseguimos fornecer o ponto de corte de $RDW \geq 14\%$, enquanto Higgins et al. (2020) conseguiu evidência para o valor $RDW \geq 14,5\%$. Além disso, definimos 3 desfechos: óbito, necessidade de IOT e UTI, uma vez que durante a pandemia, nem todos os pacientes em uso de IOT chegaram a ir para UTI. Já Higgins et al. (2020) propuseram os desfechos mortalidade e choque séptico.

Nosso trabalho tem forças e limitações. Como limitações, partimos de uma análise de pacientes em um contexto hospitalar e não fizemos a análise de pacientes que procuraram o pronto atendimento dos hospitais para possível comparação entre essas populações. Além disso, contamos com um n menor em relação ao Higgins et al. (2020) e não estabelecemos associações, além dos desfechos analisados, de complicações que os pacientes tiveram ao longo do internamento que poderiam explicar tais desfechos. Como forças, este é um estudo multicêntrico com análise dados que englobam os momentos mais críticos da pandemia no Brasil (WHO, 2023). Também corrobora para a força deste trabalho é o fato de utilizarmos os desfechos IOT e UTI, uma vez que essas variáveis são distintas, mas interligadas, ou seja, nem todas as pessoas que vão para a UTI necessariamente estão sobre ventilação mecânica ou

necessitaram de um aporte maior de O₂ para a IOT. Dentro de um contexto de uma doença na qual a o comprometimento da via aérea, o dado da IOT separado da UTI é necessário e importante.

A COVID-19 trouxe a oportunidade para a ciência analisar sistematicamente uma doença de cunho inflamatório (WIERSINGA et al., 2020) de uma maneira aguda. Por mais que por ora não conseguimos estender esta análise para outros processos infecciosos agudos em decorrência de escassos entre RDW e doenças infecciosas agudas, podemos corroborar para a ideia de novas alternativas de se pensar em novos estudos e novas alternativas para o tratamento de doenças virais emergentes como como Dengue, Zika e Chikungunya e novos potenciais vírus SARS.

De posse de tais informações, podemos inferir que os indivíduos que chegaram a ter um processo inflamatório intenso e agudo o suficiente para ter um $RDW \geq 14\%$ foi fator de risco para desfechos analisados acima. Este trabalho abre as portas para buscar entender mais os processos inflamatórios agudos e como uma possível identificação desse processo em âmbito hospitalar poderia direcionar os esforços das equipes assistentes no manejo desses pacientes.

Um outro questionamento que pode ser levantado por nossos dados é a comparação do que aconteceu no sistema hematológico processo agudo da COVID-19 e o que é visto na literatura com a capacidade mielossupressora de condições crônicas. Tais informações podem nos fazer refletir que as manifestações que os processos inflamatórios distintos em relação ao tempo expressam no sistema hematológica de maneiras distintas. Esse conceito, mesmo em outras doenças além da COVID-19, pode abrir as portas para possíveis novas pesquisas.

8. Conclusão

Neste estudo, obteve-se que RDW% teve uma associação significativa com os desfechos de IOT, UTI e óbito e uma associação significativa com independente para óbito. O RDW se demonstrou independentemente das variáveis idade, saturação na admissão, linfócitos, plaquetas, ureia, PCR, número de comorbidades e dias de sintomas antes da admissão com OR 1,14 (1,01 – 1,29), com $p=0,032$, menor do que $p<0,05$.

Por mais que seja um processo complexo de explicar é evidente que o $RDW \geq 14\%$ no hemograma de admissão de pacientes com COVID-19 é uma variável envolvida em desfechos mais trágicos da doença dentro da nossa análise. Uma variável muitas vezes negligenciada no hemograma na prática clínica, uma vez que é usualmente usada para diferenciar os tipos de anemia, pode representar um processo fisiopatológico rico e fundamental para desfecho do paciente.

Com isso, tem-se uma ferramenta barata e rápida, aquém de outros exames laboratoriais que poderiam predizer o desfecho desse paciente dentro do ambiente hospitalar. Munida de tais informações a equipe assistencial pode ter uma atenção e/ou manejo diferente para o paciente com essa alteração já na admissão do serviço.

9. Considerações finais, perspectivas e contribuição original para a ciência

A ciência descreveu cascatas de inflamações e tantas outras condições clínicas causada pela doença do vírus SARS-CoV-2. Deixamos o legado de uma observação de uma doença viral aguda. Uma possibilidade ao analisar os dados trazidos no trabalho é expandir o raciocínio para outras condições virais citadas acima.

Fica o questionamento que se o hemograma, quando realizado na admissão do paciente em outros tipos de enfermidade, poderia propiciar uma melhor assistência a esse paciente e a diminuição de custos de exames que poderiam ser evitados. Além disso, com tais dados temos indícios que um processo agudo inflamatório expressa características diferentes daqueles encontrados em condições crônicas no sistema hematológico. Assim, podemos corroborar com a ciência ao ponto de entender a doença da COVID-19 e possivelmente para outras doenças agudas de cunho inflamatórias tanto no micro: com mais uma descrição fisiopatológica e de maneira macro: com um preditor para desfeitos clínicos.

10. Referências

ABANI, O.; ABBAS, A.; ABBAS, F.; et al. **Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial** RECOVERY Collaborative Group*. 2021.

ABBAS, AK; LICHTMAN, AH; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**.8. Ed. São Paulo, Elsevier; 2015.

ABANI, O. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10285, p. 1637–1645, 2021.

ANDREWS, N. et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 4, p. 340–350, 27 jan. 2022.

BERGAMASCHI, G. et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 21, n. 2, p. 239–246, 1 maio 2021.

BURKI, T. The origin of SARS-CoV-2. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 20, n. 9, p. 1018–1019, 2020.

BORGES, N. H. et al. Tromboembolismo Pulmonar em um Paciente Jovem com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 6, p. 1205–1207, 14 dez. 2020.

CAVALCANTI, A. B.; ZAMPIERI, F. G.; ROSA, R. G.; et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041–2052, 2020. Massachusetts Medical Society.

CHEN, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 2020.

COVID-19 Treatment Guidelines 2. . [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>.

DANESE, E.; LIPPI, G.; MONTAGNANA, M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 10, p. E402–E411, 2015.

DZIERZAK, E.; PHILIPSEN, S. Erythropoiesis: Development and differentiation. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 4, p. 1–16, 2013.

GANZ, T. Anemia of Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 12, p. 1148–1157, 2019.

FAN, B. E. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 6, p. E131–E134, 2020.

GE, H. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 1011–1019, 2020.

GROTTO, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, 2008.

GUPTA, A. et al. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine** Nature Research, , 1 jul. 2020.

GUSEV, E.; SARAPULTSEV, A.; SOLOMATINA, L.; CHERESHNEV, V. Sars-Cov-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, 1. fev. 2022. MDPI.

HARTMANN, C. et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: an Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. p. 1–10, [s.d.].

HIGGINS, J. M.; FOY, B. H.; CARLSON, J. C. T.; et al. Association of Red Blood Cell Distribution Width with Mortality Risk in Hospitalized Adults with SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 9, 2020. American Medical Association.

HODGSON, S. H. et al. **What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. The Lancet Infectious Diseases** Lancet Publishing Group, , 1 fev. 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. 2020.

HU, B.; GUO, H.; ZHOU, P.; SHI, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, 1. mar. 2021. Nature Research.

LINSSEN, J. et al. A novel haemocytometric covid-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre european hospital-based study. **eLife**, v. 9, p. 1–37, 2020.

LYON, A. W. et al. Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. **Computers in Biology and Medicine**, v. 43, n. 2, p. 84–90, 1 fev. 2013.

MARCO CASCELLA, A. et al. **Italy Uniformed Services Un of the Health Sc Istituto Nazionale Tumori-IRCCS-Fondazione Pascale.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?report=printable>>.

MAHASE, E. Covid-19: What do we know about XBB.1.5 and should we be worried? **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 380, p. p153, 2023. NLM (Medline).

MITROULIS, I.; KALAFATI, L.; HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T. Myelopoiesis in the Context of Innate Immunity. **Journal of Innate Immunity**, v. 10, n. 5–6, p. 365–372, 2018. S. Karger AG. Acesso em: 24/9/2022.

NAH, E. H.; KIM, S.; CHO, S.; CHO, H. I. Complete blood count reference intervals and patterns of changes across pediatric, adult, and geriatric ages in Korea. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 38, n. 6, p. 503–511, 2018. Seoul National University, Institute for Cognitive Science.

NEMETH, E.; GANZ, T. Anemia of inflammation. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 671–681, 2014.

RAMACHANDRAN, P.; GAJENDRAN, M.; PERISETTI, A.; et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 2022. Frontiers Media S.A

RANZANI, O. T.; BASTOS, L. S. L.; GELLI, J. G. M.; et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 4, p. 407–418, 2021. Lancet Publishing Group.

SABINO, E. C. et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. **The Lancet**, v. 397, n. 10273, p. 452–455, 2021.

SILVA, P.H. et al. **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos**. 1 ed. Porto Alegre, Artmed; 2016.

SINGH, R. et al. **COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development**. **FASEB Journal** John Wiley and Sons Inc, , 1 mar. 2021.

SPYROPOULOS, A. C.; GOLDIN, M.; GIANNIS, D.; et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, v. 181, n. 12, p. 1612–1620, 2021. American Medical Association.

TANERI, P. E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 763–773, 2020.

THANH LE, T. et al. The COVID-19 vaccine development landscape. [s.d.].
TONELLI, M. et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. **Circulation**, v. 117, n. 2, p. 163–168, 2008.

WHO. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update**. [s.l.; s.n.]. Disponível em:<<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---16-march-2023>>.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 2019, 2020.

YAN, H. et al. Developmental differences between neonatal and adult human erythropoiesis. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 4, p. 494–503, 2018.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 28 mar. 2020.