

Identificou-se que os valores médios de leucócitos (SMD=0,47; 95% IC 0,24–0,70; $I^2=86,2\%$), neutrófilos (SMD=1,44; 95% IC 0,92–1,96; $I^2=0,0\%$), PCR (SMD=3,98; 95% IC 2,6–5,80; $I^2=98,2\%$), ferritina (SMD=1,13; 95% IC 0,57–1,69; $I^2=72,6\%$), fibrinogênio (SMD=0,55; 95% IC 0,16–0,93; $I^2=40,5\%$) e TP (SMD=0,53; 95% IC 0,24–0,82; $I^2=55,0\%$) foram significativamente mais elevados e a contagem de linfócitos (SMD = -1,25; 95% IC -1,67 – -0,83; $I^2=95,7\%$) foi significativamente reduzida no grupo de doença grave. **Discussão:** A infecção por SARS-CoV-2 induz uma série de mudanças nos exames laboratoriais e algumas delas podem ser usadas para monitorar a gravidade e prever o prognóstico. Diversos trabalhos demonstraram que casos graves são mais propensos a níveis elevados de leucócitos, neutrófilos, aumento da ferritina e alargamento do TP. Apesar de o presente trabalho não demonstrar associação entre níveis de plaquetas e gravidade da doença, vários estudos sugerem que a trombocitopenia também está significativamente associada à doença grave. Neste estudo também não foram observadas diferenças significativas entre os níveis de D-dímero dos grupos avaliados, mas outros trabalhos apontam que a elevação do D-dímero é um fator de risco independente para morte. **Conclusão:** Os indivíduos com COVID-19 grave apresentaram redução da contagem de linfócitos e elevação de leucócitos, neutrófilos, PCR, ferritina, fibrinogênio e TP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1126>

PERFIL HEMATOLÓGICO EM UM GRUPO DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS: UM ESTUDO DESCRITIVO

AR Rinaldi, LJB Gonçalves, PAF Oliveira, NM Junior, AC Carvalho, MBD Santos, CP Gouveia

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Em 2020, presenciamos o surto mundial da COVID-19, doença infecciosa provocada pelo coronavírus (SARS-Cov-2). As apresentações hematológicas e bioquímicas são importantes para a abordagem clínica e tem impacto sobre o esquema terapêutico. Os achados disponíveis na literatura estabelecem claramente a participação do laboratório de hematologia como importante parceiro na triagem e manejo dos pacientes afetados. Neste contexto, este estudo teve como objetivo descrever os perfis hematológico e bioquímico dos pacientes portadores das formas moderadas e graves da infecção, admitidos em um hospital de referência. Avaliamos dados de exames de 235 pacientes, do momento da admissão no complexo hospitalar terciário (aprovação CEP-CAEE sob nº 36812820.3.0000.0068) de março a junho/2020. O diagnóstico do vírus SARS-Cov-2 foi feito através do exame RT-PCR, de acordo com os critérios da OMS. Parâmetros hematológicos foram obtidos através dos hemogramas realizados na rotina laboratorial, por analisadores automatizados, microscopia automatizada e convencional, quando necessárias. Foram avaliados os Dímero-D, TP, TTPA, igualmente obtidos da

rotina laboratorial automatizada. A dosagem de Proteína C reativa foi realizada utilizando o método automatizado Imunoturbidimétrico. As informações foram obtidas pelo Sistema de Gestão e Informação Hospitalar. A interpretação dos resultados foi baseada nos intervalos de referência utilizados pelo laboratório. Foi utilizada estatística descritiva para calcular frequência e porcentagem e os dados apresentados em tabelas e gráficos. Técnicas estatísticas utilizadas: Análise Descritiva Unidimensional; Análise Descritiva Multidimensional; Testes de Hipóteses Paramétricas; Associação e Dependência de Dados Qualitativos; Análise de Dados Categorizados. Encontramos a distribuição por sexo: 138 homens (58,72%) e 97 mulheres (41,28%). A faixa etária teve variação de 6 meses a 93 anos com média de 55,8 anos. Os principais achados foram concordantes com a literatura: linfocitopenia em 198 (84,2%), seguido por neutrofilia em 141 (60%), plaquetopenia em 60 (25,5%) e leucocitose em 58 (24,6%). O Dímero-D mostrou-se elevado em 208 pacientes (88,5%). O número absoluto de neutrófilos e de linfócitos, além de valores para Dímero-D mostraram maior relação com a idade do paciente no momento da admissão e o desfecho do caso. Em relação ao PCR, encontramos apenas 6 pacientes dentro da faixa normal (<5 mg/L). Analisando os valores aumentados, verificamos que pacientes com valores até 50 mg/L apresentaram taxa de alta de 76%, enquanto pacientes que apresentaram taxas acima de 50 mg/L, mostraram que a taxa de altas diminuiu para 61%. Considerando a variável Dímero-D, estima-se que a chance de óbito quando este é maior que 2 × vezes o normal, é 3,1 vezes a chance de óbito quando Dímero-D é até 2 × vezes o normal; interpretação semelhante pode ser feita para as variáveis idade, leucócitos totais, linfócitos, PCR e segmentados. Os valores-p dos testes qui-quadrado de Pearson confirmam evidência de associação entre o desfecho (óbito ou alta) com as variáveis idade, Dímero-D e de neutrófilos. Na faixa de idade superior a 59 anos, Dímero-D acima de 2 vezes o normal e baixo percentual de linfócitos aumentam consideravelmente a chance de óbito. Embora os dados descritos devam ser validados com estudos adicionais, foram evidenciadas características do perfil hematológico de pacientes com COVID-19, úteis à prática laboratorial e à abordagem clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.1127>

A TEMPESTADE DE CITOCINAS E O DESBALANÇO IMUNE NO COVID-19 GRAVE

MO Marques^{a,b}, A Abdo^b, PB Silva^a, AS Junior^b, LBO Alves^b, GN Arruda^b, LMCR Brasil^b, P Bachour^b, OC Baiocchi^{a,b}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A infecção pelo SARS-COV-2, responsável pela COVID-19, se disseminou rapidamente. No final de 2019 a epidemia na China e, em março de 2020, a pandemia mundial. Apresenta espectro clínico variável, e em especial acomete o trato respiratório. Os infectados podem ser assintomáticos ou

até evoluir com insuficiência respiratória aguda, disfunção de múltiplos órgãos e óbito. Há necessidade de internação em 3%–20% e, destes, 10%–30% cuidados intensivos. Desta forma, há uma preocupação com a saturação dos serviços de saúde. A infecção grave parece estar associada a um desequilíbrio imune, desta forma, a melhor identificação do perfil imune é fundamental para definição prognóstica e terapêutica. **Materiais e Métodos:** Avaliação de adultos em UTI com COVID-19 grave, realizada de maio de 2020 a maio de 2021. Foram coletadas amostras de sangue total nas primeiras 24 horas de admissão (D0) na UTI e após, a cada 4 dias por no máximo 20 dias. O grupo controle incluiu doadores de sangue voluntários. Avaliamos 17 citocinas, dados clínicos e laboratoriais. O desfecho primário foi sobrevida livre de Ventilação Mecânica (VM). Este projeto foi aprovado no Comitê de ética em pesquisa. **Resultados:** Foram incluídos 62 pacientes com idade mediana de 58,7 anos e alta prevalência de comorbidades. Observamos linfopenia associada a aumento na relação neutrófilo-linfócito (NLR=9.8), níveis elevados de D-Dímero, DHL e PCR. A mortalidade foi de 8%, sendo necessário VM com uma mediana de 4 dias após admissão UTI em 55%. A análise das citocinas no D0 em comparação com o grupo controle evidenciou aumento nos níveis de sCD137, IL-10, Granzima-B, sFAS, IL-6, CCL-4, TNF α e perforina. Através da curva ROC foi possível avaliar o papel preditivo para VM nos níveis de IL-6, TNF α , sCD137, sFAS, Perforina e Granzima-B. **Discussão:** O desequilíbrio imune e o papel das citocinas vem sendo avaliado como fator causal da forma grave do COVID-19. A tempestade de citocinas é potencialmente fatal, uma doença imune em que há liberação descontrolada destas células ativadas que desencadeia infiltrados celulares e liberação de mediadores químicos. É responsável pela febre, fadiga e contribui também com extravasamento vascular, CIVD, disfunção de múltiplos órgãos, choque e óbito. Em nosso estudo houve o aumento das citocinas IL-6, CCL4, TNF α , Granzima-B e perforina que são marcadores pró inflamatórios, a IL-10 anti-inflamatória e ainda, o sFAS e sCD137 responsáveis pela redução da resposta celular T, por conseguinte, anti inflamatórios. Desta forma, representando a hiperativação desequilibrada do sistema imune associada ao aumento de marcadores inflamatórios como D-Dímero e PCR. O aumento da NRL representa a gravidade da população, já que estudos prévios demonstraram como corte, acima de 3,63. O mecanismo de bloqueio imune através da ativação de anti inflamatórios e apoptose de células auto reativas pode contribuir com o aumento de infecções secundárias tardias. O aumento das citocinas foi relacionado ao desfecho desfavorável em diversos estudos, especialmente na manifestação grave, sendo potenciais marcadores prognósticos. **Conclusão:** Nosso estudo ratifica a importância das citocinas e o desequilíbrio imune na forma grave do COVID-19. Além disso, evidenciamos alguns potenciais marcadores preditivos de desfecho desfavorável como TNF α , Perforina, Granzima-B, IL-6, sCD137 e sFAS. E ainda, estes podem ser estudados como potenciais alvos terapêuticos.

APOPTOSE NO COVID-19 GRAVE E POTENCIAIS BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS

MO Marques^{a,b}, A Abdo^b, PB Silva^a, AS Junior^b, LBO Alves^b, P Bachour^b, OCG Baiocchi^{a,b}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A COVID-19 apresenta alta taxa de infectividade e um amplo espectro clínico no qual, aproximadamente 3%–20% dos infectados necessitam de internação hospitalar sendo destes, 10%–30% cuidados intensivos. A forma grave parece estar associada a um descontrole da resposta imune do hospedeiro, desta forma, a caracterização do perfil imune é fundamental para a definição prognóstica e terapêutica. **Materiais e Métodos:** Estudo prospectivo realizado de maio de 2020 a maio de 2021, recrutou adultos com COVID-19 grave internados em UTI, para a avaliação de 17 citocinas. Foram realizadas coletas laboratoriais na admissão na UTI (D0) e após, a cada 4 dias por no máximo, 20 dias. O grupo controle incluiu doadores de sangue voluntários. O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de Ventilação Mecânica (VM). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de ética. **Resultados:** Nos 62 pacientes avaliados a idade mediana foi de 58,7 anos, houve uma predominância no sexo masculino (74.2%), e alta prevalência de comorbidades. A taxa de mortalidade foi de 8%, sendo 55% a necessidade de suporte ventilatório invasivo. Dentre as citocinas avaliadas, se destacaram os níveis séricos elevados de Granzima B, Perforina e sFAS (FAS solúvel) nos doentes em relação aos controles. Os valores medianos de Granzima B no D0 foram maiores quanto menor o tempo de sintomas. A avaliação no D0 através da curva ROC, demonstrou um papel preditivo nos níveis de Perforina, Granzima B e sFAS para a evolução para VM. Não obstante, os níveis de sFAS no decorrer da internação apresentaram correlação direta com pior desfecho sendo um potencial marcador prognóstico. **Discussão:** A apoptose ocorre através de 3 mecanismos: mediada por grânulos (granzimas e perforinas); citotoxicidade através de Fas-FasL; e citotoxicidade através do ligante TRAIL. Maucourant et al. documentaram no diagnóstico de COVID-19 grave, o aumento nos níveis de Perforina, representando a resposta celular NK. Além disso, foi descrito que no decorrer da infecção há uma redução da citotoxicidade NK, decorrente da exaustão imune. Em nossa amostra, os níveis no D0 destas 2 moléculas se relacionaram a gravidade, além disso, foi possível observar o aumento de Granzima B relacionado a precocidade dos sintomas, desta forma, indicando uma redução evolutiva. O receptor Fas e seu Ligante (FasL), integrantes da família TNF, são responsáveis pela apoptose das células infectadas no início da infecção e, mais tardio, dos linfócitos maduros auto-reativos. As formas solúveis dos receptores regulam de forma competitiva as suas partículas de membrana (inibição). No entanto, sFAS e sFasL parecem ter papéis diferentes conforme a patologia e o momento da infecção, podendo inibir seus receptores transmembrana ou desenvolver funções análogas. André et al. encontraram uma relação direta dos níveis de sFasL no COVID-19 grave com