

Fração Plaquetária Imatura (FPI) como prognóstico de gravidade em pacientes com COVID-19: revisão integrativa

Immature Platelet Fraction (IPF) as a predictor of severity in patients with COVID-19: an integrative review

Fracción Plaquetaria Inmadura (FPI) como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19: una revisión integradora

Recebido: 20/12/2021 | Revisado: 29/12/2021 | Aceito: 06/01/2022 | Publicado: 09/01/2022

Letícia Alves da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3183-0205>
Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: alves1104@hotmail.com

Eliane Borges de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-5406>
Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: elianeba.ms@gmail.com

Resumo

Objetivo: analisar as evidências científicas a respeito da utilização da Fração Plaquetária Imatura (FPI) como prognóstico de gravidade da COVID-19. **Métodos:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A pergunta norteadora utilizada foi “A FPI pode ser um parâmetro utilizado como prognóstico de gravidade em pacientes com COVID-19?”. Para responder esse questionamento, foram selecionados estudos no Pubmed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos de busca utilizados foram plaquetas imaturas, plaquetas reticuladas, fração plaquetária imatura, COVID-19 e SARS-CoV-2. Os termos foram pesquisados em português e inglês, utilizando o operador booleano “and”. **Resultados:** após aplicação dos critérios de seleção, foram utilizados cinco artigos. Os estudos revisados observaram aumento significativo das plaquetas imaturas em pacientes com COVID-19 grave em comparação com a forma leve e moderada da doença. Além disso, a FPI mostrou-se um biomarcador diferencial entre pacientes com COVID-19 e pacientes com riscos cardiovasculares. **Conclusão:** evidenciou-se a necessidade de mais pesquisas a fim de determinar com precisão os valores de corte da FPI que podem ser utilizados no manejo clínico de pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: Biomarcador; SARS-CoV-2; Coagulopatia.

Abstract

Objective: analyze the scientific evidence regarding the use of Immature Platelet Fraction (IPF) as a predictor of severity of COVID-19. **Methods:** This is an integrative literature review. The guiding question used was “IPF can be a parameter used as a prognosis of severity in patients with COVID-19?”. To answer this question, were selected studies Pubmed and in the Virtual Health Library (VHL). The search terms used were immature platelets, reticulated platelets, immature platelet fraction, COVID-19 and SARS-CoV-2. The terms were searched in portuguese and english, using the boolean operator “and”. **Results:** after applying the selection criteria, five articles were used. The studies reviewed found a significant increase in immature platelets in patients with severe COVID-19 compared to mild and moderate form of the disease. In addition, IPF proved to be differential biomarker between patients with COVID-19 and patients with cardiovascular risks. **Conclusion:** the need for further research was evidenced in order to accurately determine the IPF cohort values that can be used in the clinical management of patients with COVID-19.

Keywords: Biomarker; SARS-CoV-2; Coagulopathy.

Resumen

Objetivo: analizar la evidencia científica sobre el uso de la Fracción Plaquetaria Inmadura (FPI) como predictor de severidad de COVID-19. **Métodos:** se trata de una revisión integradora de la literatura. La pregunta de orientación utilizada fue “¿Puede la FPI ser un parámetro utilizado como pronóstico de gravedad en pacientes con COVID-19?”. Para responder a esta pregunta, se seleccionaron estudios en Pubmed y en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Los términos de búsqueda utilizados fueron plaquetas inmaduras, plaquetas reticuladas, fracción de plaquetas inmaduras, COVID-19 y SARS-CoV-2. Los términos se buscaron en portugués e inglés, utilizando el operador booleano “and”. **Resultados:** luego de aplicar los criterios de selección, se utilizaron cinco artículos. Los estudios revisados encontraron un aumento significativo de plaquetas inmaduras en pacientes con COVID-19 grave en comparación con la forma leve y moderada de la enfermedad. Además, se demostró que la FPI es un biomarcador diferencial entre

pacientes con COVID-19 y pacientes con riesgo cardiovascular. Conclusión: se evidenció la necesidad de realizar más investigaciones para determinar con precisión los valores de corte de la FPI que se pueden utilizar en el manejo clínico de los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: Biomarcador; SARS-CoV-2; Coagulopatía.

1. Introdução

O vírus SARS-CoV-2 é o agente etiológico da COVID-19, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019. A doença evoluiu de um surto na cidade de Wuhan, localizada na China, para uma pandemia com mais de duzentos milhões de casos distribuídos no mundo (Jin, *et al.*, 2020).

A transmissão do coronavírus ocorre por meio de gotículas salivares e contato com secreções contaminadas como espirro e tosse. O período de incubação varia de 1 a 14 dias, com os primeiros sintomas marcados por febre, tosse, dor de garganta, ageusia e anosmia (Lima, 2020).

A COVID-19 apresenta um quadro clínico semelhante a gripe, porém, alguns casos, principalmente em obesos, hipertensos, diabéticos e idosos, a doença pode progredir com complicações clínicas graves e desfechos desfavoráveis. As principais complicações relatadas incluem a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), arritmia, choque séptico, lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda, disfunção hepática e infecção secundária (Guo, *et al.*, 2020).

Apesar da infecção por SARS-CoV-2 se manifestar com mais frequência no sistema respiratório, sabe-se que outros sistemas também têm sido acometidos significativamente, indicando que a COVID-19 deve ser considerada uma doença sistêmica (Fleury, 2020). Evidências atuais sugerem que as plaquetas e componentes da hemostasia possuem um papel importante na patogênese da COVID-19. A gravidade da doença tem sido associada a trombocitopenia, D-dímero elevado, Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA) e Tempo de Protrombina (TAP) prolongados (Tang, *et al.*, 2020; Fleury, 2020; Wu, *et al.*, 2020)

Atualmente, sabe-se que as plaquetas exercem funções importantes na resposta imunológica, inclusive em infecções virais. O desenvolvimento das Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos (NETs) e subsequente formação dos imunotrombos pelas plaquetas, contribuem na neutralização das partículas virais para que não consigam chegar ou se ligar a célula-alvo (Da-Silva & Finotti, 2019). No entanto, essa resposta exagerada, promovida por uma “tempestade” de citocinas, pode ocasionar a obstrução dos vasos sanguíneos e conseqüentemente, a falência múltipla de órgãos (Han, *et al.*, 2020).

Devido a maior capacidade pró-trombótica das plaquetas imaturas, a elevação dos seus níveis na corrente sanguínea, sugere um estado de coagulopatía e aumento no risco das complicações trombóticas (Lador, *et al.*, 2017; Handtke, *et al.*, 2019; Handtke & Thiele, 2020; Hille, *et al.*, 2020).

Estudos sugerem que a porcentagem de plaquetas imaturas pode ser um parâmetro para complementar o diagnóstico de sepse e bacteremia (Di-mario, *et al.*, 2009; Wu, *et al.*, 2015). Na comparação com a proteína C reativa (PCR), a Fração Plaquetária Imatura (FPI) mostrou-se como melhor parâmetro na distinção entre infecções graves e não graves, além de ser um importante preditor de mortalidade na sepse, em comparação a procalcitonina e lactato (Wu, *et al.*, 2015).

As plaquetas imaturas são quantificadas em amostras de sangue periférico por meio de analisadores hematológicos automatizados ou por citometria de fluxo. A oxazina é o principal marcador fluorescente utilizado e atua por meio da ligação com organelas ricas em ácidos nucleicos (Meintker & Krause, 2020). Essa característica permite distinguir as plaquetas, uma vez que as imaturas são maiores e têm mais RNA em relação as plaquetas maduras.

Considerando os relatos da FPI como importante parâmetro em infecções e o papel das plaquetas na patogênese dessas condições, pretende-se com esta revisão responder à questão: “A FPI pode ser um parâmetro utilizado como prognóstico de gravidade em pacientes com COVID-19?”. Para isso, analisou-se as evidências científicas a respeito da FPI em pacientes com COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método de pesquisa que permite a síntese e avaliação dos estudos publicados com o objetivo de auxiliar na tomada de decisões dos profissionais e incorporação na prática clínica (Mendes, Silveira & Galvão, 2008; Ercole, Melo & Alcoforado, 2014).

A revisão integrativa possui seis etapas a serem realizadas: 1) identificação do tema ou formulação da questão de pesquisa; 2) elaboração dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; 3) categorização das informações extraídas; 4) avaliação dos estudos incluídos na revisão; 5) interpretação dos resultados e 6) síntese do conhecimento (Souza, *et al.*, 2017).

As bases de dados utilizadas para busca foram o Pubmed e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que inclui estudos disponíveis no LILACS, MEDLINE, MedRxiv e Scielo. Foram selecionados estudos publicados no período de janeiro de 2020 a outubro de 2021.

Os termos de busca selecionados foram plaquetas imaturas, plaquetas reticuladas, fração plaquetária imatura, COVID-19 e SARS-CoV-2. Os termos de busca foram pesquisados em português e inglês, utilizando o operador booleano “AND”.

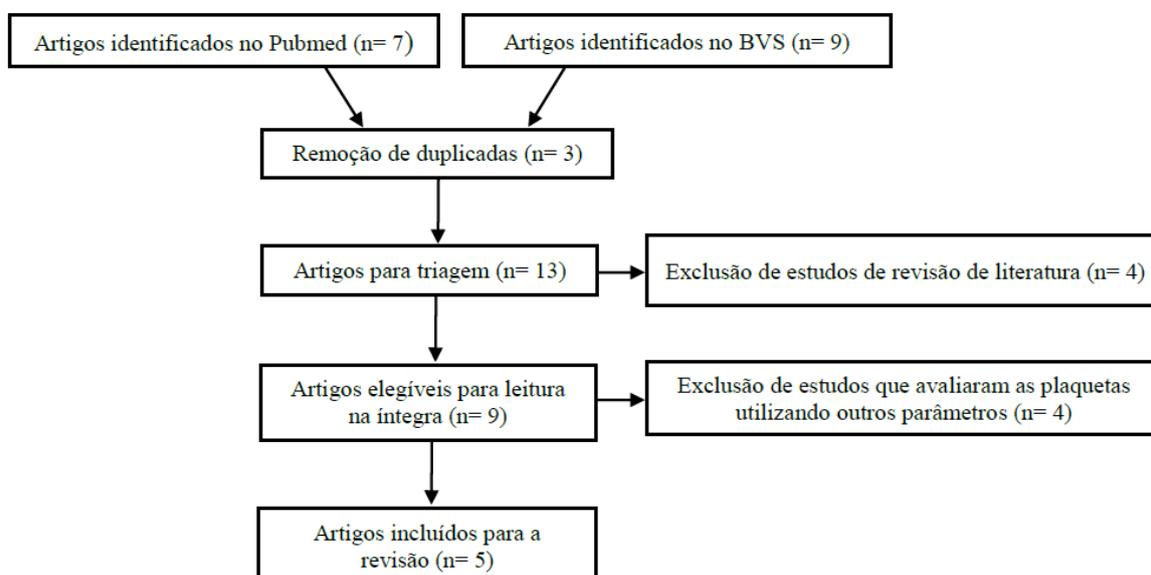
Foram incluídos estudos originais desenvolvidos com pacientes maiores de 18 anos e com testes laboratoriais positivo para COVID-19; estudos que analisem a FPI como metodologia de análise das plaquetas imaturas; que apresentem uma investigação da associação da FPI com o diagnóstico, gravidade e/ou desfecho da COVID-19; e disponíveis para leitura na íntegra em português ou inglês.

Foram excluídos estudos com menores de 18 anos de idade; submetidos a outras metodologias de análise, que não seja a IPF; estudos de revisão, meta-análise, comentários, protocolos, monografias, tese, dissertações e/ou experimentos baseados em animais; e indisponíveis para leitura na íntegra.

3. Resultados

Foram identificados sete estudos na busca pelo Pubmed e nove estudos pela Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). Destes, três foram duplicados e treze estudos foram selecionados para triagem de título e resumo. Após leitura, quatro artigos foram excluídos e nove foram submetidos para leitura na íntegra. Posteriormente, quatro estudos foram excluídos por avaliarem outros parâmetros plaquetários e cinco foram selecionados para essa revisão integrativa (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

As características basais dos estudos estão apresentadas no Quadro 1. Cada estudo utilizou um critério específico para determinar os momentos de coleta dos dados ou das amostras sanguíneas, mas todos iniciaram as análises a partir da admissão hospitalar.

Quadro 1 – Síntese das características metodológicas dos estudos.

Estudo	Objetivo	População de estudo	Análise da FPI
Cohen, <i>et al.</i> , 2020.	Avaliar os níveis de plaquetas imaturas em pacientes com COVID-19 em comparação com pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e pacientes com fatores de risco cardiovascular.	O grupo de estudo incluiu 47 pacientes com COVID-19 admitidos de 30 de março a 28 de abril de 2020; 100 pacientes com IAM e 64 com fatores de risco cardiovascular, ambos admitidos em janeiro de 2019 a março de 2020.	As amostras foram coletadas na admissão e após três e sete dias de hospitalização. No segundo grupo (IAM), a coleta foi realizada na admissão e após o primeiro, terceiro e um mês da angioplastia coronária. No terceiro grupo, as coletas foram realizadas na admissão e após um mês. A FPI foi analisada no Sysmex XN-3000.
Introcaso, <i>et al.</i> , 2021.	Investigar os parâmetros plaquetários como potenciais biomarcadores adicionais no diagnóstico da COVID-19.	O grupo de estudo incluiu 50 pacientes com COVID-19; 490 pacientes com fatores de risco cardiovascular e 21 negativos para COVID-19. Todos os pacientes foram admitidos entre fevereiro a de abril de 2020.	Como investigação retrospectiva, os dados laboratoriais foram coletados do banco de dados do laboratório apenas na admissão dos pacientes. As análises foram realizadas no Sysmex XN.
Welder, <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar a relação dos resultados clínicos e plaquetas imaturas em pacientes com COVID-19.	O grupo de estudo incluiu 678 pacientes com COVID-19 admitidos entre maio de 2020 a janeiro de 2021.	Como investigação retrospectiva, os valores da FPI admissional e os valores de pico (valor mais alto da FPI) foram coletados do banco de dados do laboratório. As análises foram realizadas no Sysmex XN-9100.
Cohen, <i>et al.</i> , 2021.	Avaliar a associação das plaquetas imaturas com a gravidade da COVID-19.	O grupo de estudo incluiu 136 pacientes infectados, admitidos entre março de 2020 a outubro de 2020.	As amostras foram coletadas na admissão hospitalar, três dias e uma semana após a hospitalização. A FPI foi analisada no Sysmex XN-3000.
Barrett, <i>et al.</i> , 2021.	Compreender o fenótipo plaquetário de pacientes com COVID-19.	O grupo de estudo incluiu 3.915 pacientes infectados, admitidos entre março de 2020 a junho de 2020.	Como investigação retrospectiva, os dados da FPI foram coletados do prontuário eletrônico da instituição durante 28 dias de hospitalização. As análises foram realizadas no Sysmex XN.

Fonte: Autores.

Quatro artigos não apresentaram os critérios de exclusão das coortes com COVID-19. O único critério de inclusão utilizado por todos os estudos foi o diagnóstico por RT-PCR (do inglês: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*).

O gênero masculino na sexta década de vida foi a característica demográfica mais prevalente nas coortes de pacientes com COVID-19. Todos os estudos relataram a diabetes e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), como as principais comorbidades presentes nessa população.

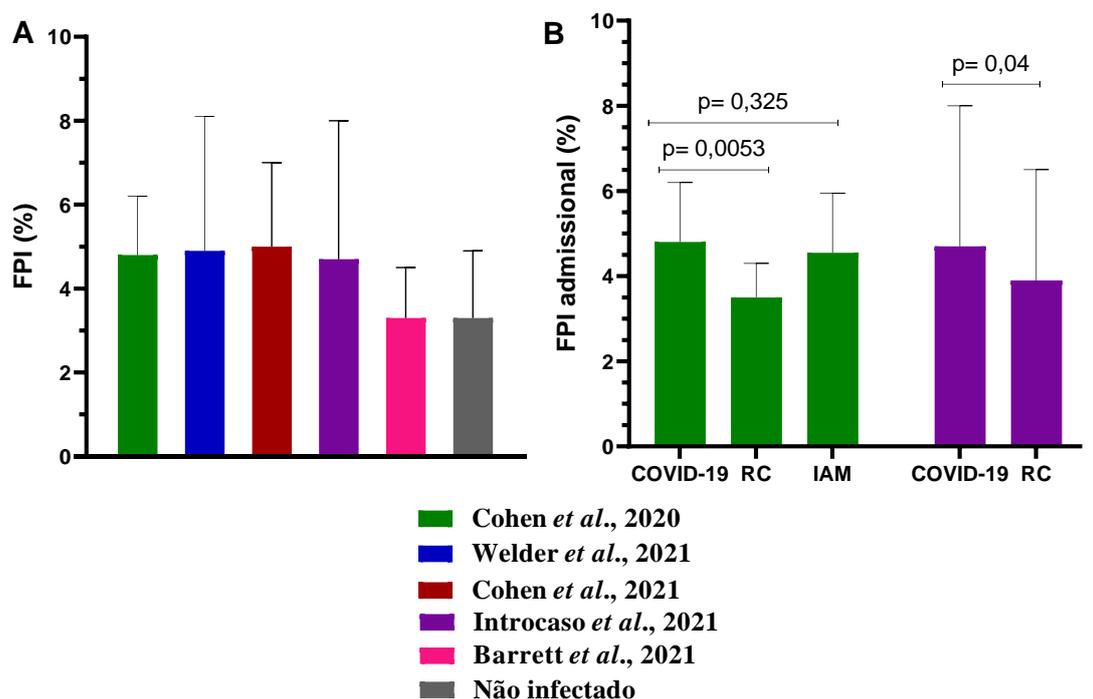
Fração Plaquetária Imatura (FPI) em pacientes com COVID-19

A figura 2A mostra os valores da FPI de cada estudo analisado. A média da FPI de pacientes com COVID-19 foi de $5,54 \pm 0,82$ ($n=1338$). Em comparação com pacientes não infectados, a FPI na COVID-19 foi mais elevada ($3,3 \pm 1,6$ vs $4,7 \pm 3,3$, respectivamente) na maioria dos estudos, sugerindo que esse parâmetro poderá auxiliar no diagnóstico da doença (Introcaso, *et al.*, 2021).

Além da diferenciação entre pacientes infectados e não infectados por SARS-CoV-2, outros estudos exploraram a utilização da FPI na triagem da emergência hospitalar. Na comparação com pacientes suspeitos de doenças cardiovasculares, as plaquetas imaturas estavam mais presentes nos pacientes com COVID-19 (Figura 2B). A média foi de $4,7 \pm 3,3$ e $3,9 \pm 2,6$ em pacientes com COVID-19 e pacientes com risco cardiovascular, respectivamente (Introcaso, *et al.*, 2021).

Corroborando com os dados, no estudo de Cohen e colaboradores (2020), os pacientes com COVID-19 também apresentaram níveis elevados da FPI (4,8% [IQR 3,4 – 6,9]) em comparação ao grupo com riscos cardiovasculares (3,5% [IQR 2,7 – 5,08]). Além disso, os pesquisadores observaram que o índice de plaquetas imaturas nos pacientes com COVID-19 foi semelhante em pacientes com IAM (4,55 [3,03 – 6,75]) (Cohen, *et al.*, 2021).

Figura 2 – Porcentagem dos níveis de plaquetas imaturas. (A) Média e desvio padrão da Fração Plaquetária Imatura (FPI) em pacientes com COVID-19. (B) Comparação dos valores da FPI na admissão hospitalar entre pacientes com COVID-19, pacientes com risco cardiovascular (RC) e pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Os dados estatísticos foram analisados pelos respectivos estudos ($p < 0,05$).



Fonte: Autores.

Fração Plaquetária Imatura (FPI) e prognóstico de gravidade

A análise da FPI como parâmetro de prognóstico de gravidade na COVID-19 foi avaliada em quatro estudos até a presente revisão. Os estudos apresentaram critérios distintos para discriminar pacientes graves e não graves com COVID-19, conforme Tabela 1.

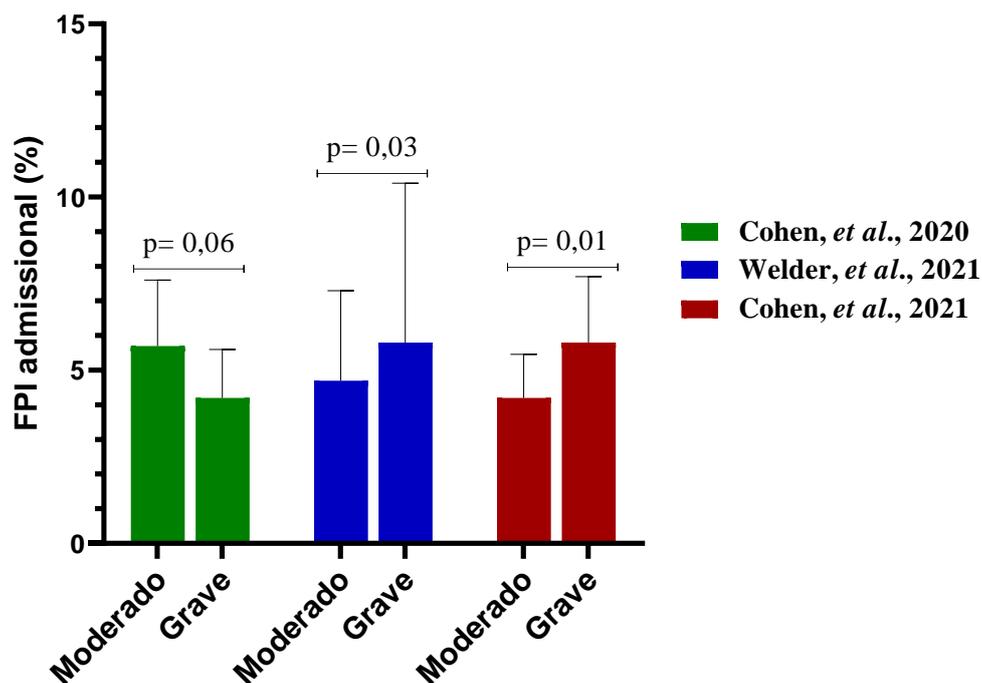
Tabela 1 – Critérios utilizados para identificação de casos graves e não graves de COVID-19.

Cohen, et al., 2020	Os casos foram definidos de acordo com a pontuação obtida no <i>Modified Early Warning Score</i> (MEWS). O MEWS é uma ferramenta utilizada para analisar a gravidade de pacientes hospitalizados por meio de cinco parâmetros: pressão arterial sistólica (mmHg), frequência respiratória (bpm), frequência cardíaca (bpm), temperatura (°C) e escala AVPU.
Cohen, et al., 2021	Os casos foram definidos de acordo com o <i>guideline</i> de tratamento do <i>National Institute of Health</i> (NIH). Casos leves: pacientes com sinais e sintomas sem alteração na respiração ou exames radiológicos. Casos moderados: pacientes sintomáticos com alterações clínicas ou radiológicas no trato respiratório inferior com SpO ₂ ≥94% em ar ambiente. Casos graves: pacientes com SpO ₂ <94% em ar ambiente, relação PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg, frequência respiratória >30 bpm ou infiltração pulmonar >50%. Casos críticos: pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória, choque séptico ou disfunção múltipla de órgãos.
Welder, et al., 2021 Barrett, et al., 2021	Casos leves ou moderados: pacientes internados nas enfermarias sem a necessidade de ventilação mecânica. Casos graves: pacientes admitidos na UTI com necessidade de ventilação mecânica.

mmHg: milímetros de mercúrio / bpm: batimentos por minuto / AVPU: escala de alerta, responsivo a voz, responsivo a dor e irresponsivo / SpO₂: saturação de oxigênio em sangue arterial / PaO₂: pressão parcial arterial de oxigênio / FiO₂: fração inspirada de oxigênio / UTI: unidade de terapia intensiva. Fonte: Autores.

A Figura 3 mostra os valores da FPI de acordo com a gravidade da COVID-19. No estudo de Cohen e colaboradores (2020), 31 pacientes foram classificados com COVID-19 leve-moderado e 16 evoluíram com a manifestação grave da doença. Os pacientes graves apresentaram FPI de 4,2% (IQR 2,8 – 5,68), enquanto que, pacientes com manifestação leve-moderado apresentaram FPI de 5,7% (IQR 3,8 – 7,9). O estudo não encontrou relação significativa dos valores da FPI com a gravidade da COVID-19 nem na admissão, nem durante o período de hospitalização.

Figura 3 – Comparação dos valores da FPI de acordo com a gravidade da COVID-19. Os dados estatísticos foram analisados pelos respectivos estudos (p <0,05).



Fonte: Autores.

No entanto, outro estudo realizado com 56 pacientes em estado leve-moderado e 80 na forma grave da doença, mostrou que a FPI admissional foi significativamente mais alta nos casos graves (5,8% [IQR 3,9 – 8,7]) quando comparado aos casos leves-moderados (4,2% [2,73 – 6,45]) (Cohen, *et al.*, 2021). As plaquetas imaturas nos pacientes graves, apresentaram-se cerca de duas a três vezes elevadas em relação aos pacientes não graves, durante 28 dias de internação (Barrett, *et al.*, 2021).

Pacientes que necessitaram de assistência na UTI e de suporte da ventilação mecânica, apresentaram níveis da FPI mais alto (5,8±4,6) na comparação com pacientes que não necessitaram de tais cuidados (4,7±2,6). A diferença entre os grupos foi observada na admissão e durante a hospitalização (Welder, *et al.*, 2021).

Fração Plaquetária Imatura (FPI): desfecho e tempo de hospitalização

Três estudos avaliaram a relação da FPI com o tempo de hospitalização ou desfecho nos pacientes com COVID-19. No estudo de Cohen e colaboradores (2021), embora a FPI tenha se mostrado elevada nos casos graves da doença, não houve associação com a taxa de mortalidade e nem com o tempo de hospitalização nesse estudo.

Um cenário diferente foi observado na pesquisa realizada por Welder e colaboradores (2021). O estudo mostrou uma associação significativa da elevação da FPI com o aumento no risco de mortalidade (*Odds ratio*: 1,11) e correlação positiva com o tempo de hospitalização ($r=0,15$; $p<0,01$), ou seja, conforme aumentavam as plaquetas imaturas no sangue, o tempo de assistência hospitalar e possibilidade de evolução para óbito aumentaram concomitantemente.

Os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram valores da FPI, durante os 28 dias de internação, próximo a 11%, em contrapartida, os pacientes que receberam alta apresentavam FPI menor que 9,5% (Barret, *et al.*, 2021).

4. Discussão

Tratando-se de estudos que avaliam o efeito de um processo infeccioso em parâmetros hematológicos, é de extrema importância a exclusão de pacientes onco-hematológicos e pacientes que podem cursar com trombocitopenia decorrentes de doenças pré-existentes. Os estudos incluídos nessa revisão não utilizaram tal critério na população de estudo e essa variável tem potencial de impactar o resultado obtido.

Além disso, os parâmetros plaquetários podem ser afetados por variáveis pré-analíticas e analíticas como o anticoagulante utilizado na coleta, temperatura e período de armazenamento das amostras e o equipamento utilizado para análise. Por exemplo, nas amostras coletadas em tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), as plaquetas podem sofrer alterações ultraestruturais e ativação, a depender do período e temperatura de armazenamento (Monteiro, 2017). Embora todos os estudos tenham apresentado o equipamento e a versão utilizada para o processamento das amostras, as condições pré-analíticas não foram claramente descritas na metodologia. Portanto, a interpretação dos dados plaquetários requer uma nota de cuidado quanto a confiabilidade dos dados.

Os estudos realizados até o momento mostram que a FPI (%) pode ser utilizada como parâmetro para prognóstico de gravidade da COVID-19. A principal vantagem na utilização da FPI é a disponibilidade de analisadores automatizados na rotina dos laboratórios hospitalares (Seo, *et al.*, 2015). Além disso, os parâmetros obtidos a partir da automação proporcionam maior rapidez e precisão dos resultados (Monteiro, 2017). Outra vantagem é que a FPI pode ser analisada em até 24 horas após a punção venosa em tubo de EDTA, quando armazenado em temperatura ambiente (Ruisi, *et al.*, 2010).

O estudo de Cohen e colaboradores (2020) foi o único a não relatar diferença significativa nos valores da FPI conforme a gravidade da COVID-19. Uma das implicações observadas e relatadas pelos pesquisadores foi a limitação da população de estudo no grupo grave da doença, constituído por apenas 16 pacientes e que pode limitar a capacidade de detectar a diferença nos grupos. Além disso, a ferramenta utilizada por este estudo para discriminar a gravidade da doença, o MEWS,

não tem se mostrado preciso em pacientes com COVID-19, devido a presença de poucos parâmetros respiratórios utilizados para determinar o *score* do paciente (Smid, *et al.*, 2020).

A COVID-19 e as doenças cardiovasculares possuem alguns sinais e sintomas sobrepostos como dores no peito, desconforto respiratório, mialgia e dispneia (Introcaso, *et al.*, 2021). Em ambas condições, o tempo utilizado para realizar o diagnóstico pode afetar a eficácia do tratamento e prognóstico do paciente. Dessa forma, os estudos mostraram que os pacientes com COVID-19 apresentaram níveis mais elevados de plaquetas imaturas na corrente sanguínea, sugerindo que esse parâmetro também pode ser utilizado na triagem da emergência hospitalar (Introcaso, *et al.*, 2021; Cohen, *et al.*, 2021).

A diferença do protocolo de tratamento adotado por cada instituição, pode causar um impacto importante nas análises da relação entre a FPI com o tempo de hospitalização e desfecho. Ainda assim, corroborando com o aumento em casos graves de COVID-19, os estudos mostraram que as plaquetas imaturas podem ser utilizadas como preditores de mortalidade.

5. Considerações Finais

Os resultados dessa revisão integrativa mostraram que a FPI tem potencial para ser utilizada como parâmetro no rastreamento de casos graves da COVID-19, além da diferenciação de pacientes com riscos cardiovasculares na triagem emergencial dos hospitais.

No entanto, os estudos revisados não apresentaram claramente os critérios de exclusão das coortes de COVID-19 e a metodologia pré-analítica detalhada, o que dificulta a confiabilidade dos dados observados. Portanto, torna-se necessário mais estudos que preencham as lacunas relatadas nos estudos anteriores, a fim de determinar com precisão os valores de corte que podem ser utilizados no manejo clínico de pacientes com COVID-19.

Dessa forma, sugere-se para estudos futuros, a avaliação da FPI em indivíduos hígidos e não infectados, além de pacientes com COVID-19, para o estabelecimento dos valores de referência que são imprescindíveis para aplicação clínica de parâmetros laboratoriais. Outro ponto que pode ser considerado é a influência das comorbidades nos resultados da FPI, existe diferença dos níveis de FPI entre pacientes com e sem uma determinada comorbidade? Existe a possibilidade de uma doença preexistente influenciar nos níveis da FPI? São questões que podem ser exploradas em estudos futuros.

Referências

- Barrett, T. J., Bilaloglu, S., Cornwell, M., Burgess, H. M., Virginio, V. W., Drenkova, K., et al. & Berger, J. S. (2021). Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(12), 3139-3153.
- Cohen, A., Harari, E., Cipok, M., Laish-Farkash, A., Bryk, G., Yahud, E., Sela, Y., Lador, N. K., Mann, T., Mayo, M., & Lev, E. I. (2020). Immature platelets in patients hospitalized with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(3), 608-616.
- Cohen, A., Harari, E., Yahud, E., Cipok, M., Bryk, G., Lador, N. K., Mann, T., Mayo, M., & Lev, E. I. (2021). Immature platelets in patients with COVID-19: association with disease severity. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 52(3), 1-7.
- Da-Silva, J. L. E., & Finotti, L. F. T. (2019). Armadilhas extracelulares dos neutrófilos: descrição e envolvimento em processos autoimunes. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 3(1), 18-24.
- Di Mario, A., Garzia, M., Leone, F., Arcangeli, A., Pagano, L., & Zini, G. (2009). Immature platelet fraction (IPF) in hospitalized patients with neutrophilia and suspected bacterial infection. *Journal of Infection*, 59(3), 201-206.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Fleury, M. K. (2020). A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Rio de Janeiro, 52(2), 131-137.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K., Wang, D., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.
- Han, H., Ma, Q., Li, C., Liu, R., Zhao, L., Wang, W., Zhang, P., Liu, X., Gao, G., Liu, F., Jiang, Y., Cheng, X., Zhu, C., & Xia, Y. (2020). Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1123-1130.
- Handtke, S., & Thiele, T. (2020). Large and small platelets—(When) do they differ?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1256-1267.

- Handtke, S., Steil, L., Palankar, R., Conrad, J., Cauhan, S., Kraus, L., Ferrara, M., Dhople, V., Wesche, J., Volker, U., Greinacher, A., & Thiele, T. (2019). Role of Platelet Size Revisited—Function and Protein Composition of Large and Small Platelets. *Thrombosis and haemostasis*, 119(03), 407-420.
- Hille, L., Lenz, M., Vlachos, A., Grüning, B., Hein, L., Neumann, F. J., Nuhrenberg, T., & Trenk, D. (2020). Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 2034-2046.
- Introcaso, G., Bonomi, A., Salvini, L., D'Errico, T., Cattaneo, A., Assanelli, E., Barbieri, S. S., & Biondi, M. L. (2021). High immature platelet fraction with reduced platelet count on hospital admission. Can it be useful for COVID-19 diagnosis?. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43, 1319-1324.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372-389.
- Lador, A., Leshem-Lev, D., Spectre, G., Abelow, A., Kornowski, R., & Lev, E. I. (2017). Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 44(3), 291-297.
- Lima, C. M. A. D. O. (2020). Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Revista Brasileira de Radiologia*, 53(2), 5-6.
- Meintker, L., & Krause, S. W. (2020). Reticulated platelets—clinical application and future perspectives. *Journal of Laboratory Medicine*, 44(5), 241-253.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17(4), 758-764.
- Monteiro, L. (2017). Valores de referência dos índices plaquetários e construção de algoritmo para liberação do plaquetograma. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 49(3), 263-267.
- Ruisi, M. M., Psaila, B., Ward, M. J., Villarica, G., & Bussel, J. B. (2010). Stability of measurement of the immature platelet fraction. *American journal of hematology*, 85(8), 622-624.
- Seo, A., Yuan, D., Daniels, S., Yuan, S., Gallagher, M., & Wong, E. C. C. (2015). Reference intervals for immature platelet fraction and immature platelet count. *International journal of laboratory hematology*, 37(1), 1-2.
- Smid, L., Osman, L., Arend, S. M., de Groot, S., & de Boer, M. G. (2020). Evaluation of a Modified Early Warning Score (MEWS) adjusted for COVID-19 patients (CEWS) to identify risk of ICU admission or death. *MedRxiv*, 1-10.
- Sousa, L. M. M., Marques-Vieira, C. M. A., Severino, S. S. P., & Antunes, A. V. (2017). A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Revista investigação em Enfermagem*, 17(2), 17-26.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.
- Welder, D., Jeon-Slaughter, H., Ashraf, B., Choi, S. H., Chen, W., Ibrahim, I., & Bat, T. (2021). Immature platelets as a bio marker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. *British Journal of Haematology*, 194(3), 530-536.
- Wu, Q., Ren, J., Hu, D., Jiang, P., Li, G., Anjum, N., Wang, G., Gu, G., Chen, J., Wu, X., Lin, S., Li, Y., Zhao, Y., & Li, J. (2015). An elevated percentage of reticulated platelet is associated with increased mortality in septic shock patients. *Medicine*, 94(19), 1-8.