

Alterações morfológicas em leucócitos e hemácias de pacientes com COVID-19: uma breve revisão

Morphological changes in leukocytes and red cells from patients with Covid-19: a brief revision

Bruno Pedroso da Silva¹. 

Vanessa Queiros dos Santos¹. 

Lacy Cardoso de Brito Junior². 

1 Centro Universitário Faculdade Integrada Brasil Amazônia, Belém, Pará, Brasil.

2 Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Pará, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Apresentar de forma compilada e retrospectiva as principais alterações morfológicas em neutrófilos, linfócitos, monócitos e hemácias observados no hemograma de pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Estudo descritivo-exploratório do tipo revisão de literatura realizada sobre as diversas alterações morfológicas em células sanguíneas já descritas em pacientes com COVID-19, no período de janeiro de 2020 a dezembro de 2021. **Resultados:** Foram analisadas 272 publicações das quais foram selecionadas para compor esta revisão 37 publicações que relacionavam alterações numéricas e/ou morfológicas associadas ao hemograma completo de pacientes com COVID-19. **Conclusão:** Até momento, os únicos achados morfológicos que parecem demonstrar consenso entre os estudos analisados para pacientes com COVID-19 são: a presença de linfócitos atípicos ou de aspecto plasmocitoide; neutrófilos de hipolobulações do tipo pseudo-Pelger com granulações citoplasmáticas escuras (semelhantes às granulações tóxicas); monócitos com vacuolizações e granulações mais evidentes; e de hemácias em forma de cogumelo nesses pacientes.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Hemograma Completo. Leucócitos. Eritrócitos.

ABSTRACT

Objectives: To present in a compiled and retrospective way the main morphological changes in neutrophils, lymphocytes, monocytes, and red blood cells observed in the blood count of patients with COVID-19. **Methodology:** Descriptive-exploratory study of the literature review type carried out on the various morphological changes in blood cells already described in patients with COVID-19, from January 2020 to December 2021. **Results:** A total of 272 publications were analyzed, of which 37 publications were selected to compose this review that related numerical and/or morphological alterations associated with the complete blood count of patients with COVID-19. **Conclusion:** So far, the only morphological findings that seem to demonstrate consensus among the studies analyzed for patients with COVID-19 are the presence of atypical lymphocytes or plasmacytoid appearance; pseudo-Pelger-type hypolobulation neutrophils with dark cytoplasmic granulations (like toxic granulations); monocytes with more evident vacuolations and granulations; and mushroom-shaped red blood cells in these patients.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Blood Cell Count. Leukocytes. Erythrocytes.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Lacy Cardoso de Brito Júnior, Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Patologia Geral Imunopatologia e Citologia, Av. Augusto Corrêa, nº 1, Guamá, Belém, Pará, Brasil. Telefone: +55 91 3201-7102. CEP: 66075-110. E-mail: lcdbrito@ufpa.br

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 14 Jul 2023; Revisado em: 18 Ago 2023; Aceito em: 29 Mai 2024.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 o mundo se viu as voltas de um novo vírus pertencente à família *Coronaviridae*, por suas características esse logo foi denominado de Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) e causador da doença denominada de Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19).¹ Os primeiros relatos de casos da COVID-19 ocorreram na cidade Wuhan, província da Hubei, na China e logo que foi notificada a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um alerta sobre a alta capacidade de transmissão do vírus SARS-CoV-2 e de causar uma pandemia.¹⁻⁴

Desde os primeiros relatos a COVID-19 mostrou um espectro clínico muito variado, desde pacientes assintomáticos até doença respiratória leve associada a letargia, dor de garganta, tosse seca, febre em torno de 38,5° C; ou ainda quadros de doença associado à Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARS), pneumonia, fibrose pulmonar, trombose sistêmica e óbito em 3% a 5% dos pacientes com quadros moderados a graves.^{1,2,5,6}

O diagnóstico da doença foi inicialmente baseado na suspeita clínica e confirmação da presença do vírus SARS-CoV-2 através da técnica de Reação em Cadeia Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) com amostras de *swab* nasofaríngeo.⁷ Contudo, outros exames complementares mostraram-se importantes na avaliação e prognóstico da COVID-19 como: exames de tomografia computadorizada dos pulmões, onde se observava velamentos pulmonares difusos;^{3,5,6} e laboratoriais, como as dosagens de proteína C reativa (PCR), ferritina e dímero-D, que têm valor clínico relacionado com o agravamento do quadro infeccioso e de trombose;^{8,9,10} e o hemograma que também está associado a pioria clínica do paciente e onde se observa principalmente o aumento da relação neutrófilo-linfócito (R N/L), alterações morfológicas em células sanguíneas e plaquetopenia.^{2,4,8,11,12,13}

Em relação aos achados morfológicos observados nas células sanguíneas no hemograma de pacientes com COVID-19 os primeiros relatos foram muito importantes, mas um tanto desconhecidos.¹⁴⁻¹⁸ Assim, o objetivo desse estudo foi apresentar, de forma compilada e retrospectiva, as principais alterações morfológicas em neutrófilos, linfócitos, monócitos e hemácias observados no hemograma de pacientes com COVID 19 até o momento.

METODOLOGIA

Foi baseada no levantamento da literatura de artigos originais, revisões bibliográficas e boletins epidemiológicos existentes sobre as principais alterações morfológicas observadas no hemograma de pacientes com COVID-19. Para tanto foi realizada busca ativa destes nas bases de dados SciELO, Medline/PubMed e Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior); e ainda nos sites oficiais do Ministério da saúde do Brasil e de nosocômios de reconhecida importância,

utilizando-se como descritores, segundo Ciência da Saúde/ Medical Subject Headings (DeSC/MeSH): “SARS-CoV-2”, “Infecções por coronavírus (Coronavirus infections)”, “COVID 19”, “Monócitos (Monocytes)”, “Linfócitos (Lymphocytes)”, “Neutrófilos (Neutrophils)”, “Eritócitos (Red Blood Cells)”, em português e inglês.

Para a seleção das publicações incluídas na revisão foram adotados como critérios de inclusão: artigos originais, revisões e protocolos que tenham ligação direta com o tema; que estivessem disponíveis na íntegra e publicados no período compreendido entre 2020 e 2022. Sendo excluídos: capítulos de livros, relatórios técnicos e artigos que, após leitura do resumo, não convergissem com o objeto deste estudo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A pandemia e o vírus

O Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) é um vírus respiratório que apresenta similaridade estrutural com outros vírus da família *Coronaviridae* como o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).^{8,18}

Diversos estudos destinados a investigar a fonte primária da contaminação humana pelo vírus SARS-CoV-2 apontam para a província de Wuhan na China e em especial para o comércio e o consumo de animais exóticos como os pangolins (prováveis sítios primários da infecção), muitas vezes vivos, por moradores daquela região visto que essa forma de consumo compõem a cultura chinesa.^{1,3,10,18}

Todos os vírus da família *Coronaviridae* são envelopados, com genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples com polaridade positiva (ssRNA+) e não segmentados, variando de 23 a 32 kilobases (kB). Estruturalmente a partícula viral tem aparência esférica ou pleomórfica podendo medir de 100 a 160 nanômetros (nm) de diâmetro. Apresentam ainda proteínas estruturais como a proteína do nucleocapsídeo (N); proteínas de membrana (M) e do envelope (E) que trabalham na montagem da partícula; uma proteína específica que é a proteína spike (S), expressa na superfície do vírus, que medeia a entrada do vírus na célula do hospedeiro e confere uma aparência de coroa (corona, do latim) caracterizando assim o nome Coronavírus; e a proteína hemaglutinina-esterase (HE) que está associada ao envelope e auxilia na liberação viral dentro da célula do hospedeiro.^{10,18,19}

A patogenicidade e a virulência do vírus SARS-CoV-2 está relacionada a ativação da proteína estrutural S (*Spike*) que medeia a fusão do coronavírus à célula do hospedeiro, frequentemente células epiteliais nasais e brônquicas, através da ligação da unidade S1 dessa proteína ao receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) e depois da unidade S2 para a fusão do envelope viral à membrana celular ou endossomal.^{20,21}

Em função da presença de receptor de ACE-2²⁰⁻²² em várias células espalhadas por todo o corpo humano, a COVID-19 acaba por ter repercussão sistêmica, com envolvimento dos sistemas: neurológico, cardiovascular, imunológico, respiratório, gastrointestinal e hematopoético.^{1,2,5,6}

Alterações morfológicas em células do sangue do paciente com COVID-19

O estudo de hematoscopia de hemogramas de pacientes com COVID-19, embora importante, mostrou-se inicialmente, nos primeiros meses de pandemia, muito descontraídos, o que era até o esperado, porém, com o avanço das pesquisas, esse conhecimento sobre as alterações morfológicas em células sanguíneas foi progressivamente sendo consolidado e hoje se sabe que as principais alterações são observadas em neutrófilos, linfócitos, monócitos e hemácias.²⁴

Frater, Zini, d’Onofrio e Rogers,²³ Mitra et al¹⁴ e Zini et al.,¹⁵ entretanto, foram talvez os primeiros a fazer relatos das alterações em leucócitos de pacientes com COVID-19. Esses autores relataram ter observado alterações morfológicas em neutrófilos que variaram desde a presença de neutrófilos com hipolobulações, que lembravam alterações do tipo pseudo-Pelger, até alterações nucleares pré-apoptóticas; descreveram ainda formas imaturas de granulócitos (mielócitos, metamielócitos e bastões) e da presença de granulações citoplasmáticas escuras ou azul-claras (semelhantes às granulações tóxicas) em todos granulócitos observados. Em linfócitos esses autores também observaram a presença de linfócitos reativos de tamanho médio a grande, com cromatina frouxa e citoplasma basofílico, ou de aspecto plasmocitoide, e células linfoides com núcleos pré-apoptóticos. E em monócitos, as alterações observadas foram vacuolizações e granulações mais evidentes.

Mitra et al¹⁴ vão mais além e relatam também a presença de reação leucoeritoblástica em um paciente com a COVID-19. Contudo, esses foram os únicos autores a fazer essa observação que não se confirmou como um achado próprio da COVID-19.

Diante desses achados iniciais e dos estudos que vierem em seguida, ficou evidente que apenas a presença de linfócitos reativos ou de aspecto plasmocitoide; neutrófilos com hipolobulações do tipo pseudo-Pelger e com granulações

citoplasmáticas escuras (semelhantes às granulações tóxicas); e de monócitos com vacuolizações e granulações mais evidentes têm se mantido como as mais observadas em pacientes com a COVID-19 e descritas por diversos autores.^{15,16,17,24}

Um outro achado recente e importante sobre inclusões citoplasmáticas em neutrófilos foi descrito por Leal et al.²⁵ e Dienstmann et al.²⁶ que observaram em seus estudos a presença de granulações amorfas de coloração azul-esverdeada em neutrófilos de pacientes com COVID-19 em estado grave, com sinais de lesão hepática e sepse. Estas granulações, de modo geral, já são há muito conhecidas como “granulações da morte”, pois, após observadas, cerca de 65% dos pacientes evoluem a óbito não só na COVID-19, mas também em outras doenças.^{25,26}

Zini et al,¹⁵ por sua vez, em seus estudos com esfregaços sanguíneos de pacientes com diferentes quadros clínicos de COVID-19, observaram a presença de alterações morfológicas em plaquetas, em especial na forma de plaquetas gigantes, hiperromáticas que, não raramente, apresentavam também projeções semelhantes a pseudópodes em pacientes com trombocitoses. Sendo esse um achado, aparentemente, apenas eventual na COVID-19.

Quanto as alterações morfológicas em hemácias, um estudo de coorte realizado por Gerard et al.¹⁷ com 50 pacientes com COVID-19 evidenciou a presença de anisocitose, poiquilocitose, esferócitos, estomatócitos, hemácias em forma de cogumelo e policromatofilia em 66% dos esfregaços analisados. Porém, até o momento, apenas esses autores relataram a presença de hemácias em forma de cogumelo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do levantamento realizado na literatura, até o momento, já está bem descrito que a presença de linfócitos reativos ou de aspecto plasmocitoide, neutrófilos com hipolobulações do tipo pseudo-Pelger com granulações citoplasmáticas escuras (semelhantes às granulações tóxicas), monócitos com vacuolizações e granulações mais evidentes, e a presença de hemácias em forma de cogumelo são as alterações morfológicas mais observadas em células do sangue periférico de pacientes com a COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
2. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yan YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741.
3. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science.* 2020;368(6490):489-493.
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-768.

5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
6. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6.
7. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [acesso em: 02 ago 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>.
8. Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *RBAC.* 2020;52(2):131-7.
9. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
10. Xavier AL, Silva JS, Almeida JP, Conceição JF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab.* 2020;56:1-9
11. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-180.
12. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6-e12.
13. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4208-e4213.
14. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, Thompson GR 3rd, Cohen SH, et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(8):999-1000.
15. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):870-872.
16. Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(1):36-39.
17. Gerard D, Brahim SB, Lesesve JF, Perrin J. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol.* 2021;192(2):230.
18. Violetis OA, Chasouraki AM, Giannou AM, Baraboutis IG. COVID-19 infection and haematological involvement: a review of epidemiology, pathophysiology and prognosis of full blood count findings. *SN Compr. Clin. Med.* 2020;2(8):1089–1093.
19. Binsfeld PC, Colonello NA. Coronavírus - SARS-CoV-2: Classe de risco e consensos de biossegurança para laboratório com amostras infectantes. *SciELO Preprints [Preprint].* 2020 [acesso em: 09 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.399>.
20. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20.
21. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res.* 2020;52(5):257-63.
22. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215-220.
23. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1(Suppl 1):11-18.
24. Brito LC Junior, Silva RT, Paixão AP, Pereira VI, Ferreira RI, Gomes RS, et al. Morphological changes in leukocytes of acute SARS-CoV-2 infection patients, Amazon, Brazil. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2022;55(1):e-187684.
25. Leal BC, Pereira FC, Oliveira LA, Moura SC, Oliveira CF, Sandes AF, et al. Grânulos verdes em neutrófilos: qual o significado clínico da presença dos grânulos da morte? *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2 supl):S1–S567.
26. Dienstmann G, Comar SR, Souza ML, Ruaro G, Leite LA. Critical blue-green inclusions in neutrophil and monocyte cytoplasm in a healthy patient affected by COVID-19. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(4):318–9.

Como citar:

Silva BP, Santos VQ, Brito LC Junior. Alterações morfológicas em leucócitos e hemácias de pacientes com COVID-19: uma breve revisão. *Rev Med UFC.* 2025;65(1):e91792.