

ANÁLISE DO ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO

ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD SCREEN IN PATIENTS WITH COVID-19: A REVIEW

Mariana Ribeiro de Lima^a, Letícia Martins Gomes^a, Fatima Mrue^b, Susy Ricardo Lemes Pontes^c, Paulo Roberto de Melo Reis^d

^a – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Curso Biomedicina, Goiânia (Go), Brasil. ^b - Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida (Curso Medicina), Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos- Goiânia (Go), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-8824-3928> ^c – Centro Universitário Goyazes. Rodovia GO-060, KM 19, 3184 - St. Laguna Park, 75393-365, Trindade - GO, Brazil. <https://orcid.org/0000-0001-5303-6910>

^d – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Médicas e da Vida (Curso Biomedicina), Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde. Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos- Goiânia (Go), Brasil. <http://orcid.org/0000-0001-9660-2572>

*Correspondente: susy.pontes@unigy.edu.br

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura acerca dos achados morfológicos no esfregaço de sangue periférico de pacientes com COVID-19 e o seu valor diagnóstico e prognóstico. Metodologia: Foram selecionados artigos publicados entre dezembro de 2019 e outubro de 2021 nas bases de dados PubMed e *Web of Science*, sendo usados os termos: ("COVID-19" OR "2019- nCoV Infection" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS CoV 2") AND ("peripheral blood smear" OR "blood smear" OR "peripheral blood film" OR "blood film"). Resultados: Nesta revisão, foram incluídos 16 artigos publicados, os quais relataram alterações morfológicas em todas as linhagens hematológicas., sendo os principais achados: anomalias de pseudo-Pelger-Hüet, displasia de monócitos, linfócitos e neutrófilos, esquizócitos e agregação plaquetária. Conclusão: Apesar de alguns achados serem relatados em diferentes estudos, a sensibilidade e especificidade destes achados na COVID-19 ainda é incerta. Para tanto, novos estudos ainda devem ser desenvolvidos para avaliar de forma adequada o valor do esfregaço de sangue periférico como ferramenta diagnóstica e de avaliação prognóstica e de resposta terapêutica na COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus. Alteração hematológica. Patologia clínica.

Abstract

Objective: This work was developed with the objective of reviewing the literature about morphological findings in peripheral blood smears from patients with COVID-19 and their diagnostic and prognostic value. Methodology: Articles published between December 2019 and



October 2021 in the PubMed and Web of Science databases were selected, using the terms: ("COVID-19" OR "2019- nCoV Infection" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS CoV 2") AND ("peripheral blood smear" OR "blood smear" OR "peripheral blood film" OR "blood film"). Results: In this review, 16 published articles were included. Patients with COVID-19 showed morphological changes in all hematological lineages. The main findings reported included pseudo-Pelger-Huet anomalies, dysplasia of monocytes, lymphocytes and neutrophils, schizocytes and platelet aggregation. Conclusion: Despite some findings being reported in different studies, the sensitivity and specificity of these findings in COVID-19 is still uncertain. Considering that, further studies must be developed to adequately assess the value of peripheral blood smears as a diagnostic tool, prognostic assessment and therapeutic response in COVID-19.

Keywords: Coronavirus. Haematological change. Clinical pathology.

Introdução

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia grave foram documentados em Wuhan, na China. Após investigações microbiológicas e genéticas, observou-se que esses casos foram causados por uma nova variante viral, o novo coronavírus, também denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causador da doença *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Em um curto espaço de tempo, a infecção se propagou pelo mundo, configurando a atual pandemia da COVID-19 (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020).

O espectro clínico da doença é amplo, variando desde casos assintomáticos até quadros de síndrome do desconforto respiratório agudo, caracterizada por sintomas de febre, cefaleia, tosse, coriza, dor de garganta, ageusia, dispneia, hipoxemia e cianose, com disfunção orgânica multifuncional, sobretudo os quadros de lesão pulmonar, cardíaca e renal agudas (XAVIER et al., 2020).

Nesse sentido, diversos estudos têm sido desenvolvidos para identificar marcadores preditivos de gravidade, na tentativa de aprimorar o diagnóstico e evitar a evolução para quadros irreversíveis (FAN et al., 2020; SHANG et al., 2020; WANG et al., 2020; XAVIER et al., 2020; ZHENG et al., 2020).

O esfregaço de sangue periférico é uma ferramenta valiosa no diagnóstico de quadros infecciosos e neoplásicos, principalmente pela praticidade do exame e sua alta disponibilidade (ADEWOYIN; NWOGOH, 2014). Habitualmente, infecções virais produzem algumas alterações morfológicas nas células hematológicas, sobretudo nos leucócitos. Na COVID-19,

alguns estudos indicam que parâmetros morfológicos podem ser avaliados no esfregaço, mas a prevalência dos achados e sua validade clínica ainda permanece em estudo (BAHADUR et al., 2021; BERBER et al., 2021; CHANG et al., 2016).

Frente ao exposto, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de revisar a literatura acerca dos achados morfológicos no esfregaço de sangue periférico de pacientes com COVID-19 e o seu valor diagnóstico e prognóstico.

Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e Web of Science, sendo usados os termos: ("COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "Coronavirus Disease-19" OR "SARS CoV 2") AND ("peripheral blood smear" OR "blood smear" OR "peripheral blood film" OR "blood film"). A partir da pesquisa inicial, foram selecionados os artigos publicados entre dezembro de 2019 e outubro de 2021, sendo a busca e extração realizadas em outubro de 2021.

Os critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos foram baseados na presença mandatória dos seguintes critérios: (I) publicação entre dezembro de 2019 e outubro de 2021; (II) artigo original proveniente de estudos clínicos com humanos e (III) apresentação de achados do esfregaço de sangue periférico em pacientes com COVID-19.

Os critérios de exclusão incluíram: (I) artigos duplicados, (II) revisões de literatura, (III) ausência de descrição de alterações encontradas no esfregaço de sangue periférico em pacientes com COVID-19.

Extração de dados

Dois observadores realizaram a busca e seleção dos artigos de forma independente. A extração de dados foi realizada mediante formulário padronizado. Não houve discrepância na avaliação dos observadores, dispensando a atuação do terceiro para administração dos resultados conflitantes.

Após a seleção dos artigos, foram coletadas as seguintes informações: (I) autor, (II) ano de publicação, (III) tipo de estudo, (IV) número de indivíduos, (V) alterações encontradas no esfregaço de sangue periférico.

Resultados

Inicialmente, foram identificados 64 artigos, destes, 23 foram excluídos em virtude de duplicação identificada nas duas bases de dados, um foi excluído por se tratar de um artigo de revisão e 24 foram por não descreverem achados do esfregaço de sangue periférico de pacientes com COVID-19.

Nesta revisão, foram incluídos 16 artigos publicados, sendo nove relatos de caso, uma série de casos, dois estudos descritivos, dois estudos transversais e dois estudos de caso-controle. As informações referentes aos artigos citados encontram-se descritas na Quadro 01.

Quadro 01. Caracterização metodológica e achados morfológicos no esfregaço de sangue periférico dos estudos avaliados.				
Citação	Tipo de estudo	Nº de indivíduos	Coloração	Achados
Akçabelen et al., 2021	Relato de caso	1	May-Grunewald-Giemsa	1. Plaquetas gigantes 2. Monócitos vacuolizados 3. Anomalia Pseudo-Pelger-Huet
Bahadur et al., 2021	Estudo transversal prospectivo	50	Leishman	1. Neutrófilos com hipolobulação (84%), grânulos tóxicos (50%), projeções nucleares (18%) e núcleos em anel (14%) 2. Linfócitos com núcleos recuados (8%), nucléolos proeminentes (10%), grânulos azurófilos (12%) e pseudópodes citoplasmáticos (8%) 3. Monócitos com vacuolização (10%), cromatina nuclear agregada (12%) e grânulos citoplasmáticos (8%). 4. Agregados de plaquetas (40%) e plaquetas gigantes (56%) 5. Eritrócitos hipocrômicos e microcíticos (10%), macrocitose (14%)
Bascuñana et al., 2021	Relato de caso	1	Não informada	1. Presença de esquizócitos em paciente com COVID-19 que apresentou quadro de púrpura trombocitopênica trombótica
Berber et al., 2021	Estudo de caso-controle	80	Wright	1. Os pacientes com COVID-19 apresentaram com maior frequência: anomalias Pseudo-Pelger Huet, linfócitos atípicos, monócitos com vacúolos e neutrófilos picnóticos, quando comparados aos indivíduos saudáveis. 2. Pacientes com COVID-19 em estágio grave apresentaram com maior frequência anomalias pseudo-pelger Huet quando comparados aos pacientes com COVID-19 leve
Can et al., 2021	Relato de caso	1	Não informada	1. Agregação plaquetária massiva

Dalkiran et al., 2021	Relato de caso	1	Não informada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de esquizócitos em paciente com COVID-19 que apresentou quadro de púrpura trombocitopênica trombótica 2. Agregação plaquetária 3. Anisocitose, microcitose e hipocromia
Pezeshki et al., 2021	Estudo transversal	89	Wright-Giemsa	<ol style="list-style-type: none"> 1. As alterações mais frequentes entre os pacientes com COVID-19 foram manchas de gumprecht (67,4%), plaquetas gigantes (42,7%), linfócitos atípicos (36%) e esquizócitos (27%). 2. Outros achados incluíram: neutrófilos imaturos (14,6%), reação leucoeritoblástica (9%) e linfócitos granulares grandes (9%) 3. Os achados não se correlacionaram com a gravidade da doença
Tehrani et al., 2021	Série de casos	4	Não informada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de esquizócitos em pacientes com COVID-19 que apresentaram quadro de púrpura trombocitopênica trombótica
Ahnach et al., 2020	Comentário - estudo descritivo	15	May-Grunwald-Giemsa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neutrófilos com morfologia dismórfica marcada por citoplasma hipogranular e núcleo hipossegmentado 2. Eosinófilos atípicos contendo múltiplos vacúolos 3. Raros linfócitos ativados 4. Monócitos grandes 5. Plaquetas gigantes em diferentes tamanhos
Altowyan et al., 2020	Relato de caso	1	Não informada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de esquizócitos em paciente com COVID-19 que apresentou quadro de púrpura trombocitopênica trombótica
Dorooshi et al., 2020	Relato de caso	1	Não informada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presença de esquizócitos em paciente com COVID-19 que apresentou quadro de púrpura trombocitopênica trombótica
Jérez e Ernst, 2020	Relato de caso	1	Não informada	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pequenos linfócitos maduros com citoplasma escasso 2. Manchas de Gumprecht em paciente com leucemia linfóide crônica associada
Lee e Teo, 2020	Relato de caso	1	Wright-Giemsa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfócitos linfoplasmocitoides com núcleo excêntrico redondo, citoplasma basofílico e área perinuclear transparente (aparelho de Golgi) 2. Linfócitos reativos com citoplasma abundante, contornando as células ao redor 3. Células de Mott
Lüke et al., 2020	Estudo descritivo prospectivo	45	Pappenheim (combinação de Jenner-May-Grünwald e Giemsa)	<p>Em uma coorte inicial com 15 pacientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfócitos aberrantes com núcleos multilobulados, diferindo dos linfócitos reativos comuns em infecções virais 2. Células linfoplasmocitoides aberrantes

				<p>3. Células de Mott</p> <p>4. Linfócitos aumentados de tamanho com citoplasma basofílico, em apoptose, com sinais de cariólise</p> <p>5. Células linfo-monocitóides com núcleos lobulados aberrantes</p> <p>6. Monócitos com núcleos aberrantes (cromatina agregada) e citoplasmas basofílicos</p> <p>7. Anomalia pseudo - Pelger - Huët</p> <p>8. Plaquetas gigantes com vacúolos citoplasmáticos</p> <p>9. Eritropoiese aberrante: anisocitose de eritrócitos, pontilhado basofílico, estomatócitos, célula-alvo e eritrócito nucleado</p> <p>Expandindo a avaliação para 45 pacientes:</p> <p>1. Linfócitos aberrantes: 80% dos pacientes</p> <p>2. Monócitos aberrantes: 91% dos pacientes</p> <p>3. Desvio a esquerda: 67% dos pacientes</p> <p>4. Granulopoiese aberrante: 84% dos pacientes</p> <p>5. Hipergranulação: 78% dos pacientes</p> <p>6. Neutrófilos Pseudo - Pelger Huët: 47% dos pacientes</p> <p>7. Eritropoiese aberrante: 98% dos pacientes</p> <p>8. Eritrócitos nucleados: 20% dos pacientes</p>
Rampotas e Pavord, 2020	Estudo de caso-controle	40	Não informada	<p>1. Macrotrombócitos foram visualizados tanto nos esfregaços de pacientes submetidos a ventilação invasiva, internados em UTI, quanto em pacientes estáveis com COVID-19</p> <p>2. Grandes agregados plaquetários (7 a 30 plaquetas) foram visualizados somente nos pacientes em UTI.</p> <p>3. Todos os pacientes em UTI também apresentaram hemácias com policromasia e hemácias nucleadas</p>
Singh et al., 2020	Relato de caso	1	Não informada	<p>1. Neutrófilos com cromatina agregada, grânulos tóxicos e vacúolos citoplasmáticos.</p> <p>2. Neutrófilos com núcleos semelhantes a fetos, denominados pelos autores de “núcleos COVID”</p> <p>3. Linfócitos granulares grandes com núcleos arredondados, cromatina condensada, nucléolos proeminentes e citoplasma azul claro abundante e grânulos azurófilos. Alguns pseudópodes citoplasmáticos também foram observados.</p> <p>4. Anisocitose e vacuolização citoplasmática de monócitos</p>

Alterações eritrocitárias

O principal achado relatado nos trabalhos incluídos nesta revisão foram os esquizócitos, visualizados em casos de pacientes com COVID-19 que desenvolveram púrpura trombocitopênica trombótica (ALTOWYAN et al., 2020; BASCUÑANA et al., 2021; DALKIRAN et al., 2021; DOROOSHI et al., 2020; TEHRANI et al., 2021). A presença de esquizócitos também foi relatada em 27% dos 89 pacientes avaliados em um estudo transversal (PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021).

Um estudo descritivo prospectivo com 45 pacientes indicou a presença de eritropoiese aberrante em 98% dos pacientes, incluindo achados como anisocitose, pontilhado basofílico, estomatócitos, células-alvo e eritrócitos nucleados (LÜKE et al., 2020). Outro trabalho, com 40 pacientes, indicou que todos os indivíduos que foram internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentaram policromasia e hemácias nucleadas (RAMPOTAS; PAVORD, 2021). Anisocitose, microcitose, hipocromia (BAHADUR et al., 2021; DALKIRAN et al., 2021) e macrocitose (BAHADUR et al., 2021) também foram relatadas.

Alterações leucocitárias

Alterações na morfologia dos neutrófilos foi achado frequente nos estudos. Um estudo descritivo com 15 pacientes apresentou um achado de neutrófilos dismórficos com citoplasma hipogranular e núcleo hipossegmentado (AHNACH et al., 2020). No trabalho de Lüke et al. (2020), 67% dos pacientes apresentaram desvio à esquerda, 78% hipergranulação e 47% apresentaram neutrófilos com anomalia pseudo-Pelger-Huët. Anomalias de pseudo-pelger Huet também foram relatadas por Berber et al. (2021), estando presentes com maior frequência em pacientes graves quando comparados a pacientes leves. Akçabelen, Gürlek Gökçebay e Yarali (2021) também apresentaram um caso no qual a anomalia foi visualizada. Outros achados incluíram: neutrófilos imaturos (PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021), neutrófilos com cromatina agregada, grânulos tóxicos e vacúolos citoplasmáticos, neutrófilos com núcleos semelhantes a fetos, denominados “núcleos COVID” (SINGH et al., 2020), hipolobulação, grânulos tóxicos, projeções nucleares e núcleos em anel (BAHADUR et al., 2021).

Alterações linfocitárias foram frequentes nos relatos. Lüke et al. (2020) descreveram a presença de linfócitos aberrantes em 80% dos pacientes, incluindo achados de núcleos multilobulados, células linfoplasmocitoides aberrantes, células de Mott, linfócitos aumentados com citoplasma basofílico e sinais de apoptose e células linfo-monocitoides com núcleos lobulados aberrantes. Outros estudos também descreveram a presença de linfócitos atípicos

(BERBER et al., 2021; LEE; TEO, 2020), linfócitos plasmocitoides e células de Mott (LEE; TEO, 2020). Pezeshki et al. (2021) também apresentaram o achado de linfócitos atípicos em 36% dos 89 pacientes incluídos no estudo, além de manchas de Gumprecht em 67,4% dos pacientes e linfócitos granulares grandes em 9%. Singh et al. (2020) também relataram um caso com linfócitos grandes, apresentando citoplasma granular, núcleos arredondados, citoplasma abundante, cromatina condensada e pseudópodes citoplasmáticos. Bahadur et al. (2021) apresentaram achados semelhantes em sua série de 50 pacientes, incluindo 8% com linfócitos com núcleos recuados, 10% com nucléolos proeminentes, 12% com grânulos azurófilos e 8% com pseudópodes citoplasmáticos.

Quanto aos monócitos, os estudos indicaram achados como monócitos grandes (AHNACH et al., 2020), aberrância de monócitos em 91% dos 45 pacientes, com núcleo aberrante, cromatina agregada e citoplasma basofílico (LÜKE et al., 2020), anisocitose e vacuolização (AKÇABELEN; GÜRLEK GÖKÇEBAY; YARALI, 2021; BAHADUR et al., 2021; SINGH et al., 2020) e granulação citoplasmática (BAHADUR et al., 2021).

Quanto à análise dos eosinófilos, somente Ahnach et al. (2020) relataram achados morfológicos, incluindo atipia eosinofílica com vacuolização celular. Nenhum dos trabalhos observou alterações morfológicas de basófilos.

Alterações plaquetárias

O achado de agregação plaquetária foi frequente nos estudos incluídos (BAHADUR et al., 2021; CAN et al., 2021; DALKIRAN et al., 2021; RAMPOTAS; PAVORD, 2021), sendo que um dos estudos visualizou tal achado somente em pacientes que foram internados em UTI (RAMPOTAS; PAVORD, 2021). Outro achado frequentemente relatado foi a presença de macroplaquetas/plaquetas gigantes (AHNACH et al., 2020; AKÇABELEN; GÜRLEK GÖKÇEBAY; YARALI, 2021; BAHADUR et al., 2021; LÜKE et al., 2020; RAMPOTAS; PAVORD, 2021), mas esse achado foi visualizado tanto em pacientes com COVID-19 estável quanto naqueles que demandaram ventilação mecânica invasiva e internação em UTI (RAMPOTAS; PAVORD, 2021).

Discussão

O esfregaço de sangue periférico é uma ferramenta amplamente disponível, cuja aplicabilidade clínica é mais evidente na investigação de algumas doenças infecciosas, inflamatórias e neoplásicas (ADEWOYIN; NWOGOHO, 2014; CLÉ, 2017). A análise consiste

na preparação de uma gota de sangue em uma lâmina histológica, com o uso de colorações específicas e de rápida execução que combinam corantes básicos e ácidos, como é o caso das colorações de May-Grunwald-Giemsa, Leishman e Wright (ADEWOYIN; NWOGO, 2014; SATHPATHI et al., 2014).

Em infecções virais, como a infecção por Epstein-Barr, o esfregaço de sangue periférico é uma ferramenta valiosa, sobretudo na identificação de linfócitos atípicos (ADEWOYIN; NWOGO, 2014; KROFT, 2002; PASCUTTI; ERKELENS; NOLTE, 2016). Na infecção pelo SARS-CoV-2, contudo, o papel do esfregaço de sangue periférico ainda é incerto.

Como apresentado nesta revisão, pacientes com COVID-19 apresentaram alterações morfológicas em todas as linhagens hematológicas, evidenciando a complexidade fisiopatológica da doença, sobretudo no que tange à interação patógeno-hospedeiro e a resposta imunológica à infecção (LÜKE et al., 2020).

Avaliando-se a série plaquetária, verifica-se a presença de plaquetas gigantes e agregados plaquetários (AHNACH et al., 2020; AKÇABELEN; GÜRLEK GÖKÇEBAY; YARALI, 2021; BAHADUR et al., 2021; CAN et al., 2021; DALKIRAN et al., 2021; LÜKE et al., 2020; PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021; RAMPOTAS; PAVORD, 2021). Tais achados são compatíveis com a fisiopatologia da COVID-19, marcada por um distúrbio da coagulação e disfunção endotelial, culminando em um estado pró-trombótico (CONNORS; LEVY, 2020; RANUCCI et al., 2020). Verifica-se ainda, que a presença de macroplaquetas e agregação plaquetária foi um marcador de gravidade da doença (RAMPOTAS; PAVORD, 2021).

Em consonância com os achados da série plaquetária, os pacientes apresentaram aumento de esquizócitos e achados compatíveis com anemia, sobretudo em pacientes com COVID-19 que desenvolveram púrpura trombocitopênica trombótica (ALTOWYAN et al., 2020; BASCUÑANA et al., 2021; DALKIRAN et al., 2021; DOROOSHI et al., 2020; PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021; TEHRANI et al., 2021). A patogenia dessa condição na COVID-19 ainda não está completamente esclarecida, mas acredita-se que possa estar associada a hematopoiese anormal, agregação plaquetária nos pulmões, efeito citopático na medula óssea, reação autoimune e ao estado pró-trombótico desses pacientes (HOTTZ; BOZZA; BOZZA, 2018; LIPPI; PLEBANI; HENRY, 2020; XU; ZHOU; XU, 2020).

As alterações nos leucócitos de origem mieloide, sobretudo os neutrófilos e monócitos, podem refletir a característica inflamatória da doença, em um contexto de hiperinflamação e síndrome de liberação de citocinas (MEHTA et al., 2020). Verifica-se a presença de anomalias frequentes como as anomalias de pseudo-pelger-Huët, neutrófilos com diferentes graus de

segmentação nuclear e hipogranulação e monócitos displásicos, indicando um distúrbio de granulopoiese e monocitopoiese (AHNACH et al., 2020; AKÇABELEN; GÜRLEK GÖKÇEBAY; YARALI, 2021; BAHADUR et al., 2021; BERBER et al., 2021; LÜKE et al., 2020; SINGH et al., 2020). Estes achados devem ser valorizados, sobretudo considerando que tais alterações podem estar associadas à disfunção celular, culminando em um aumento da suscetibilidade a infecções secundárias (LÜKE et al., 2020; RAWSON et al., 2020; YANG et al., 2020).

As anomalias pseudo-Pelger-Huet estiveram associadas, ainda, à maior gravidade da doença. Tal achado pode sugerir que estas anomalias são mais frequentes em doentes em estágio avançado (BERBER et al., 2021). Contudo, novos estudos ainda precisam ser desenvolvidos para verificar o real papel desse achado na avaliação prognóstica da COVID-19.

Por fim, a avaliação da série linfóide indicou o achado frequente de manchas de Gumprecht (JEREZ; ERNST, 2020; PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021). Trata-se de um achado que representa o rompimento de linfócitos, seja em virtude de artefato de preparação ou de morte celular. Esse achado é frequente em pacientes com leucemia linfocítica crônica, tendo um valor prognóstico na doença (CHANG et al., 2016). Na COVID-19, o papel do achado ainda é incerto, contudo, o achado foi sugerido como altamente sensível (SADIGH et al., 2020).

Outro achado frequente na série linfóide foi a atipia linfocitária, comumente encontrada em diversas infecções virais, sobretudo na infecção por Epstein-barr e citomegalovírus (LIU et al., 2020). Ainda que seja um achado comum, a frequência ainda varia de acordo com os estudos (GÉRARD; HENRY; THOMAS, 2020; LIU et al., 2020; NAZARULLAH et al., 2020; PEZESHKI; VAEZI; NEMATOLLAHI, 2021). Apesar disso, sugere-se, portanto, a inclusão da COVID-19 como uma nova etiologia para o achado de linfócitos atípicos.

Conclusão

A partir da revisão de literatura realizada, verifica-se que a COVID-19 é capaz de promover alterações morfológicas em todas as linhagens celulares hematológicas, corroborando com o amplo espectro de manifestações da doença. Apesar de alguns achados serem comuns entre os estudos, incluindo as anomalias de pseudo-Pelger-Huet, displasia de monócitos, linfócitos e neutrófilos e agregação plaquetária, a sensibilidade e especificidade destes achados na COVID-19 ainda é incerta. Para tanto, novos estudos ainda devem ser

desenvolvidos para avaliar de forma adequada o valor do esfregaço de sangue periférico como ferramenta diagnóstica e de avaliação prognóstica e de resposta terapêutica na COVID-19.

Referências

- ADEWOYIN, A. S.; NWOGO, B. Peripheral blood film - a review. **Annals of Ibadan postgraduate medicine**, v. 12, n. 2, p. 71–79, dez. 2014.
- AHNACH, M. et al. Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19. **Turkish journal of haematology**, v. 37, n. 4, p. 302–310, nov. 2020.
- AKÇABELEN, Y. M.; GÜRLEK GÖKÇEBAY, D.; YARALI, N. Dysplastic Changes of Peripheral Blood Cells in COVID-19 Infection. **Turkish journal of haematology**, v. 38, n. 1, p. 72–73, fev. 2021.
- ALTOWYAN, E. et al. COVID-19 presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **BMJ case reports**, v. 13, n. 12, dez. 2020.
- BAHADUR, S. et al. Changes in peripheral blood in SARS CoV-2 patients and its clinico-pathological correlation: A prospective cross-sectional study. **International journal of laboratory hematology**, v. 43, n. 6, p. 1334–1340, dez. 2021.
- BASCUÑANA, A. et al. Thrombotic Microangiopathy in a Kidney Transplant Patient With COVID-19. **Kidney medicine**, v. 3, n. 1, p. 124–127, 2021.
- BERBER, I. et al. Peripheral Blood Smear Findings of COVID-19 Patients Provide Information about the Severity of the Disease and the Duration of Hospital Stay. **Mediterranean journal of hematology and infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. e2021009, 2021.
- CAN, F. et al. Massive Platelet Clumping on Peripheral Blood Smear and Pseudothrombocytopenia in a Patient with COVID-19. **Balkan medical journal**, v. 38, n. 3, p. 194, maio 2021.
- CHANG, C.-C. et al. Clinical Significance of Smudge Cells in Peripheral Blood Smears in Hematological Malignancies and Other Diseases. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v. 17, n. 4, p. 1847–1850, 2016.
- CLÉ, D. V. Blood film in the era of streaming cells. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 39, n. 4, p. 295–296, 2017.
- CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033–2040, jun. 2020.
- CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, abr. 2020.
- DALKIRAN, T. et al. Thrombotic Microangiopathy in a Severe Pediatric Case of COVID-19. **Clinical medicine insights. Pediatrics**, v. 15, p. 11795565211049896, 2021.
- DOROOSHI, G. et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Conjunctivitis in a Patient with Coronavirus Disease 2019 Infection. **Advanced biomedical research**, v. 9, p. 71, 2020.

- FAN, H. et al. Cardiac injuries in patients with coronavirus disease 2019: Not to be ignored. **International journal of infectious diseases**, v. 96, p. 294–297, jul. 2020.
- GÉRARD, D.; HENRY, S.; THOMAS, B. SARS-CoV-2: a new aetiology for atypical lymphocytes. **British journal of haematology**, v. 189, n. 5, p. 845, jun. 2020.
- HOTTZ, E. D.; BOZZA, F. A.; BOZZA, P. T. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 121, 2018.
- JEREZ, J.; ERNST, D. M. High percentage of smudge cells in a patient with COVID19: Rediscovering their utility. **EJHaem**, jul. 2020.
- KROFT, S. H. Infectious diseases manifested in the peripheral blood. **Clinics in laboratory medicine**, v. 22, n. 1, p. 253–277, mar. 2002.
- LEE, C.-T.; TEO, W. Z. Y. Peripheral Blood Smear Demonstration of Lymphocyte Changes in Severe COVID-19. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 103, n. 4, p. 1350–1351, out. 2020.
- LIPPI, G.; PLEBANI, M.; HENRY, B. M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. **Clinica chimica acta**, v. 506, p. 145–148, jul. 2020.
- LIU, Y.-P. et al. Morphological changes of lymphocytes in peripheral blood smears of patients with COVID-19. **Annals of palliative medicine**, v. 9, n. 6, p. 4420–4422, nov. 2020.
- LÜKE, F. et al. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. **EJHaem**, jun. 2020.
- MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, mar. 2020.
- NAZARULLAH, A. et al. Peripheral Blood Examination Findings in SARS-CoV-2 Infection. **American journal of clinical pathology**, v. 154, n. 3, p. 319–329, ago. 2020.
- PASCUTTI, M. F.; ERKELENS, M. N.; NOLTE, M. A. Impact of Viral Infections on Hematopoiesis: From Beneficial to Detrimental Effects on Bone Marrow Output. **Frontiers in immunology**, v. 7, p. 364, 2016.
- PEZESHKI, A.; VAEZI, A.; NEMATOLLAHI, P. Blood cell morphology and COVID-19 clinical course, severity, and outcome. **Journal of hematopathology**, v. 14, n. 3, p. 221–228, set. 2021.
- RAMPOTAS, A.; PAVORD, S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. **Journal of clinical pathology**, v. 74, n. 11, p. 750–751, nov. 2021.
- RANUCCI, M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 7, p. 1747–1751, jul. 2020.
- RAWSON, T. M. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, dez. 2020.
- SADIGH, S. et al. Peripheral blood morphologic findings in patients with COVID-19. **International journal of laboratory hematology**, v. 42, n. 6, p. e248–e251, dez. 2020.
- SATHPATHI, S. et al. Comparing Leishman and Giemsa staining for the assessment of

- peripheral blood smear preparations in a malaria-endemic region in India. **Malaria journal**, v. 13, p. 512, dez. 2014.
- SHANG, W. et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 10, p. 2188–2192, out. 2020.
- SINGH, A. et al. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. **BMJ case reports**, v. 13, n. 5, maio 2020.
- TEHRANI, H. A. et al. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ; A case series and mini-review. **International immunopharmacology**, v. 93, p. 107397, abr. 2021.
- WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, mar. 2020.
- XAVIER, A. R. et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, n. 5, p. 1–9, 2020.
- XU, P.; ZHOU, Q.; XU, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. **Annals of hematology**, v. 99, n. 6, p. 1205–1208, jun. 2020.
- YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet**, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020.
- ZHENG, Y. et al. Clinical characteristics of 34 COVID-19 patients admitted to intensive care unit in Hangzhou, China. **Journal of Zhejiang University**, v. 21, n. 5, p. 378–387, maio 2020.