

HEMATOLOGIA CLÍNICA

Prof^ª. Daniela de Paula Jacobs Gil

Prof^ª. Izabelle Barroso Rocha Cerioli

Prof^ª. Rariucha Ludmilla Miranda Costa



Indaiat – 2021

1ª Edição



Copyright © UNIASSELVI 2021

Elaboração:

Prof^ª. Daniela de Paula Jacobs Gil

Prof^ª. Izabelle Barroso Rocha Cerioli

Prof^ª. Rariucha Ludmilla Miranda Costa

Revisão, Diagramação e Produção:

Centro Universitário Leonardo da Vinci – UNIASSELVI

Ficha catalográfica elaborada na fonte pela Biblioteca Dante Alighieri
UNIASSELVI – Indaial.

G463h

Gil, Daniela de Paula Jacobs

Hematologia clínica. / Daniela de Paula Jacobs Gil; Izabelle Barroso Rocha Cerioli; Rariucha Ludmilla Miranda Costa. – Indaial: UNIASSELVI, 2021.

234 p.; il.

ISBN 978-65-5663-602-3

ISBN Digital 978-65-5663-601-6

1. Hematologia. - Brasil. I. Gil, Daniela de Paula Jacobs. II. Cerioli, Izabelle Barroso Rocha. III. Costa, Rariucha Ludmilla Miranda. IV. Centro Universitário Leonardo Da Vinci.

CDD 616.15

APRESENTAÇÃO

Olá, acadêmico! Iniciaremos os nossos estudos da disciplina de Hematologia Clínica. Este livro didático está dividido em três unidades, e, em cada uma delas, serão abordados temas distintos a respeito da hematologia clínica, dividindo as linhagens celulares hematológicas: hemácias (série vermelha), leucócitos (série branca) e plaquetas, além de que esse ramo das análises clínicas estuda e pratica em um laboratório clínico. Além disso, este livro traz conceitos das mais diversas patologias clínicas encontradas no nosso sistema sanguíneo.

Nessa área das análises clínicas, o sangue e os órgãos, como baço, gânglios linfáticos, linfonodos e a própria medula óssea, são analisados e estudados por profissionais que detenham conhecimento em hematologia, sendo de extrema importância estarem capacitados a realizar pesquisas e diagnósticos de doenças relacionadas ao sangue.

A primeira unidade consiste no estudo da produção das células hematológicas, com grande foco na produção e na distribuição das hemácias. Abordando temas clínicos, levando você, acadêmico, a explorar a prática hematológica, da série vermelha. Abordaremos as alterações qualitativas e quantitativas do sangue; os processos patológicos dos eritrócitos, como alterações morfológicas das hemácias; a série vermelha, buscando maneiras de pesquisar doenças que alteram o eritrograma; e, por fim, as técnicas de exames laboratoriais hematológicos: série vermelha.

A Unidade 2 está relacionada ao estudo da série branca, abordando temas de definições do estudo imunológico. Estudaremos a definição e a diferenciação dos leucócitos, além das causas do aumento/diminuição na contagem dos leucócitos. Por fim, discutiremos as leucemias e as classificações, diagnóstico e tratamento.

Quando chegarmos à Unidade 3, deparar-nos-emos com o estudo da hemostasia sanguínea, compreendendo a formação das células sanguíneas. Apresentaremos a importância da hemostasia, a divisão em primária e secundária, e a aplicação de hemoterapia dos concentrados de hemácia, plaquetas, plasma fresco e granulócitos.

Caro acadêmico, este será um desafio a buscar conhecimentos acerca dessa especialidade em que o profissional biomédico pode atuar.

Prof^a. Daniela de Paula Jacobs Gil

Prof^a. Izabelle Barroso Rocha Cerioli

Prof^a. Rariucha Ludmilla Miranda Costa



Você já me conhece das outras disciplinas? Não? É calouro? Enfim, tanto para você que está chegando agora à UNIASSELVI quanto para você que já é veterano, há novidades em nosso material.

Na Educação a Distância, o livro impresso, entregue a todos os acadêmicos desde 2005, é o material base da disciplina. A partir de 2017, nossos livros estão de visual novo, com um formato mais prático, que cabe na bolsa e facilita a leitura.

O conteúdo continua na íntegra, mas a estrutura interna foi aperfeiçoada com nova diagramação no texto, aproveitando ao máximo o espaço da página, o que também contribui para diminuir a extração de árvores para produção de folhas de papel, por exemplo.

Assim, a UNIASSELVI, preocupando-se com o impacto de nossas ações sobre o ambiente, apresenta também este livro no formato digital. Assim, você, acadêmico, tem a possibilidade de estudá-lo com versatilidade nas telas do celular, tablet ou computador.

Eu mesmo, UNI, ganhei um novo layout, você me verá frequentemente e surgirei para apresentar dicas de vídeos e outras fontes de conhecimento que complementam o assunto em questão.

Todos esses ajustes foram pensados a partir de relatos que recebemos nas pesquisas institucionais sobre os materiais impressos, para que você, nossa maior prioridade, possa continuar seus estudos com um material de qualidade.

Aproveito o momento para convidá-lo para um bate-papo sobre o Exame Nacional de Desempenho de Estudantes – ENADE.

Bons estudos!



BATE SOBRE O PAPO ENADE!



Olá, acadêmico!

Você já ouviu falar sobre o ENADE?

Se ainda não ouviu falar nada sobre o ENADE, agora você receberá algumas informações sobre o tema.

Ouviu falar? Ótimo, este informativo reforçará o que você já sabe e poderá lhe trazer novidades.



Vamos lá!

Qual é o significado da expressão ENADE?

EXAME NACIONAL DE DESEMPENHO DOS ESTUDANTES

Em algum momento de sua vida acadêmica você precisará fazer a prova ENADE.



Que prova é essa?

É **obrigatória**, organizada pelo INEP – Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira.

Quem determina que esta prova é obrigatória... O MEC – **Ministério da Educação**.

O objetivo do MEC com esta prova é o de avaliar seu desempenho acadêmico assim como a qualidade do seu curso.



Fique atento! Quem não participa da prova fica impedido de se formar e não pode retirar o diploma de conclusão do curso até regularizar sua situação junto ao MEC.

Não se preocupe porque a partir de hoje nós estaremos auxiliando você nesta caminhada.

Você receberá outros informativos como este, complementando as orientações e esclarecendo suas dúvidas.



Você tem uma trilha de aprendizagem do ENADE, receberá e-mails, SMS, seu tutor e os profissionais do polo também estarão orientados.

Participará de webconferências entre outras tantas atividades para que esteja preparado para #mandar bem na prova ENADE.

Nós aqui no NEAD e também a equipe do polo estamos com você para vencermos este desafio.

Conte sempre com a gente, para juntos mandarmos bem no ENADE!





Olá, acadêmico! Iniciamos agora mais uma disciplina e com ela um novo conhecimento.



Com o objetivo de enriquecer seu conhecimento, construímos, além do livro que está em suas mãos, uma rica trilha de aprendizagem, por meio dela você terá contato com o vídeo da disciplina, o objeto de aprendizagem, materiais complementares, entre outros, todos pensados e construídos na intenção de auxiliar seu crescimento.

Acesse o QR Code, que levará ao AVA, e veja as novidades que preparamos para seu estudo.

Conte conosco, estaremos juntos nesta caminhada!

SUMÁRIO

UNIDADE 1 – INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA HEMATOLOGIA CLÍNICA: SURGIMENTO, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS/CITOLÓGICAS E TÉCNICAS LABORATORIAIS APLICADAS À SÉRIE VERMELHA	1
TÓPICO 1 – HEMATOPOIESE.....	3
1 INTRODUÇÃO	3
2 PRODUÇÃO DE CÉLULAS SANGÜÍNEAS: O SANGUE E A HEMATOPOIESE.....	4
2.1 A HEMATOPOIESE FETAL	10
2.2 A ERITROPOIESE E O CONTROLE FISIOLÓGICO.....	11
2.3 HEMOGLOBINA	14
2.4 FORMAÇÃO DAS CÉLULAS DA SÉRIE VERMELHA: HEMÁCIAS	16
3 HISTOLOGIA E ANATOMIA DOS ÓRGÃOS HEMATOPOIÉTICOS.....	19
3.1 MIELOGRAMA.....	24
3.2 AVALIAÇÃO DO ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA E O REFLEXO NO SANGUE PERIFÉRICO	28
RESUMO DO TÓPICO 1.....	31
AUTOATIVIDADE	32
 TÓPICO 2 – PROCESSOS PATOLÓGICOS QUE ACOMETEM A LINHAGEM ERITROCITÁRIA: ALTERAÇÕES QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS	 33
1 INTRODUÇÃO	33
2 VISCOSIDADE PLASMÁTICA E VOLUMES SANGÜÍNEOS.....	33
3 HEMÓLISE.....	35
4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO EXAME HEMATOLÓGICO DA SÉRIE VERMELHA.....	37
4.1 HEMOGLOBINOMETRIA E HEMATIMETRIA.....	38
4.2 ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS.....	38
4.3 TÉCNICA DO ESFREGAÇO SANGÜÍNEO.....	40
5 POIQUILOCITOSE	42
6 ANÁLISE CRÍTICA DOS MÉTODOS HEMATOLÓGICOS DE ROTINA.....	48
LEITURA COMPLEMENTAR.....	50
RESUMO DO TÓPICO 2.....	52
AUTOATIVIDADE	53
 TÓPICO 3 – INTERPRETAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA	 55
1 INTRODUÇÃO	55
2 ANEMIAS EM GERAL	55
2.1 ANEMIAS CARENCIAL, FALCIFORME, HEMOLÍTICA, APLÁSTICA OU APLÁSICA	57
2.2 ANEMIAS POR MÁ FORMAÇÃO DE MEMBRANA	61
RESUMO DO TÓPICO 3.....	63
AUTOATIVIDADE	64

TÓPICO 4 – TÉCNICAS APLICADAS EM EXAMES LABORATORIAIS:	
AVALIAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA.....	67
1 INTRODUÇÃO	67
2 DOSAGEM DO HEMATÓCRITO	67
3 TÉCNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FALCIFORME	71
4 INVESTIGAÇÃO DE FRAGILIDADE OSMÓTICA	73
5 CONTAGEM DE RETICULÓCITOS	75
RESUMO DO TÓPICO 4.....	78
AUTOATIVIDADE	79
 REFERÊNCIAS.....	 81

UNIDADE 2 – LEUCÓCITOS E ALTERAÇÕES QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS.....	85
--	-----------

TÓPICO 1 – LEUCÓCITOS: TIPOS E FUNÇÕES.....	87
1 INTRODUÇÃO	87
2 LEUCÓCITOS	87
3 TIPOS DE LEUCÓCITOS E FUNÇÕES	90
3.1 NEUTRÓFILOS	90
3.2 EOSINÓFILOS	96
3.3 BASÓFILOS	98
3.4 MONÓCITOS	99
3.5 LINFÓCITOS	99
RESUMO DO TÓPICO 1.....	103
AUTOATIVIDADE	104

TÓPICO 2 – ALTERAÇÃO NO NÚMERO DE LEUCÓCITOS	107
1 INTRODUÇÃO	107
2 ALTERAÇÕES NOS NÚMEROS DE NEUTRÓFILOS	107
2.1 NEUTROFILIA.....	110
2.2 NEUTROPENIA.....	112
3 ALTERAÇÕES NOS NÚMEROS DE LINFÓCITOS	114
3.1 LINFOCITOSE.....	114
3.1.1 Linfocitose com linfócitos atípicos	115
3.2 LINFOPENIA	116
4 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE MONÓCITOS.....	117
4.1 MONOCITOSE	117
4.2 MONOCITOPENIA.....	119
5 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE EOSINÓFILOS	119
5.1 EOSINOFILIA	119
5.2 EOSINOPENIA	120
6 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE BASÓFILOS	120
7 OUTRAS ALTERAÇÕES NOS LEUCÓCITOS.....	121
7.1 GRANULAÇÕES TÓXICAS	121
7.2 VACUOLIZAÇÃO CITOPLASMÁTICA.....	122
7.3 CORPOS DE DÖHLE	123
7.4 HIPERSEGMENTAÇÃO NUCLEAR.....	124
7.5 SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI.....	125
7.6 ANOMALIA DE PELGER-HUET.....	125
7.7 PRESENÇA REACIONAL DE CÉLULAS MIELOIDES IMATURAS	126

RESUMO DO TÓPICO 2.....	128
AUTOATIVIDADE	129
 TÓPICO 3 – LEUCEMIAS	 131
1 INTRODUÇÃO	131
2 CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS	133
3 LEUCEMIAS AGUDAS	133
3.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	134
3.2 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA	138
4 LEUCEMIAS CRÔNICAS.....	142
4.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA	142
4.2 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA	147
LEITURA COMPLEMENTAR.....	150
RESUMO DO TÓPICO 3.....	154
AUTOATIVIDADE	156
 REFERÊNCIAS.....	 158
 UNIDADE 3 – HEMOSTASIA, TROMBOPOESE E COAGULAÇÃO	 161
 TÓPICO 1 – HEMOSTASIA PRIMÁRIA.....	 163
1 INTRODUÇÃO	163
2 HEMOSTASIA PRIMÁRIA	163
3 CÉLULAS ENDOTELIAIS	165
3.1 FATORES TROMBOGÊNICOS.....	166
3.1.1 Proteoglicanos.....	167
3.1.2 Trombomodulina.....	167
3.1.3 Proteína S.....	167
3.1.4 Inibidor da via do fator tecidual (<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor – TFPI</i>).....	167
3.2 ÓXIDO NÍTRICO	168
3.3 PROSTACICLINA (PGI ₂)	168
3.4 FATOR DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA (PAF)	168
3.5 ENDOTELINA	168
4 PLAQUETAS.....	169
5 TROMBOPOETINA.....	170
5.1 TROMBOCITOPOESE E/OU TROMBOPOESE	172
5.2 CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES DAS PLAQUETAS	173
6 ATIVAÇÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA.....	174
RESUMO DO TÓPICO 1.....	177
AUTOATIVIDADE	178
 TÓPICO 2 – HEMOSTASIA SECUNDÁRIA E FIBRINÓLISE	 179
1 INTRODUÇÃO	179
2 SÍNTESE DA COAGULAÇÃO E CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA	179
2.1 CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA	180
2.1.1 Via intrínseca.....	181
2.1.2 Via extrínseca.....	181
2.1.3 Via comum.....	182
2.2 PAPEL DOS FOSFOLIPÍDIOS	182
2.3 PAPEL DO FATOR TECIDUAL.....	183
2.4 MECANISMOS REGULADORES DA COAGULAÇÃO.....	183

3 SISTEMA FIBROLÍTICO.....	184
RESUMO DO TÓPICO 2.....	185
AUTOATIVIDADE	186
 TÓPICO 3 – DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA.....	 187
1 INTRODUÇÃO	187
2 DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA HEMOSTASIA	187
2.1 HEMOFILIA A	187
2.2 HEMOFILIA B.....	188
2.3 DOENÇA DE VON WILLEBRAND (VWD).....	189
2.4 OUTROS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DE FATORES DE COAGULAÇÃO	189
2.5 DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO ADQUIRIDOS	190
2.5.1 Deficiência de vitamina K.....	190
2.5.2 Hepatopatias.....	190
2.5.3 Outros distúrbios da coagulação adquiridos.....	191
2.6 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)	191
2.7 DEFICIÊNCIA NA COAGULAÇÃO CAUSADA POR ANTICORPOS.....	192
2.8 SÍNDROME DA TRANSFUSÃO MACIÇA.....	192
RESUMO DO TÓPICO 3.....	194
AUTOATIVIDADE	195
 TÓPICO 4 – TÉCNICAS DE EXAMES LABORATORIAIS – HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO	 197
1 INTRODUÇÃO	197
2 EXAMES QUE AVALIAM A HEMOSTASIA PRIMÁRIA	199
2.1 CONTAGEM DE PLAQUETAS.....	199
2.2 RETRAÇÃO DE COAGÚLO.....	202
2.3 TEMPO DE SANGRAMENTO E TEMPO DE COAGULAÇÃO.....	202
3 EXAMES QUE AVALIAM A HEMOSTASIA SECUNDÁRIA.....	203
3.1 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPa).....	203
3.2 TEMPO DE PROTROMBINA (TP).....	204
3.3 TEMPO DE TROMBINA (TT).....	204
3.4 FIBRINO GÊNIO.....	204
RESUMO DO TÓPICO 4.....	206
AUTOATIVIDADE	207
 TÓPICO 5 – HEMOTERAPIA E BANCO DE SANGUE.....	 209
1 INTRODUÇÃO	209
2 HEMOTERAPIA	209
2.1 HISTÓRICO DA HEMOTERAPIA NO BRASIL	210
2.2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA HEMOTERAPIA	211
3 TRIAGEM CLÍNICA DOS CANDIDATOS A DOADORES DE SANGUE	212
3.1 CANDIDATO À DOAÇÃO	212
3.2 TRIAGEM CLÍNICA	212
3.3 COLETA DO SANGUE.....	213
3.4 EXAMES LABORATORIAIS DO DOADOR.....	213
3.4.1 Doença de Chagas	214
3.4.2 Hepatites B e C	215
3.4.3 Hepatite B	215
3.4.4 Hepatite C	216
3.4.5 HIV.....	216

4 PROCESSOS IMUNO-HEMATOLÓGICOS PARA TRANSFUSÃO.....	218
4.1 TIPAGEM ABO: DIRETA E REVERSA	218
4.2 TIPAGEM RH – ANTÍGENO D (SISTEMA RHESUS)	219
4.3 PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES (PAI)	219
4.4 PROVA DE COMPATIBILIDADE (PROVA CRUZADA)	220
5 PRODUTOS HEMOTERÁPICOS	220
5.1 SANGUE TOTAL (ST).....	220
5.2 CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (CH).....	221
5.3 CONCENTRADO DE PLAQUETAS (CP).....	221
5.4 CONCENTRADO DE GRANULÓCITOS (CG)	222
5.5 PLASMA COMUM (PC).....	222
5.6 PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)	222
5.7 CRIOPRECIPITADO (CRIO).....	223
5.8 ALBUMINA HUMANA	224
LEITURA COMPLEMENTAR.....	225
RESUMO DO TÓPICO 5.....	228
AUTOATIVIDADE	229
REFERÊNCIAS.....	232

INTRODUÇÃO AO ESTUDO DA HEMATOLOGIA CLÍNICA: SURGIMENTO, ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS/CITOLÓGICAS E TÉCNICAS LABORATORIAIS APLICADAS À SÉRIE VERMELHA

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- conhecer a formação das células sanguíneas que compõem os órgãos hematopoiéticos nos aspectos histológico e citológico;
- entender as células eritrocitárias, as principais alterações dos glóbulos vermelhos e a causa do aparecimento de algumas patologias que estão relacionadas a elas;
- compreender o estudo dos exames hematológicos com análises de técnicas e laudos com a interpretação de valores de referência;
- conhecer os exames solicitados em um laboratório de hematologia;
- conhecer e identificar as principais características de anemias do ponto de vista laboratorial.

PLANO DE ESTUDOS

Esta unidade será dividida em quatro tópicos. No decorrer da unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – HEMATOPOESE

TÓPICO 2 – PROCESSOS PATOLÓGICOS QUE ACOMETEM
A LINHAGEM ERITROCITÁRIA: ALTERAÇÕES
QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS

TÓPICO 3 – INTERPRETAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA

TÓPICO 4 – TÉCNICAS APLICADAS EM EXAMES LABORATORIAIS:
AVALIAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA



Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.

HEMATOPOESE

1 INTRODUÇÃO

Caro acadêmico, iniciaremos mais uma disciplina clínica, e, nela, conheceremos as teorias e os parâmetros práticos desse mundo incrível que é a Hematologia Clínica.

Nessa especialidade da análise clínica, o sangue e os órgãos, como baço, gânglios linfáticos, linfonodos e a própria medula óssea, são analisados por profissionais com amplo conhecimento em hematologia, sendo de extrema importância estarem capacitados a realizar pesquisas e diagnósticos de doenças relacionadas ao sangue.

Um analista clínico carrega as responsabilidades de analisar e de compreender doenças que possam interferir em parâmetros de exames sanguíneos e afetar órgãos hematopoiéticos, como citado, a medula óssea, que, como veremos no decorrer da unidade, é a responsável pela produção de hemácias, leucócitos e plaquetas.

Acadêmico, acreditamos que, em algum momento, você já ouviu falar do exame de hemograma completo, pois bem, ele apresenta esse nome por investigar os três parâmetros hematológicos: hemácias, leucócitos e plaquetas. Através do hemograma completo e de outros exames de sangue complementares, o profissional analista clínico consegue investigar alguma alteração e descobrir falhas na produção de células sanguíneas etc. Exames como esse e como outros que abordaremos são analisados no setor de hematologia clínica, por um profissional capacitado e, muitas vezes, com especialização na área.

Neste tópico, serão apresentadas a produção e a liberação das células, em especial, os glóbulos vermelhos, citando o órgão de origem e o crescimento celular. Juntos, compreenderemos a histologia desses órgãos, que participam da hematopoese. Você já ouviu ou parou para entender a importância do exame de mielograma? E o reflexo que ele causa para uma boa interpretação do exame de sangue periférico? Pois então, prepare-se para embarcar nesse primeiro contato com a hematologia clínica.

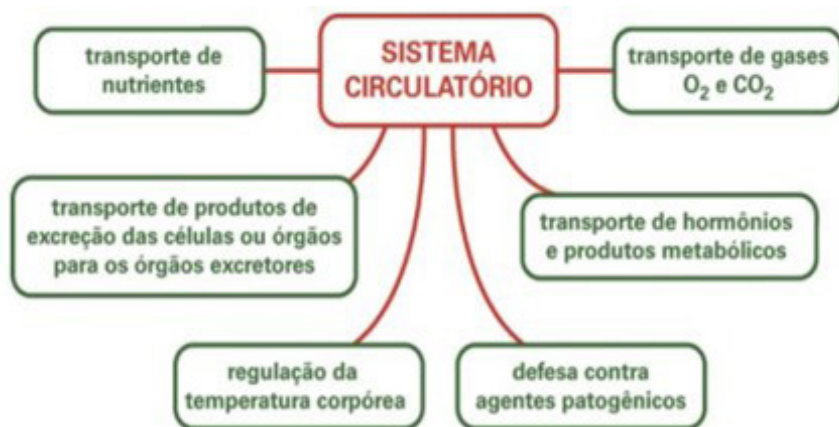
2 PRODUÇÃO DE CÉLULAS SANGUÍNEAS: O SANGUE E A HEMATOPOIESE

Primeiramente, para entrarmos nesse estudo clínico, precisamos relembrar de alguns conceitos abordados na disciplina básica de Hematologia. Então, vamos lá!

Começaremos a falar do sangue e dos constituintes, você lembra o que é sangue? Bom, o sangue é um tecido conjuntivo fluído, que apresenta uma enorme composição de matriz extracelular, que circula por todo corpo através dos vasos sanguíneos (MARTY; MARTY, 2015).

O sangue tem inúmeras funções, as quais estão associadas aos componentes, como o transporte de oxigênio, que vai dos pulmões aos tecidos, e o CO₂, que vai dos tecidos aos pulmões. Tem função de transporte dos nutrientes, principalmente, daqueles que são absorvidos pelo trato gastrointestinal, que vão para o fígado, e aqueles do fígado, que vão para os demais tecidos, interligando o transporte de hormônios, medicamentos e excreção de resíduos sanguíneos. Nesse sistema, concentram-se a defesa do organismo e a presença de imunoglobulinas e proteínas. Nele, encontramos as plaquetas que atuam na hemostasia e na reconstituição endotelial. Observam-se células capazes de regular a manutenção do pH, participando do equilíbrio ácido-base e da manutenção do equilíbrio iônico mediante a transferência de íons, assim como da manutenção da hidratação residual e da temperatura corporal (HOFFBRAND, 2013).

FIGURA 1 – ESQUEMA DO SISTEMA CIRCULATÓRIO



FONTE: <<https://bit.ly/3xJHyks>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

Qual o volume sanguíneo presente no corpo humano? Já parou para pensar? O volume do sangue circulante é denominado de volemia, e esse termo corresponde, aproximadamente, 75ml/kg de volume (SAKABE *et al.*, 2004).

Pensando em um paciente que pesa 60kg, esse mesmo paciente teria, no seu volume sanguíneo, um total de 4,5L de sangue. Entrando rapidamente neste assunto de volume sanguíneo, temos que entender os termos técnicos utilizados para quando o paciente apresenta um quadro de hemorragia, problemas renais, ou, até mesmo, um quadro de desidratação moderado à grave, que perde um pouco do volume sanguíneo. Esse termo, dentro das análises hematológicas, é interpretado como **hipovolemia** (SAKABE *et al.*, 2004).

Quando o paciente entra em uma perda de 70-80% do sangue, pode apresentar um quadro de **choque hipovolêmico**, geralmente, ocasionado por um problema cardíaco, devido à diminuição do volume sanguíneo, como citado anteriormente, podendo ser hemorrágico. Em algumas situações, pacientes que apresentam sangramentos espontâneos, como é o caso das coagulopatias – hemofilias, e não hemorrágicos, que ocorrem por uma perda sanguínea pelo trato gastrointestinal, pelos rins, por uma pancreatite aguda etc.

Na hipervolemia, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo, gerando excesso, que pode se dar pela absorção de grandes quantidades de líquidos, ocorrendo um desequilíbrio hidroeletrolítico (ácido-base), geralmente, ocasionado pela má administração de medicamentos ou em casos raros de cirurgias (SAKABE *et al.*, 2004).

Analisando o exposto a seguir, notam-se os volumes totais sanguíneos.

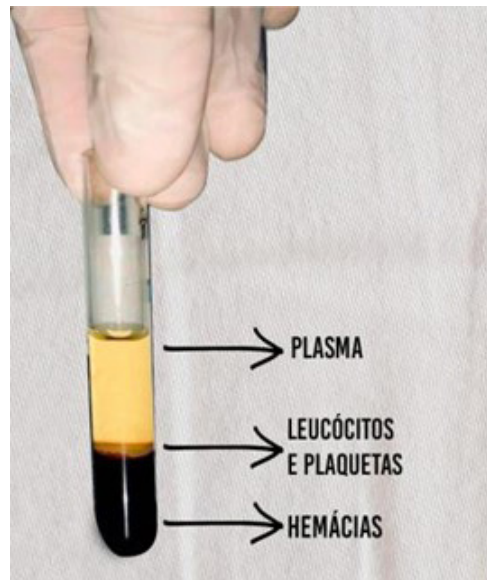
QUADRO 1 – VALORES MÉDIOS DE VOLUMES SANGÜÍNEOS EM HOMENS E MULHERES

Homem (75 Kg de peso)	Mulher (55 Kg de peso)
Volume de eritrócitos 2.120 ml	Volume de eritrócitos 1.390 ml
Volume de plasma 2.560 ml	Volume de plasma 2.010 ml
Volume de sangue total 4.680 ml	Volume de sangue total 3.400 ml

FONTE: <<https://siteantigo.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/medicina/hemograma-o-volume-do-sangue/20318>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

Ao analisarmos o sangue macroscopicamente, depois de passar por um processo de centrifugação, observa-se um desmembramento (separação) da mistura heterogênea que é esse tecido. Ocorrendo a separação, surgem dois principais componentes.

FIGURA 2 – SANGUE TOTAL CONTENDO EDTA APÓS O PROCESSO DE CENTRIFUGAÇÃO



FONTE: A autora

Como apresentado, o plasma se refere à parte líquida do sangue, mas o que significa “parte líquida”? O plasma é composto por 90% de água, os outros restantes são sais, glicose, aminoácidos, vitaminas e ureia. Dentro do sangue, ocorre a passagem de inúmeros componentes que são essenciais para o nosso crescimento de forma saudável.

Quando citamos os sais, sabemos que ocorre uma dissociação (ionização), na qual o organismo capta vários íons, como sódio, cloreto, potássio, cálcio, tudo de uma forma bem circulante na corrente sanguínea. No exemplo da glicose, como vimos na disciplina de Bioquímica Básica e Metabolismo, a glicose é uma fonte de energia para a maioria das células, tendo, na circulação sanguínea, a presença de outros monossacarídeos, como a frutose, galactose, que chegam ao fígado para serem metabolizados.

Os aminoácidos, que são importantíssimos na produção das proteínas, também estão presentes no sangue. Em geral, toda ou qualquer célula viva, que deve produzir uma série de proteínas, precisa estar nutrida de aminoácidos, visto que são consideradas elementos funcionais da célula humana. As vitaminas também merecem atenção, pois são essenciais nas estruturas, como os ácidos nucleicos e as bases nitrogenadas (PIRES *et al.*, 2006).

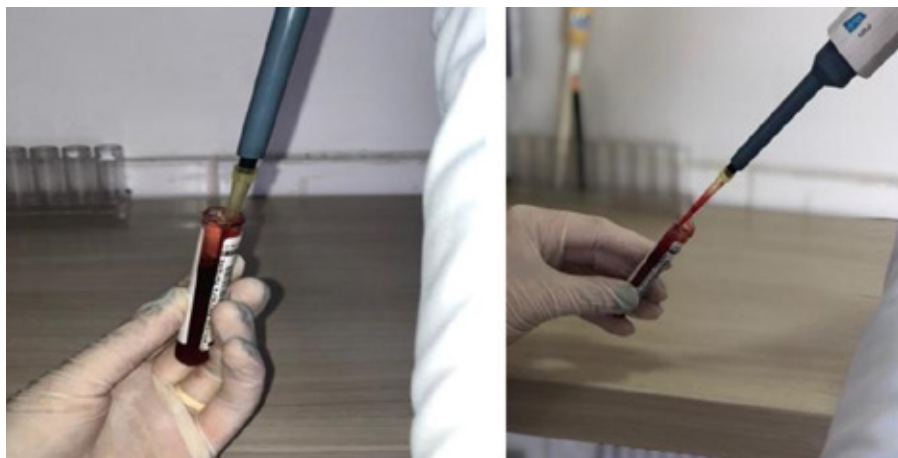


Acadêmico, não se pode deixar de mencionar, além de relembrar que as nossas proteínas são criadas a partir das nossas informações genéticas.

Fazendo parte da estrutura líquida do sangue, a ureia é um composto orgânico cristalino de função excretora nitrogenada. Inúmeras células presentes no sangue produzem resíduo, conhecido como amônia, o qual vai para o fígado, que metaboliza essa substância, transformando-a em algo menos prejudicial, menos tóxico, nesse caso, a ureia. É levada para o órgão excretor, o rim, a partir do qual é filtrada e eliminada através da urina (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007).

Além de todos esses componentes citados, não podemos deixar de citar, rapidamente, as proteínas, que, em algumas situações, conseguem ser mais ou menos diluídas na água. É necessário entender que a maior porção das proteínas presentes no sangue é composta pela **albumina**, que, dentro da nossa corrente sanguínea, tem a função de transportar ácidos graxos (por serem apolares), além de controlar a viscosidade do sangue (PIRES *et al.*, 2006).

FIGURA 3 – SANGUE EM EDTA COM ALTA VISCOSIDADE (ESPESSO)



FONTE: A autora

Por isso, é importante destacar que alguns problemas ocasionados por essa alta viscosidade sanguínea, muitas vezes, ocorrem por um elevado índice de proteínas relacionadas, como no caso da albumina, que pode levar distúrbios ao fluxo sanguíneo em algumas áreas do corpo, destacando-se a síndrome de **hiperviscosidade do sangue** (SAKABE *et al.*, 2004).



Segue um fragmento do artigo **Trombose de veia central da retina bilateral associada à síndrome de hiperviscosidade sanguínea - Relato de caso**, para demonstrar a importância da viscosidade adequada.

Relato de caso de um paciente masculino de 16 anos de idade com queixa inicial de baixa da acuidade visual e que, no exame oftalmológico, foi encontrado edema de papila bilateral, que evoluiu para trombose da veia central da retina em ambos os olhos. Na investigação laboratorial, foi feito diagnóstico de um mieloma múltiplo tipo IgA, que cursava com síndrome de hiperviscosidade sanguínea, o que explicava o quadro oftalmológico. Após tratamento específico, o paciente apresentou melhora da acuidade visual e do aspecto fundoscópico. O achado de oclusão de veia central da retina bilateral pode levar ao diagnóstico de importantes doenças sistêmicas. Os achados fundoscópicos podem servir de parâmetro na avaliação do tratamento.

Leia mais em <https://www.scielo.br/pdf/abo/v68n1/23272.pdf>.

Acadêmico, já parou para analisar que os níveis de albumina controlam o fluxo sanguíneo? Esse controle de “albuminação” do sangue se faz para controlar, além da viscosidade, a distribuição do plasma na região tecidual, ou seja, quanto mais líquido, “mais fluido” for o sangue, mais plasma consegue ser notado na matriz extracelular, invadindo os tecidos (PIRES *et al.*, 2006).



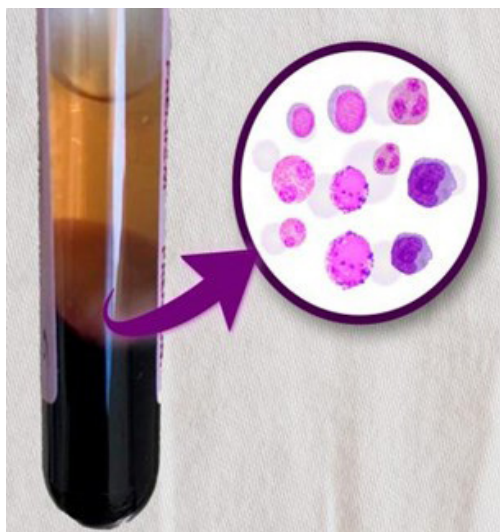
Acadêmico, para melhor entendimento da albumina, sugerimos a leitura de uma parte do livro **Bioquímica Clínica para o Laboratório**: Princípios e Interpretações de Valter T.

Um bom exemplo do que foi colocado: Quando um atleta de fisiculturismo termina o treino, consegue observar, macroscopicamente, uma elevação dos músculos do bíceps, e isso ocorre, conseqüentemente, por parte do extravasamento de plasma na corrente sanguínea para dentro do tecido muscular. Esse “inchaço” é decorrente da entrada do plasma no tecido, e essa quantidade de água é controlada pela albumina.

Também consegue realizar boa parte da retenção de líquido dentro da corrente sanguínea, ou seja, menos albumina faz com que esse líquido se espalhe rapidamente para dentro dos tecidos. Um exemplo clínico é quando um paciente sofre uma lesão forte e, na região lesionada, forma-se um edema. Esse inchaço formado tem uma grande ligação com a albumina extravasada nos tecidos (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). A partir da albumina, observamos o controle da pressão osmótica, pois, quando ocorre a queda dessa proteína, é relativamente notada uma queda na barreira osmótica, liberando grande quantidade de plasma sanguíneo.

Como citado no início deste tópico, encontramos o plasma sanguíneo, macroscopicamente, após o processo de centrifugação. Em um tubo de EDTA (anticoagulante), conseguimos diferenciar dos leucócitos e das hemácias. A visualização se faz presente em uma fina camada branca, ali, são encontradas as imunoglobulinas, estas que realizam a função de imunidade corporal (anticorpos), que estão circulando a todo momento no organismo.

FIGURA 4 – OS PRINCIPAIS LEUCÓCITOS ANALISADOS EM SAGUE PERIFÉRICO



FONTE: A autora



Todo estudo dos glóbulos brancos (leucócitos) será visto na Unidade 2 deste livro. Voltaremos a falar mais deles.

Agora, acadêmico, já parou para pensar de onde surgem as hemácias? Os leucócitos e as plaquetas? Entenderemos todo esse surgimento no decorrer das unidades.

2.1 A HEMATOPOIESE FETAL

O período do processo hematopoiético, quando encontrado em um adulto, é notável, graças aos focos de hematopoiese transitórios que ocorrem em uma sequência de fases: embrionário, hepatoesplênico e período medular (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Na literatura de outras décadas, destacava-se que a hematopoiese fetal ou embrionária iniciava no mesoderma do saco vitelino, e as células-tronco (*Stem-cell*) desenvolvidas na vesícula vitelina. Com o passar dos dias, isso se alojava no fígado, o timo e a medula óssea, gerando a hematopoiese final (HOFFBRAND, 2013).

Com a atualização dos estudos nas literaturas da hematologia, foi descoberta a presença de focos hematopoiéticos estabilizados na região do mesonefro, notando-se que não só na vesícula vitelina pode ocorrer hematopoiese embrionária (HOFFBRAND, 2013).

A fase embrionária acontece na quarta semana de gestação, apresentando a localidade na parede da vesícula vitelina, mais especificamente, na lâmina mesodérmica. Histologicamente, são encontrados grupos celulares de um tamanho reduzido e, no interior, apresentam-se células mesenquimais que se subdividem em uma nova espécie celular conhecida como hemangioplástica (BARCELOS; AQUINO, 2018).

As células que migram para determinado local desses grupos celulares se encontram em processo de diferenciação, ganhando formas alongadas e achatadas, chamadas de **Ilhotas de Wolff-Pander**. No interior dessas ilhotas, encontram-se grandes quantidades de células, uma com a outra, e isoladas por um líquido (matriz fluida ou plasma) ali presente. Os vasos sanguíneos surgem quando as Ilhotas Wolff-Pander elevam o volume, ocorrendo, assim, a formação dos vasos sanguíneos de caráter primitivo (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Na parede da vesícula vitelina, existem células que apresentam características endoteliais primitivas e outras que são encarregadas de estarem no interior dessas células, sendo precursoras dos elementos sanguíneos. Quando as células endoteliais atingem determinada idade, desprendem-se da parede, ganhando um formato mais esférico, sendo denominadas, agora, de precursores hematopoiéticos (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Na segunda fase citada, hepatoesplênico, entre a sexta semana de gestação, o processo hematopoiético não ocorre mais na vesícula vitelina. O período “hepatoesplênico” recebe esse nome por ter a iniciação com as células do fígado e baço do embrião. Quando ocorre o aumento da massa hematopoiética, células migram de maneira permanente até a 28ª semana para o interior do baço (HOFFBRAND, 2013).

Na última fase do processo de hematopoiese embrionária, apresenta-se o período medular, ocorrendo nas cavidades dos ossos, situando, no interior, a proliferação de células com grânulos – granulocíticas e megacariócitos, chegando perto da vigésima semana, com início da formação dos linfonodos (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Por fim, o processo de hematopoiese se instala depois do nascimento na medula óssea, enquanto o fígado e o baço apresentam pouca contribuição no processo final.

2.2 A ERITROPOIESE E O CONTROLE FISIOLÓGICO

A hemácia é produzida e passa pela etapa de maturação na medula óssea (local de produção). Esse processo recebe o nome de eritropoiese (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Em um paciente estável, os glóbulos vermelhos são produzidos na medula óssea, mas quando são analisadas alterações em graus de anemias graves, por exemplo, nota-se um ponto morfológico: a produção passa a ser no baço e no fígado, exceto os fetos, primeiro local de produção (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para a hemácia chegar ao grau de maturação final, passa por várias etapas, e apresenta mudanças significativas no núcleo e no citoplasma, lembrando que, quando a hemácia se torna “adulta” para cair na corrente sanguínea, precisa se desprender do núcleo, tornando-a anucleada (YE; ROUAUL, 2010).

Iniciando a etapa de diferenciação celular da categoria eritroide, a *stem cell* hematopoiética multipotente gera uma maturação em cima de progenitores mielóides, sofrendo maturação para os **proeritroblastos**, chegando aos **eritroblastos** e adquirindo a forma de um **eritrócito** (CAMASCHELLA; PAGANI, 2010). Observe, a seguir, o processo fisiológico de cada etapa de um eritrócito.

Um mineral que merece destaque nesse processo de maturação e diferenciação das hemácias é o **ferro**, trazendo a síntese de **hemoglobina** para o interior da célula pelos eritoblastos em processo de desenvolvimento (CAMASCHELLA; PAGANI, 2010).

TABELA 1 – CÉLULAS DA LINHAGEM ERITROCITÁRIA EM FORMAÇÃO

Célula	Diâmetro, relação N/C	Citoplasma	Núcleo
Pró-eritroblasto	14-20 µm, Alta (4/1)	Escasso, em coroa, halo claro, perinuclear	Cromatina avermelhada, clara, homogênea, finamente reticulada
Eritroblasto basófilo	12-17 µm, Média (1/1)	Mais amplo, em coroa, intensamente basófilo	Central, cromatina irregular com condensações
Eritroblasto policromatófilo	10-15 µm, Baixa (1/4)	Azul pálido-cinza, tom lilás	Central, redondo, cromatina condensada
Eritroblasto ortocromático	8-12 µm, Muito baixa (1/8)	Abundante, acidófilo	Pequeno, condensado, central ou excêntrico

FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2013)

A responsável por realizar o transporte do ferro para a circulação na corrente sanguínea é a **transferrina**, que entrega esse mineral aos eritroblastos através da ponte **transferrina diferrica** com o **coletor de transferrina TfR1**. Chegando no interior de um eritroblasto, a mitocôndria usa o ferro para realizar duas sínteses, a primeira, de **Heme**, e, a outra, a síntese de **clusters Fe-S** (CAMASCHELLA; PAGANI, 2010).



Acadêmico, para um melhor entendimento dos clusters Fe-S e da transferrina TfR1, sugerimos a leitura do seguinte artigo: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v30n5/v30n5a12.pdf>.

Com essa absorção pelas mitocôndrias, nota-se um bom funcionamento dos grupos prostéticos de algumas proteínas ali presentes (destacando a proteína reguladora do ferro – IRP1), quando comparado às citosólicas (CAMASCHELLA; PAGANI, 2010).

Além da forma extremamente adequada, a plasticidade do glóbulo sanguíneo normal favorece, de modo extraordinário, a passagem rápida pela microcirculação: toda modificação de forma ou de plasticidade do eritrócito determina uma dificuldade circulatória e contribui para a destruição precoce das hemácias.

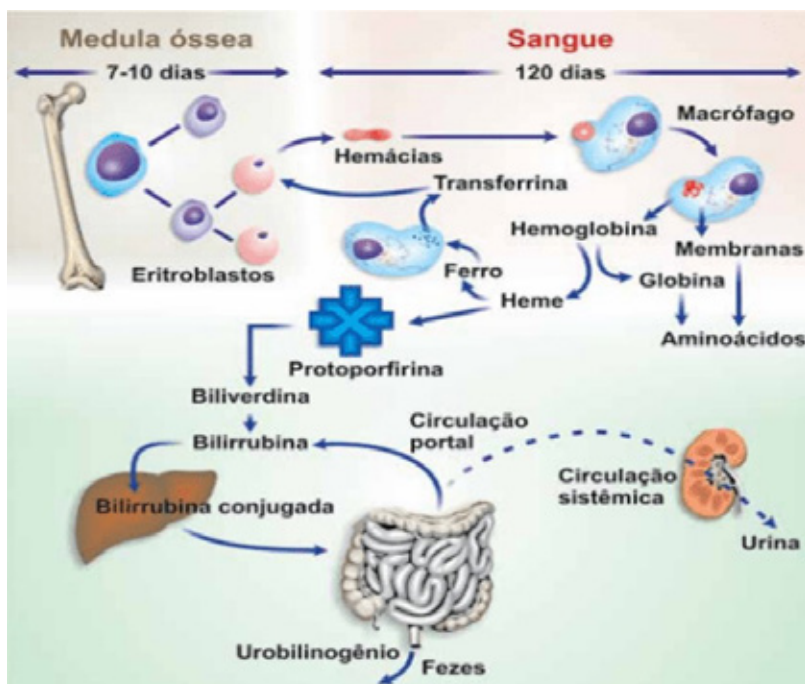
Apresentando um tempo de vida de 120 dias, por esgotamento metabólico e condições que o próprio organismo causa em aspecto degenerativo, as hemácias circulantes, na corrente sanguínea, são removidas e destruídas pelas próprias células do sistema imunológico: monócito e macrófago. Levando os restos celulares para o baço, o fígado e a medula óssea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Porventura de alguma doença adquirida e o paciente precisar realizar a remoção do baço, esse procedimento não interfere nesse processo, pois a destruição medular continua sem apresentar nenhuma alteração, exceto quando ocorre a hemólise patológica, no caso de esferocitose e em paciente talassêmico, com esplenomegalias que necessitam de transfusão imediata (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Quando destruído pelo sistema monocítico-macrofágico, o eritrócito é separado, como no caso da hemoglobina e da membrana. Situações que envolvem as proteínas e os fosfolipídios, estes digeridos pelo processo. A macromolécula de hemoglobina é quebrada em globina e a heme realiza abertura do anel da protoporfirina, dando abertura para o ferro e formando a **bilirrubina** (GANZ; NEMETH, 2012).

Acadêmico, como descrito na disciplina de Bioquímica Básica e Metabolismo, a hemoglobina, quando decomposta em globina, é metabolizada, dando vida aos aminoácidos presentes na corrente sanguínea.

FIGURA 5 – CICLO DE VIDA DOS ERITRÓCITOS PRODUZIDOS NA MEDULA ÓSSEA



FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2013)

2.3 HEMOGLOBINA

Caro acadêmico, você já parou para pensar por que a cor do nosso sangue é vermelha? Ele recebe essa coloração devido a uma proteína tetramero existente no interior das hemácias, conhecida como **hemoglobina**.

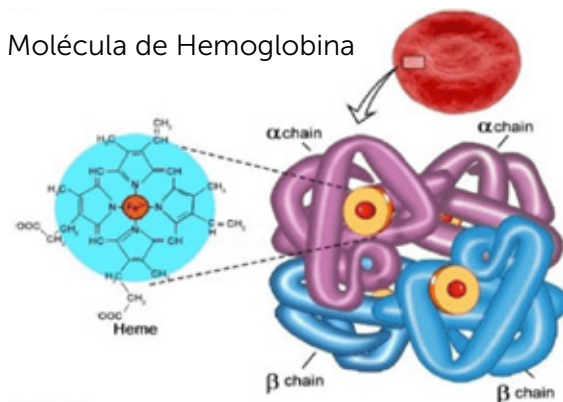
Carregando a responsabilidade de transportar gases importantes para a manutenção dos órgãos e tecidos, como oxigênio e dióxido de carbono, essa proteína é de exclusividade das hemácias.

Segundo Marengo-Rowe (2006), a hemoglobina apresenta uma estrutura tetramérica constituída por dois pares de cadeias globínicas diferentes, que são codificadas por dois agrupamentos de genes distintos. As cadeias globínicas podem ser alfa (α), beta (β), zeta (ζ), gama (γ), epsilon (ϵ) ou delta (δ), e são produzidas durante o desenvolvimento do corpo humano, em quantidades variáveis. Dependendo das cadeias globínicas presentes na estrutura tetramérica de uma hemoglobina, esta pode ser conhecida por Hb Gower 1 ($\zeta 2\epsilon 2$), Hb Portland ($\zeta 2\gamma 2$), Hb Gower 2 ($\alpha 2\epsilon 2$), Hb Fetal (Hb F) ($\alpha 2\gamma 2$), Hb Adulta (Hb A) ($\alpha 2\beta 2$) ou Hb Adulta minor (Hb A2) ($\alpha 2\delta 2$).

Nota-se que boa parte dos grupos heme é apreendida pelo retículo endotelial e, por isso, sofre alguma quebra enzimática. Assim, a seguir, observe a estrutura das cadeias de hemoglobina.

Como vimos na disciplina de Bioquímica Básica e Metabolismo, a hemoglobina é fragmentada em partes, ocorrendo a separação em globina e grupos heme. O grupo das globinas é degradado e sintetizado para originar moléculas de aminoácidos para ser utilizado novamente pelo organismo. O grupo heme passa pelo processo de fagocitose no fígado, baço e medula óssea, originando a substância amarelada conhecida como **bilirrubina**. Iniciando o processo de absorção, nesses órgãos, o ferro é transportado com a ferritina para dentro da corrente sanguínea, sendo reutilizado para a formação de novos grupos heme.

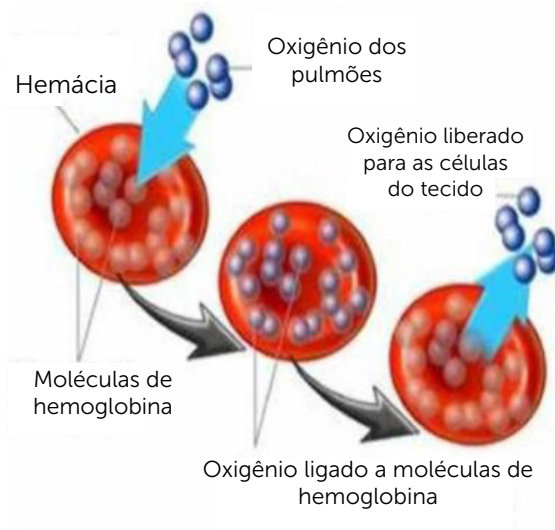
FIGURA 6 – ESTRUTURA FIGURADA DAS CADEIAS DE HEMOGLOBINAS



FONTE: <<https://bit.ly/3eig5OT>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

A distribuição dessa macromolécula é feita através da interação da hemoglobina com o oxigênio do ar (que pode ser inspirado ou absorvido, como na respiração cutânea) (BERG; SACKS, 2008). Devido a isso, forma-se o complexo **oxi-hemoglobina**, representado pela notação HbO_2 .

FIGURA 7 – TRANSPORTE DE OXIGÊNIO PELA HEMÁCIA



FONTE: <<https://www.biologianet.com/biologia-celular/hemoglobina.htm>>. Acesso em: 18 jan. 2021.

Chegando às células do organismo, o oxigênio é liberado e o sangue arterial (vermelho) se transforma em venoso (vermelho arroxeado). A hemoglobina livre pode ser reutilizada no transporte do oxigênio. A hemoglobina distribui o oxigênio para as todas as partes do corpo irrigadas por vasos sanguíneos (BERG; SACKS, 2008).

A hemoglobina pode ser encontrada dispersa no sangue ou em várias células especializadas (BERG *et al.*, 2008). O aumento de glóbulos vermelhos no sangue (eritrocitose), geralmente, dá-se por uma adaptação fisiológica do organismo em locais de altitude elevada.



Caro acadêmico, para um melhor entendimento da elevação dos níveis de hemoglobina, sugerimos a leitura do seguinte artigo, presente no link a seguir: <https://www.efdeportes.com/efd186/alteracoes-hematologicas-de-exercicios-fisicos.htm>.

Uma vez que o aumento em quantidade dos glóbulos vermelhos favorece o transporte de oxigênio pelo sangue, o uso melhora a performance de atletas, principalmente, em esportes que necessitam de muita resistência (BERG; SACKS 2008).

Quando os atletas realizam treino em locais de alta altitude, a pequena concentração de oxigênio estimula a produção natural de EPO, **Eritropoietina**, hormônio que aumenta o número de glóbulos vermelhos e da capacidade muscular. Ao retornar para as baixas altitudes, o corpo está mais preparado e a resistência está maior.

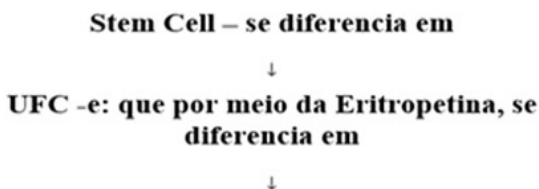
2.4 FORMAÇÃO DAS CÉLULAS DA SÉRIE VERMELHA: HEMÁCIAS

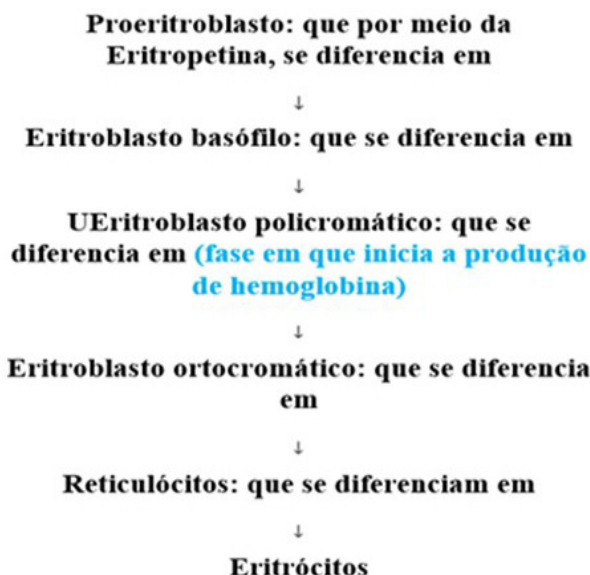
Anteriormente, vimos que a medula óssea é o principal órgão de produção das células do sistema hematológico (hemácias, leucócitos e plaquetas). Quando mencionamos os aspectos morfológicos, precisamos entender como são descritas a forma e a estrutura externa de cada célula. A complexidade de uma hemácia, que apresenta vida média, formada por uma membrana plasmática e pelo citoplasma, confere uma característica importante: ser uma célula anucleada.

No aspecto morfológico, o eritrócito (hemácia) apresenta fatores importantes, como exemplo, a vitamina B12, que auxilia na formação do grupo heme, ligando-se à molécula de oxigênio, e o ácido fólico, que interage a todo momento no processo da formação dos glóbulos vermelhos (HOFFBRAND, 2013). Quando ocorre um déficit de um desses elementos, observamos que a célula não é capaz de duplicar, de forma correta, o ácido desoxirribonucleico (DNA). Ainda, na diferenciação do processo de mitose, ocorre a elevação do citoplasma, com dificuldade de duplicação, causando uma deformidade celular, gerando a anemia megaloblástica, a qual abordaremos no decorrer desta unidade (HOFFBRAND, 2013).

Todo o processo de maturação e proliferação, para gerar uma hemácia, ocorre dentro da medula óssea, a partir de um eritroblasto, observado em objetiva de 100x e 40x, respectivamente, recebendo o nome de eritropoiese (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

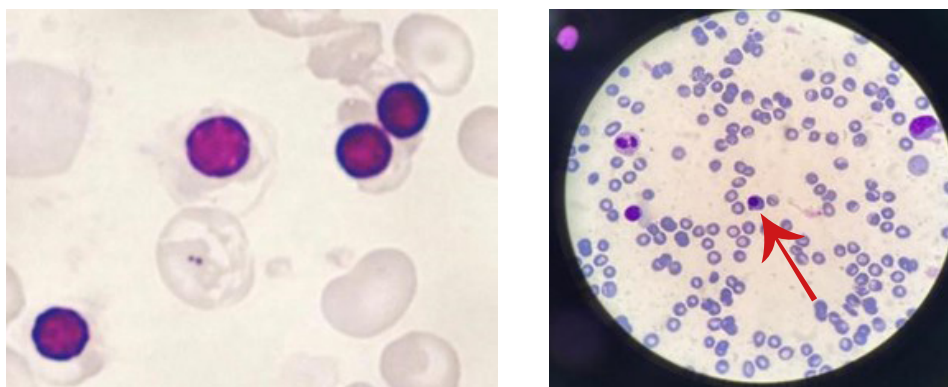
FIGURA 8 – SEQUÊNCIA DO PROCESSO DE MATURAÇÃO DE UM ERITRÓCITO A PARTIR DA STEM CELL - LINHAGEM DOS ERITRÓCITOS





FONTE: <<https://cadernodefarmacia.blogspot.com/2012/11/eritropoiese.html>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

FIGURA 9 – ERITROBLASTO ORTOCROMÁTICO, VISTO EM OBJETIVA DE 100X E 40X, RESPECTIVAMENTE

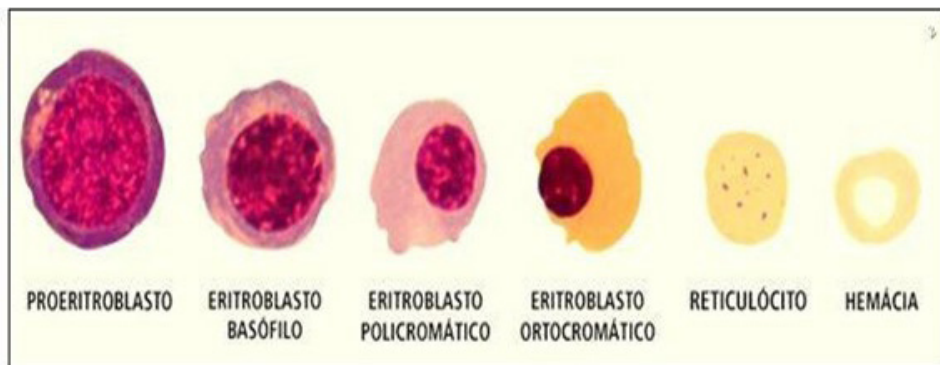


FONTE: A autora

Depois que passa pelo evento de enucleação, como falamos anteriormente, para uma hemácia madura, entra na corrente sanguínea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Nos próximos tópicos desta unidade, estudaremos o **reticulócito**, que recebe esse nome quando a célula passa pelo processo de enucleação ainda carregada, dentro de si, com quantidades suficientes de RNA, e boa parte da síntese proteica passando da medula óssea para o sangue periférico com esses restos celulares. A seguir, será possível observar as etapas de maturação de um eritrócito.

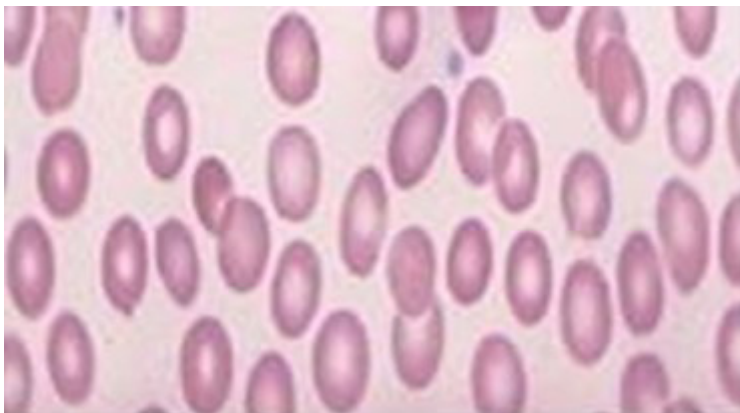
FIGURA 10 – ERITRÓCITO EM FASE DE DESENVOLVIMENTO



FONTE: <<https://cadernodefarmacia.blogspot.com/2012/11/eritropoiese.html>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

Como mostrará a figura a seguir, microscopicamente, em objetiva, com aumento de 100x, a hemácia apresenta uma morfologia normal, com um diâmetro de 8mm.

FIGURA 11 – GLÓBULOS VERMELHOS, APRESENTANDO MORFOLOGIA NORMAL EM SANGUE PERIFÉRICO



FONTE: A autora

As hemácias são consideradas a maior população de células circulantes na corrente sanguínea. Assim, a seguir, será relatada a distribuição (valores de referência) para homens, mulheres e crianças. Lembrando, acadêmico, que os valores de referência variam de laboratório para laboratório, seguindo os valores de cada equipamento automatizado de hematologia.

QUADRO 2 – VALORES NORMAIS DE HEMÁCIAS CIRCULANTES, ANALISADAS POR MM³

Valores normais de eritrócitos (x10 ⁶ / mm ³)	
Recém-nascidos	4 - 5,6
Crianças (3 meses)	4,5 - 4,7
Crianças (1 ano)	4,0 - 4,7
Crianças (10-12 anos)	4,5 - 4,7
Mulheres (grávidas)	3,9 - 5,6
Mulheres (não grávidas)	4,0 - 5,6
Homens	4,5 - 6,5

FONTE: <<https://bit.ly/3b2gV0f>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

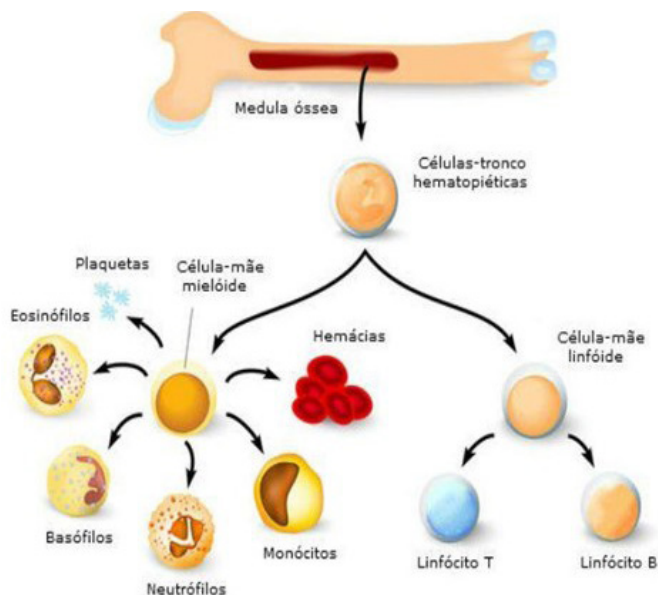
3 HISTOLOGIA E ANATOMIA DOS ÓRGÃOS HEMATOPOIÉTICOS

O tecido hematopoiético, ou hematocitopoiético, vem do grego, *hemato* - sangue, *cito* - células e *poiese* - formação ou origem. **Tecido responsável pela formação do sangue.** A medula óssea é o órgão responsável pelo desenvolvimento (formação) das células que compõem o nosso sistema sanguíneo (HOFFBRAND, 2013).

Como visto na disciplina de Hematologia E Imunologia Básica, no mesoderma do saco vitelínico, inicia-se a formação das primeiras células sanguíneas no embrião. Outros órgãos, como fígado e baço, servem de abrigo provisório para a hematopoiese. Com a maturação do osso da clavícula, começa a ganhar formato a medula óssea, do segundo ao terceiro mês de vida intrauterina, órgão final do processo hematopoiético.

Na infância, até os seis anos de vida, a medula óssea de todos os ossos contribui para esse processo de desenvolvimento das fases da infância para a adolescência, assim, ocorre uma substituição do líquido que se aloja dentro da medula dos ossos longos. Com a chegada da vida adulta, os ossos da pelve, ilíaco, esterno, ossos do crânio, arcos costais, vértebras e epífises femorais e umerais são os únicos com a função de produzir células sanguíneas (HOFFBRAND, 2013). Quando a medula óssea está em constante produção, já no órgão final, é denominada de medula óssea vermelha, e ganha esse nome pela enorme quantidade de hemácias ou glóbulos vermelhos presentes no interior. Nos ossos restantes, faz-se presente a medula óssea amarela, com esse nome pela quantidade de tecido adiposo (MARTY; MARTY, 2015).

FIGURA 12 – ESQUEMA DA MEDULA ÓSSEA VERMELHA



FONTE: <<https://www.todamateria.com.br/medula-ossea/>>. Acesso em: 18 jan. 2021.

De acordo com Abbas, Litchman e Pillai (2015), em um paciente adulto, observamos, através de estudos histológicos e citológicos, que esse processo de hematopoiese se faz presente na medula óssea de ossos chatos, desenvolvendo quantidades suficientes de hemácias e glóbulos brancos.

Estudos são capazes de mostrar que, em um aspecto quantitativo, o processo de formação do sangue gera uma enorme produção celular, contabilizando mais ou menos 10^{12} Kg de células sanguíneas por dia. O ser humano, na fase adulta, consegue apresentar uma capacidade de desenvolver cerca de um total de 3,0 bilhões de glóbulos vermelhos, 2,5 bilhões de trombócitos e apenas um bilhão de leucócitos kg/peso (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Toda essa produção citada é organizada cuidadosamente por um microambiente no qual são encontradas células e proteínas da matriz extracelular que dão origem ao estroma celular, isso tudo ocorrendo dentro da medula óssea (ROITT, 2013).

Células, como fibroblastos, macrófagos, adipócitos, células musculares lisas, células reticulares de tecido endotelial, situadas em uma determinada parte do estroma medular, e posicionadas na medula óssea, apresentam uma característica muito complexa, pois além de haver a variedade celular, há uma ampla estrutura de tecido conjuntivo (WOOD, 2013).



Um ótimo fragmento do livro de células-tronco pode complementar o estudo desta unidade. Observe:

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é, muitas vezes, a única esperança de cura de um paciente. Vários são os obstáculos que eles têm que enfrentar durante todo o processo de busca de um doador: a remissão da doença para possibilitar o procedimento, a neutropenia decorrente do condicionamento, além de todas as complicações no pós-transplante. Esse é o dia a dia de pacientes e médicos em uma unidade de transplante: lidar com tais problemas, tornando possível não só a cura de um percentual de pacientes, mas, também, a qualidade de vida após o transplante.

O comprometimento e o preparo da equipe multidisciplinar que atua nesse acompanhamento diário são fundamentais para o bom resultado, e manter essa equipe sempre atuante e decidida a continuar na busca de melhores soluções não é uma tarefa simples.

No Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), os profissionais são estimulados a procurar o aprofundamento de conhecimentos em trabalhos que investigam as questões mais preocupantes na área do transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Leia mais em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/topicos_transplante_celtronco_hematopoeticas.pdf.

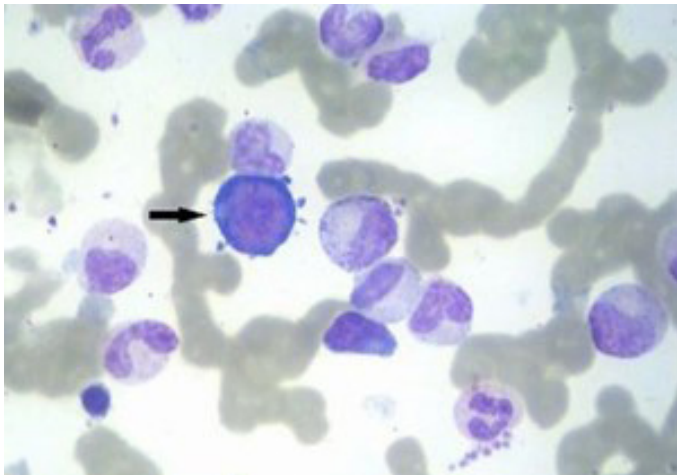
Analisando a histologia do tecido hematopoiético, quando colocado em estudo o significado do termo “autorrenovação”, define-se como o atributo de gerar células-filhas com aspecto ligeiramente igual ao das células-mãe, gerando resultados positivos no nascimento de células sem alterações morfofuncionais. Outro termo citado nesse processo de diferenciação é “*stem cell*” (célula-tronco), capaz de garantir a multiplicação de outras células, a partir de uma única célula, dentro da medula óssea, em múltiplas linhagens celulares do tecido sanguíneo (BARCELOS; AQUINO, 2018).



Acadêmico, uma boa dica para saber como surgiu o experimento que comprova a existência de stem cells é a leitura dos documentos de mc-cullochietill, 1961: <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/stem-cells-and-their-dual-properties-self-renewal-and-differentiation/>.

Inicia-se, então, o processo de diferenciação e proliferação de células sanguíneas. Cita-se a palavra proliferação, dirigindo-se à replicação, ou seja, à mitose celular. Pode ou não ocorrer o quadro de doenças hematológicas. O processo de diferenciação é significativo para as células que originam as próprias “identidades”, contendo a presença de macromoléculas para o surgimento das próprias funções específicas (BARCELOS; AQUINO, 2018). Segue representada uma célula da série vermelha imatura, para melhor entendimento do processo de diferenciação.

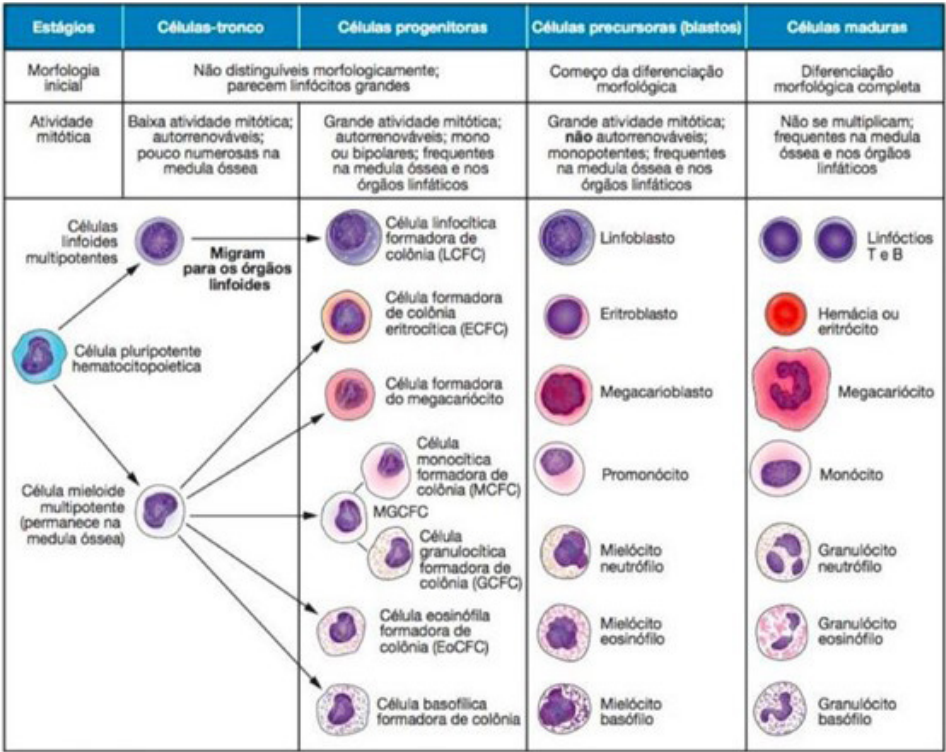
FIGURA 13 – REPRESENTAÇÃO DE UM PROERITROBLASTO, UMA CÉLULA DA LINHAGEM ERITROCITÁRIA, IMATURA EM SANGUE PERIFÉRICO



FONTE: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/n/68838-proeritroblasto>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

Então, acadêmico, a célula-tronco, representada a seguir, distingue-se em duas linhagens, buscando um melhor entendimento e separação das células hematopoiéticas: linhagem mieloide, a partir da qual nascem eritrócitos, plaquetas, granulócitos e monócitos, e linhagem linfoide, que origina os linfócitos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

FIGURA 14 – CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS EM ESTÁGIO DE EVOLUÇÃO



FONTE: <<https://medpri.me/upload/texto/texto-aula-1099.html>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

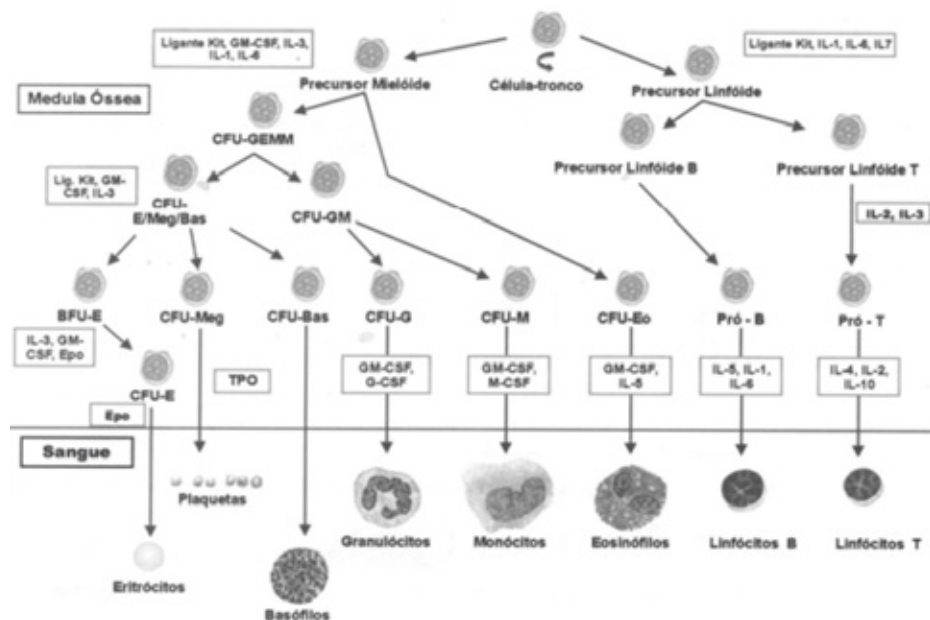
Dentro da linhagem mieloide, analisa-se que há uma separação da célula progenitora mieloide. As hemácias e as plaquetas são formadas a partir de uma linhagem eritroide-megacariota e os granulócitos e os monócitos com a linhagem granulocítica-monocítica (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Em uma explicação singela, acerca da formação das células hematopoieticas, conseguimos entender que o surgimento dos eritoblastos e dos megacarioblastos ocorre a partir da diferenciação do precursor eritroide-megacariócito.

Cada célula progenitora eritroide (eritroblasto) passa por um estágio de maturação, originando o que conhecemos por **hemácias** e, os megacarioblastos, da formação a um megacariócito, que, morfológicamente, é considerada a maior célula formada na medula óssea, com o núcleo e o citoplasma se desprendendo, fragmentando-se e originando várias **plaquetas** (BARCELOS; AQUINO, 2018). Estudaremos as plaquetas na Unidade 3.

Quando as células amadurecem, ocorre uma organização, que recebe o nome de Unidades Formadoras de Colônias – CFU (*Colony Forming Units*). Sendo listadas como CFU-E/Mega, as células de categorias progenitoras eritroide-megacariocítica e, CFU-G/M, as células granulocíticas monocítica (BARCELOS; AQUINO, 2018).

FIGURA 15 – CÉLULAS DE CATEGORIAS PROGENITORAS ERITROIDE-MEGACARIOCITICA E CÉLULAS GRANULOCITICAS MONOCITICA



FONTE: A autora

Cada célula hematológica, sendo uma plaqueta, um leucócito ou um eritrócito, tem uma maneira de regular a produção, de acordo com o aspecto fisiológico do organismo de cada paciente. Alguns aminoácidos, como as leucinas, e os fatores estimuladores de colônias-CSF, por exemplo, são responsáveis por mediar as células da hematopoiese. Um exemplo é o hormônio glicoproteico eritropoetina, agindo como um estimulador para a produção de novos eritroblastos, e o GM-CSF.

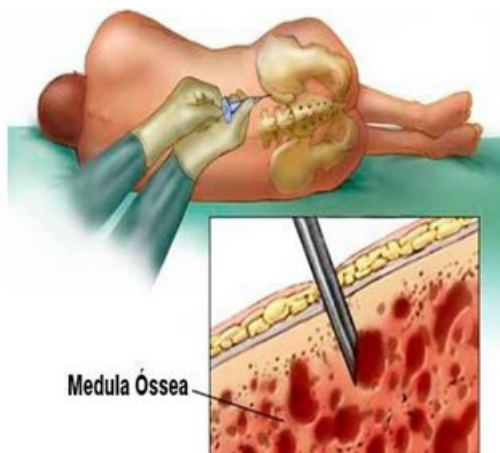
3.1 MIELOGRAMA

Para avaliarmos como está o funcionamento das células hematopoiéticas, geralmente, o médico hematologista solicita o exame de mielograma, que é decorrente de uma punção aspirativa da medula óssea (por isso, esse exame recebe o nome de punção de medula óssea ou aspirado da medula óssea) (BARTL; FRISCH; WILMANN, 1993). Nesse exame, o analista clínico, com especialidade em hematologia, realiza uma leitura do que se é extraído da medula óssea, além de outros exames que caminham juntos para concluir o diagnóstico, que são: citogenética e imunofenotipagem.

O exame é solicitado para investigar alterações primárias na medula óssea, como anemias de origem desconhecida, diminuição ou aumento excessivo da série branca, hemocromatose (sobrecarga de ferro), e investigação de alguns parasitas, como leishmania, na sua forma amastigota.

Para a realização, é feita uma assepsia local (punção realizada apenas por médico clínico geral ou hematologista) com álcool 70%, e, alguns casos, leva-se anestesia local. Em crianças, o mais indicado para a retirada é na crista ilíaca e, em pacientes adultos, coleta-se ao esterno, com agulha específica para esse tipo de punção.

FIGURA 16 – POSIÇÃO CORRETA PARA RETIRADA DO ASPIRADO MEDULAR PARA ANÁLISE LABORATORIAL DO MIELOGRAMA



FONTE: <<http://carlosnicolaperim.com.br/medula-ossea-definicao-e-anatomia/>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

Quando o médico responsável pela coleta realiza o procedimento, transfere o material coletado para um tubo, contendo EDTA (para a realização do esfregaço), e para uma placa de Petri, para observar a presença de **espículas medulares**, material parecido com uma estrutura gelatinosa.

FIGURA 17 – ANÁLISE DE ESPÍCULAS MEDULARES EM PLACA DE PETRI



FONTE: <<https://bit.ly/2PRHFcz>>. Acesso em: 24 abr. 2020.

Com a presença desses fragmentos “gelatinosos”, o médico hematologista, utilizando um capilar, coleta essas espículas, transferindo-as para uma lâmina na qual, depois de depositado de maneira correta, coloca-se uma outra lâmina extensora por cima, realizando o esfregaço da espícula medular. Esse procedimento é feito para garantir a eficácia do material coletado.

FIGURA 18 – TUBO DE EDTA CONTENDO MATERIAL ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA E ESFREGAÇO DO MATERIAL DE MIELOGRAMA/COMO CHEGA AO LABORATÓRIO



FONTE: A autora

Uma observação muito importante é que, quanto mais rápida (se não for utilizado anticoagulante na hora da punção) e de forma mais correta for realizada essa lâmina, melhores as chances de análise laboratorial correta.

Ao realizar a retirada do material para o exame de mielograma, o médico hematologista, ou clínico geral, encaminha para o laboratório, junto com a punção da medula óssea, para ser analisada por um analista clínico. A coloração do esfregaço do aspirado medular (mielograma), geralmente, é feita à base dos corantes Romanowsky e May-Grunwald.

Com formação em Medicina pela Rússia, o Dr. Dmitri Leonidovich Romanowsky acreditava em métodos, utilizando corantes com a presença de soluções, que chegariam a tingir o interior de células. Com a junção de dois corantes básicos, como a eosina e o azul de metileno, método já utilizado por muitos pesquisadores, deram vida aos corantes que carregam os seus nomes: Leishman, May-Grunwald, Giemsa e Wright (ABRAHAMSOHN, 2016).

Adquire-se uma técnica que usa a presença de álcool para dissolver o corante eosina e o azul de metileno, para obter uma concentração de aspecto envelhecido, por apresentar uma oxidação em um dos corantes (azul de metileno). Identifica-se uma nova coloração, e um composto de solução com um alto teor alcoólico gera o eosinato de azul e vários pigmentos de azul de metileno (ABRAHAMSOHN, 2016).

A técnica para esfregaços de medula (May Grunwald-Giemsa) segue um modo de preparo:

- a- Preparar o esfregaço com o fragmento de medula coletado;
- b- Fixar o material, cobrindo a lâmina com metanol e deixar atuar por três minutos;
- c- Escorrer o metanol e cobrir o esfregaço com o corante de May Grunwald puro, homogeneizar e deixar atuar durante três minutos;
- d- Adicionar 1 mL de água destilada, homogeneizar e deixar atuar por um minuto;
- e- Escorrer o corante sem lavar a lâmina;
- f- Cobrir a lâmina com a mistura de Giemsa (15 partes de corante para 10 partes de água destilada), homogeneizar e deixar atuar por 12-15 minutos;
- g- Lavar a lâmina, cuidadosamente, com água destilada;
- h- Deixar secar.

Obtendo resultados, ainda, segundo o fabricante Laborclin (2018), macroscopicamente, a lâmina corada deve apresentar uma tonalidade rosa-mate uniforme. Microscopicamente, as plaquetas devem se apresentar púrpuras com pontos avermelhados visíveis. As estruturas eosinófilicas se apresentam com tonalidade alaranjada, as basofílicas, em tonalidade azul-escura, e, neutrofílicas, lilases. Estruturas chamadas de azurrófilas se coram em tonalidades avermelhadas. Lâminas muito avermelhadas indicam acidez excessiva e lâminas azuladas indicam alcalinidade excessiva.

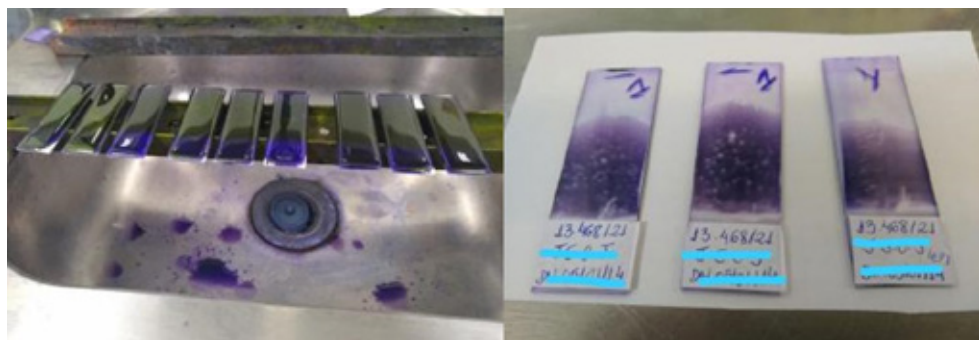
TABELA 2 – RESULTADOS ESPERADOS PARA COLORAÇÕES

	Resultado esperado
Lâminas	Coração rosa-mate uniforme, mais escura na região mais densa do esfregaço.
Eritrócitos ortocromáticos	Corando-se em tonalidade rósea
Neutrófilos citoplasma acidófilo	Núcleo basofílico e granulações neutrofílicas (tonalidade em lilás)
Linfócitos citoplasma basofílico	Sem granulações e núcleo basofílico
Monócitos citoplasma ligeiramente basofílico	Com eventuais granulações azurrófilas e núcleo basofílico
Eosinófilos citoplasma acidófilo,	Núcleo basofílico e granulações eosinofílicas (alaranjadas) grosseiras
Plaquetas basofílicas	Granulações azurrófilas visíveis

FONTE: <<https://bit.ly/33lcusY>>. Acesso em: 29 jan. 2021.

Depois de realizado o procedimento de coloração, busca-se analisar a celularidade em uma avaliação do aspirado de medula óssea, além da interpretação que, com o esfregaço de sangue periférico, pode ajudar no diagnóstico. Assim, será demonstrada, a seguir, a coloração de um aspirado de medula óssea antes de ser analisado no microscópio.

FIGURA 19 – LÂMINA CORADA PELO MÉTODO DE MAY GRUNWALD-GIEMSA



FONTE: A autora



Vale ressaltar que, para a leitura e a interpretação da análise do esfregaço de mielograma, o profissional deve apresentar pós-graduação em Hematologia, seguindo os padrões exigidos pelo Conselho Regional ou Federal.

3.2 AVALIAÇÃO DO ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA E O REFLEXO NO SANGUE PERIFÉRICO

Com constituição pelas linhagens hematológicas de características diferentes: hemácias, leucócitos e plaquetas, que se fazem presentes no sangue periférico. Como estudado anteriormente, segundo Bartl, Frisch e Wilmanns (1993), na medula óssea, conseguimos analisar graus de compartimentos celulares, e cada um obedece a uma “escada” de maturação. O grau que organiza as células mais jovens consegue realizar o processo de diferenciação e proliferação celular, enquanto os de compartimentos mais maduros só realizam um processo, que seria o de diferenciação.

Quando ocorre a saída de células imaturas para o sangue periférico analisado em um esfregaço (podendo ser de aspirado de medula óssea ou de sangue periférico), nota-se que essa célula migrou para uma categoria seguinte e, uma outra, adquiriu o seu lugar, alterando, dessa maneira, o número de células iniciais (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Para entendermos como ocorre uma avaliação do aspirado de medula óssea, precisamos, primeiramente, analisar como se estabelece a liberação de células para o sangue periférico. Pois bem, a liberação de uma célula X, por exemplo, só seria aceita se estivesse pronta a nível de maturação celular para entrar em um próximo compartimento. Quando essas células atingem um grau de amadurecimento completo, a liberação é permitida para o sangue periférico.

Uma observação a ser feita acerca dessa análise é que, quando a célula apresenta um tamanho fixo, ocorre uma grande demanda daquele tipo celular X na circulação. Nota-se um aumento da categoria (podendo ser da série vermelha, branca ou plaquetária). Contudo, se a procura do organismo por essa célula X, por exemplo, aumentar muito, e, com isso, atingir a capacidade máxima no processo de proliferação ou liberação, a medula deve entender que precisa enviar, para o sangue periférico, células ainda em desenvolvimento, **células jovens**. Realiza-se essa liberação até que a alta demanda de células seja cessada. Quando alcançado esse ponto de chegada, ocorre o encerramento dessa liberação para o sangue periférico, e o processo de proliferação é reorganizado (BARCELOS; AQUINO, 2018).

Um bom exemplo do contexto é quando ocorre, em sangue periférico, uma eritrocitose, ou seja, o aumento excessivo dos eritrócitos, decorrente, por exemplo, de uma anemia hemolítica, sendo observada a produção de células eritrocitárias anormais na medula óssea.

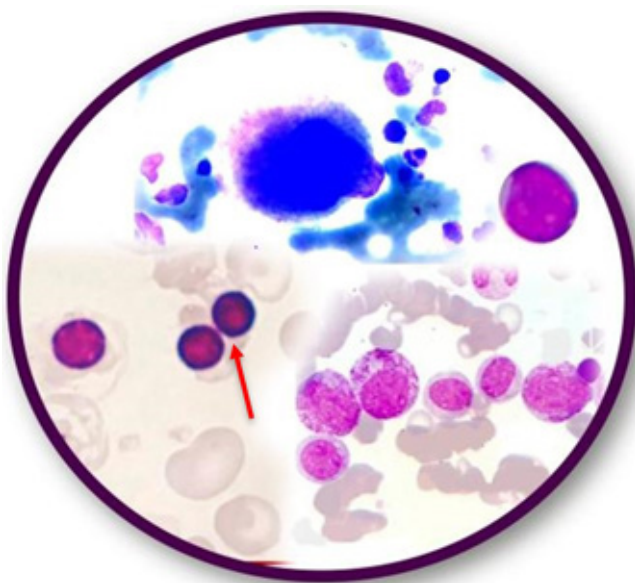
Uma boa interpretação do exame de rotina mais solicitado em um laboratório de análises clínicas, o hemograma completo, é primordial para um diagnóstico precoce de doenças hematológicas.

FIGURA 20 – LAUDO DE HEMOGRAMA, CONTEÚDO DE ALTERAÇÕES NO ERITROGRAMA

HEMOGRAMA	Valores Encontrados	Valores de Referência	
		Adultos	
ERITROGRAMA		Homem	Mulher
Hemácias em milhões/mm ³	6,45	4,50 a 6,50	3,90 a 5,60
Hemoglobina em g/dl	10,00	14,0 a 18,0	12,0 a 16,0
Hematócrito em %	34	40 a 54	37 a 47
VolGlobMédio em u ³	73	76 a 96	
HemGlobMédia em uu ⁹	21	27 a 32	
C.H.Glob.Média em %	29	32 a 36	

FONTE: A autora

FIGURA 21 – CÉLULAS JOVENS (ERITROBLASTO) CIRCULANTES EM SANGUE PERIFÉRICO DE UM ADULTO



FONTE: A autora

O reflexo que um aspirado de medula óssea causa na análise de esfregaço sanguíneo é, justamente, a presença de células imaturas circulantes.

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu que:

- O órgão responsável pela formação das células sanguíneas é a medula óssea vermelha.
- O exame de hemograma completo recebe esse nome por avaliar os três parâmetros do sangue: hemácias, leucócitos e plaquetas.
- As hemácias, para entrarem na corrente sanguínea, precisam sofrer maturação, e, com isso, perde-se o núcleo, tornando-se células anucleadas, com formato bicôncavo, quando vistas microscopicamente.
- Para adquirir a forma madura da hemácia ou do eritrócito, passa por cinco estágios de maturação: proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático e reticulócito, chegando à célula final.
- As hemácias carregam o título de maior população do sangue.
- O período do processo hematopoiético, quando encontrado em um adulto, é notável, graças aos focos de hematopoiese transitórios que ocorrem em uma sequência de fases: embrionário, hepatoesplênico e período medular.
- Hematócrito é o índice que avalia o percentual de ocupação de uma hemácia, mas ele só não caracteriza o diagnóstico de anemia.
- O volume corpuscular médio, a hemoglobina corpuscular média e a concentração de hemoglobina corpuscular média são parâmetros calculados a partir do valor da hemoglobina e do hematócrito.
- Células jovens, presentes no esfregaço de sangue periférico, podem indicar alterações na medula óssea.
- O exame de mielograma serve para diagnosticar possíveis patologias no tecido hematopoiético.
- Apenas o médico clínico geral ou com especialização em hematologia pode realizar o aspirado de medula óssea.
- A célula-tronco se divide em duas linhagens: linhagem mieloide e linhagem linfóide.
- O surgimento dos eritroblastos ocorreu a partir da diferenciação de precursor eritroide-megacariócito.



- 1 Nos indivíduos adultos, as células sanguíneas do tipo basófilos, neutrófilos e fragmentos celulares, as plaquetas, são sintetizadas em qual parte do organismo, em aspecto conjuntivo?
 - a) ☐ Tutano.
 - b) ☐ Medula espinhal.
 - c) ☐ Fígado.
 - d) ☐ Medula ablonga.

- 2 Acerca das *stem cell*, sabendo que alguns tecidos humanos apresentam estruturas e funções distintas, é CORRETO afirmar que as células-tronco hematopoiéticas podem exercer a função de proteção do organismo e produzir células, como os macrófagos, que se encontram alojados no interior do tecido liso? Justifique.
 - a) ☐ Errado.
 - b) ☐ Certo.

- 3 O tecido sanguíneo é constituído por células: hemácias, leucócitos e plaquetas. Apresenta, na sua constituição, o plasma sanguíneo, que é composto de mais da metade de água. Os outros 10% são formados por sais minerais e por outras diversas proteínas. Essa informação está... Justifique.
 - a) ☐ Certa.
 - b) ☐ Errada.

- 4 Quando a medula óssea está em constante produção, já no órgão final, é denominada de medula óssea vermelha, e ganha esse nome pela enorme quantidade de hemácias ou de glóbulos vermelhos presentes no interior. Esquematize a formação do processo hematopoiético.

- 5 Para avaliarmos como anda o funcionamento das células hematopoiéticas da medula óssea, geralmente, o médico hematologista solicita o exame de mielograma, que é decorrente de uma punção aspirativa da medula óssea (por isso, esse exame recebe o nome de punção de medula óssea ou aspirado da medula óssea). Como mencionado no texto, o que é e para que serve o exame de aspirado da medula óssea (mielograma)?

PROCESSOS PATOLÓGICOS QUE ACOMETEM A LINHAGEM ERITROCITÁRIA: ALTERAÇÕES QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS

1 INTRODUÇÃO

Visando ao aspecto histológico da citologia do sangue, com o tópico anterior, compreendemos que o tecido sanguíneo apresenta três linhagens celulares, com funções diferentes: hemácias, leucócitos e plaquetas.

Quando realizada uma análise citológica dessas células e restos de fragmentos celulares (plaquetas), podemos identificar que os glóbulos brancos são as únicas células “inteiras” que carregam consigo a composição núcleo/citoplasma, afinal, as hemácias perdem o núcleo quando atingem a forma madura, ao passo que os trombócitos ou plaquetas são os fragmentos celulares dos megacariócitos.

O hemograma completo é o exame mais solicitado na medicina humana, pois avalia as três linhagens celulares em níveis qualitativo e quantitativo no sangue periférico.

2 VISCOSIDADE PLASMÁTICA E VOLUMES SANGUÍNEOS

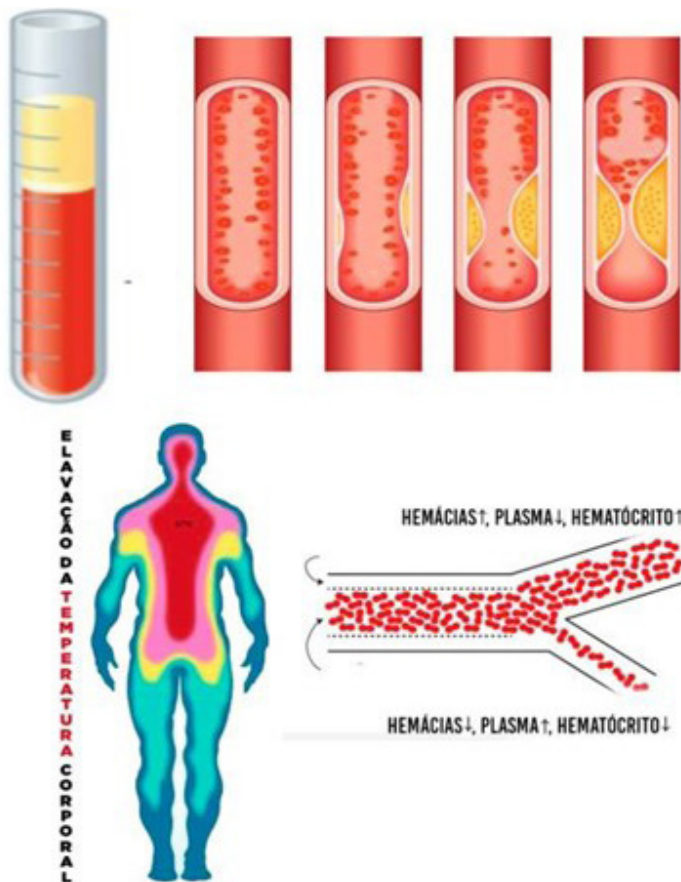
Quando ocorre uma mudança notável no nível do **fibrinogênio**, um dos fatores responsáveis pela coagulação sanguínea, observa-se uma alteração no aspecto da viscosidade plasmática. Decorrente disso, há uma alteração na viscosidade sanguínea (TRAVAGLI *et al.*, 2008).

Como mencionado anteriormente, o plasma tem a maior concentração, constituído por 90% de água, e o restante de 10% carregados de diferentes constituintes plasmáticos, como proteínas, hormônios, íons inorgânicos, lipoproteínas e outros componentes essenciais para a vida (NELSON; COX, 2011). Assim, quando os eritrócitos precisam passar pelos processos de adaptação e de modificação pelos capilares sanguíneos, o hematócrito tem uma singela importância na viscosidade do sangue total. A equação que se forma para que haja uma movimentação do sangue influencia no comportamento dos glóbulos vermelhos, dando início a essa “deformidade” (CARVALHO; OLIVEIRA, 2006).

A viscosidade plasmática é um ponto importante na circulação sanguínea, pois controla a resistência e o aspecto do sangue circulante e a velocidade de entrada e de saída dos órgãos e dos tecidos (REINHART, 2001).

Necessitam-se de quatro fatores que influenciam na viscosidade plasmática: o hematócrito, a morfologia da hemácia, a temperatura corporal e a agregação eritrocitária (CARVALHO; OLIVEIRA, 2006).

FIGURA 22 – FATORES INFLUENTES NA VISCOSIDADE PLASMÁTICA



FONTE: A autora



Acadêmico, como é um assunto novo e interessante para esta unidade, sugerimos a leitura do seguinte artigo: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10047-020-01221-9>.

Com relação ao aumento ou diminuição da viscosidade sanguínea, homens e mulheres da mesma faixa etária apresentam um valor de referência diferente. O uso excessivo do fumo e os problemas cardiovasculares (bombeamento sanguíneo) podem trazer alterações elevadas nos valores (SHIMADA *et al.*, 2011).

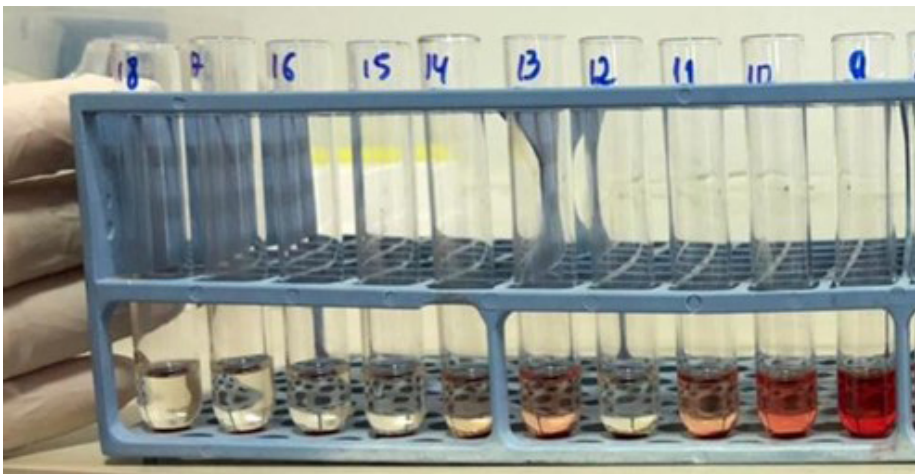
3 HEMÓLISE

Como abordado anteriormente, o sangue, após a coleta, passa por um processo de centrifugação. Quando aquele material biológico apresenta hemólise, é notável, macroscopicamente, que sofre algum dano, podendo ter ocorrido por patologias presente no organismo do próprio paciente, por um erro pré-analítico na hora da coleta sanguínea ou no próprio processo de centrifugação.

A **hemólise** é a ruptura das células sanguíneas circulantes, ocorrendo a liberação do material presente do interior (SBPC/ML, 2018). Entretanto, a hemólise é definida como a destruição (perda total) de forma dos eritrócitos na circulação, estando ou não em locais intravasculares ou no interior do órgão retículo endotelial. Essa perda, ocasionada prematuramente, provoca a diminuição do tempo da meia vida (SBPC/ML, 2018).

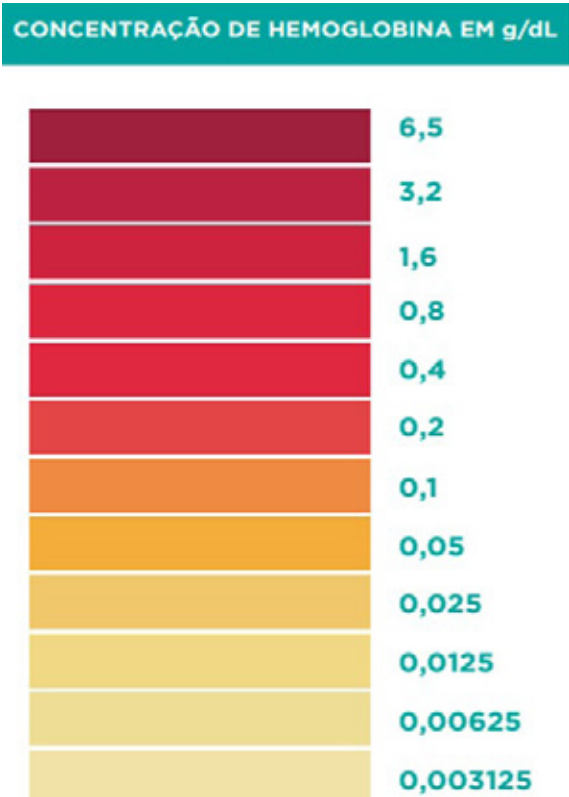
Demonstrado a seguir, o sangue, após a centrifugação, que apresenta hemólise, tende a ter uma coloração avermelhada forte, e isso é decorrente dos componentes presente no interior das hemácias que sofreram uma ruptura, vindo para o meio externo da circulação (SBPC/ML, 2010).

FIGURA 23 – TUBO DE HEMÓLISE APÓS O PROCESSO DE CENTRIFUGAÇÃO



FONTE: A autora

FIGURA 24 – QUANTIDADE DADA EM CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA POR G/DL EM TUBOS CONTENDO A PRESENÇA DE HEMÓLISE



FONTE: <<https://www.diagnosticodobrasil.com.br/material-tecnico/hemolise-folder>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

O processo de hemólise pode ser observado devido a duas causas: hemólise in vivo (ou hemólise extravascular) ou hemólise in vitro (ou hemólise intravascular).

Na hemólise in vivo (ou hemólise extravascular), os eritrócitos são destruídos ainda no tecido retículo endotelial. Geralmente, ocorre em órgãos, como baço. Diversos fatores influenciam essa ruptura, como alterações hereditárias ou adquiridas que, de maneira indireta, afetam o citoesqueleto. A membrana extracelular, dificultando a passagem dos eritrócitos, e reações transfusionais, também podem levar a um quadro de hemólise extravascular (HENRY, 2008).

Em quadros de hemólise in vitro (ou hemólise intravascular), sendo o contrário da extravascular, os eritrócitos são destruídos na própria circulação sanguínea, tendo, o componente interior, lançado no plasma sanguíneo. Quando ocorrem quadros clínicos desse tipo de ruptura, geralmente, dão-se por anormalidades adquiridas (trauma mecânico), fatores tóxicos, calibre reduzido, contaminação da agulha com álcool, calibre inadequado da agulha, grande volume da seringa, alta pressão, velocidade de aspiração, preenchimento incompleto e agitação incorreta dos tubos (HENRY, 2008).

A presença de hemólises pode ocasionar consequências graves ao organismo, podendo ocorrer uma resposta medular, estimulando a liberação descontrolada do hormônio eritropoietina pelo parênquima renal, aumentando a produção dos reticulócitos, e gerando um quadro de anemias hiperproliferativas (HENRY, 2008).

Como consequência, há interferências negativas na produção de bilirrubina indireta, pois assim que ocorre a ruptura celular, a hemoglobina é lançada, e os macrófagos do sistema reticuloendotelial a metabolizam (ação conhecida como heme-oxidação), tendo, o ferro, separado-se da protoporfirina. A protoporfirina é adaptada em **biliverdina**, convertida em **bilirrubina direta**, que, por esse motivo precoce, é liberada e ligada à albumina no plasma e secretada pelo fígado. Já o ferro, que foi separado, é transportado pela transferrina de volta à medula óssea, para ser inserido em um novo eritroblasto (HENRY, 2008).

Ainda, acerca das consequências prejudiciais que a hemólise pode apresentar ao organismo, uma é a formação de **cálculos biliares**, já que, em casos de esferocitose hereditária ou anemias falciformes, ocorre a elevação do índice de produção da bilirrubina, iniciando a formação de **cálculos de bilirrubinato de cálcio** (HENRY, 2008).

4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DO EXAME HEMATOLÓGICO DA SÉRIE VERMELHA

No setor de hematologia, o exame mais solicitado é o hemograma completo. Por avaliar os três parâmetros hematológicos, garante um resultado precoce das alterações decorrentes das patologias do sangue. Segundo Failace (2009), ao analisarmos um exame de hemograma completo, a primeira etapa é o eritograma, que avalia toda série eritrocitária e os índices. Assim, quando o médico está suspeitando de uma anemia, por exemplo, é para essa parte que compõe o hemograma que deve direcionar o estudo. Com esse exame, conseguimos observar quando há uma diminuição de hemoglobina, um quadro decorrente de uma anemia. Geralmente, faz-se uma ligação de uma anemia com uma baixa população de eritrócitos.

Na divisão analítica do hemograma, usamos os termos técnicos para a contagem elevada de hemácias, como eritrocitose. Ainda, eritrocitopenia, quando ocorre a diminuição geral da população de hemácias.

Na análise do hemograma, o **eritograma** define a contagem dos glóbulos vermelhos e tem a função de quantificar, com o caso clínico, além de apontar distúrbios hematológicos, como anemias. Lembrando que, para alterações em qualquer um desses índices, é recomendada a leitura do esfregaço de sangue periférico para a confirmação (FAILACE, 2009).

4.1 HEMOGLOBINOMETRIA E HEMATIMETRIA

Na **hemoglobinometria**, nos parâmetros do eritograma, é realizada a dosagem de cada hemoglobina presente em cada eritrócito. Segundo o manual de técnicas publicado pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, a hemoglobinometria é a técnica utilizada para realizar a dosagem de hemoglobina dada em grama em um volume X de sangue (OLIVEIRA, 1977).

A análise, por método manual, não é mais utilizada em laboratórios de médio e grande portes, tendo equipamentos calibrados para a dosagem. Se for necessária a realização da dosagem manual, utiliza-se um equipamento chamado de espectrofotômetro, programado em um raio de onda de 540nm, e a maneira a ser dosado consiste em 100g de hemoglobina por 0,347g de ferro, permitindo uma boa dosagem de hemoglobina (OLIVEIRA, 1977).

Na **hematimetria**, toda a contagem de hemácias pode ser feita de forma manual, utilizando o microscópio ótico e a câmera de Neubauer, ou de forma automatizada, em uma análise que distingue a porcentagem de células da série vermelha em mm³ (OLIVEIRA, 1977).

4.2 ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS

No eritograma, a análise compreende quantificar os números de hemácias (mm³), dosagem de hemoglobina (g/dl), hematócrito (%), Volume Corpuscular Médio ou volume globular médio – VCM (fL), Hemoglobina Corpuscular Média – HCM (pg) e a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média – CHCM (%). O exame de microscopia em esfregaço sanguíneo é indispensável para os métodos manual e automatizado. Seguem valores de dosagem automatizados com os limites inferior, superior e a margem de erro estimulada em uma média (FAILACE, 2009).

TABELA 3 – VALORES DE REFERÊNCIA DE MARCADORES HEMATOLÓGICOS DA SÉRIE VERMELHA DO SANGUE SEGUNDO SEXO - PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE, BRASIL, 2014-2015

Exames	Masculino					Feminino				
	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra	Média	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Amostra
Glóbulos vermelhos (milhões/mm ³)	5.0	4.3	5.8	0.4	3.232	4.5	3.9	5.1	0.3	3.303
Hemoglobina (g/dL)	14.9	13.0	16.9	1.0	3.251	13.2	11.5	14.9	0.9	3.289
Hematócrito (%)	45.8	39.7	52.0	3.2	3.262	40.7	35.3	46.1	2.8	3.278
Volume corpuscular médio (fL)	91.2	81.8	100.6	4.8	3.239	90.6	81.0	100.2	4.9	3.264
Hemoglobina corpuscular média (pg)	29.8	26.9	32.6	1.5	3.251	29.4	26.3	32.4	1.5	3.280
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dL)	32.6	30.6	34.6	1.0	3.218	32.4	30.5	34.3	1.0	3.278
Amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW) (%)	13.6	12.0	15.3	0.8	3.324	13.7	11.9	15.5	0.9	3.337

FONTE: <<https://bit.ly/3vAqWJY>>. Acesso em: 28 jan. 2021.

Segundo Failace (2009), o índice eritrocitário, que é representado pelo VCM, é encontrado dentro dos parâmetros hematológicos, quando se divide o volume de hemácias por um valor encontrado no volume total de sangue, representado pela fórmula que se usa no método manual:

$$\text{VCM} = \text{hematócrito} / \text{eritrócitos} \times 10.$$

Quando se observa uma diminuição dos valores de VCM, pode-se indicar uma **microcitose** – hemácias apresentando tamanho menor do que o normal. Agora, quando ocorre o aumento do VCM, pode-se indicar um quadro de **macrocitose** – hemácias apresentando tamanho maior do que o normal (FAILACE, 2009).

O cálculo realizado de método manual para HCM, que indica o nível de hemoglobina presente dentro das hemácias, é feito de maneira que se divide a valor de Hemoglobina (HMG) pelo número de células eritrocitárias em uma determinada quantidade de células (FAILACE, 2009).

$$\text{HCM} = \text{Hemoglobina} \div \text{Eritrócitos} \times 10.$$

Esse índice da série vermelha ajuda a identificar quando o paciente apresenta um quadro de **hipocromia** (baixa concentração de hemoglobina) ou **hipercromia** (alta concentração de hemoglobina). O CHCM, por sua vez, mostra a porcentagem da hemácia hemoglobinzada no sangue total. O índice apresenta uma barreira superior de até 36% em nível de saturação do eritrócito com a proteína hemoglobina. O percentual é calculado da seguinte maneira:

$$\text{CHCM} = \text{Hemoglobina} \div \text{Hematócrito} \times 100.$$

Essa concentração nos apresenta parâmetros que podem ou não ser alterados por patologias, como uma lâmina de esfregaço sanguíneo, contendo esferocitose (uma patologia da série vermelha), consequentemente, o CHCM deve apresentar um valor muito alto (FAILACE, 2009). O cálculo do CHCM é muito utilizado para confirmar se o aparelho de hematologia automatizado está apresentando um bom funcionamento técnico, e o resultado deve estar de acordo com o HCM, visto que ambos corroboram para hiper e hipocromia.

Segundo Failace (2009), o RDW (*Red Cell Distribution Width*) é um parâmetro analisado somente com auxílio de equipamentos automatizados. O RDW é um indicador que avalia se a população de hemácias é homogênea ou heterogênea, sendo o valor de referência entre 11,5 e 14,0%. Quando o valor está acima do valor de referência, acusa uma população celular com **anisocitose** – termo técnico para um valor aumentado do RDW (FAILACE, 2009).

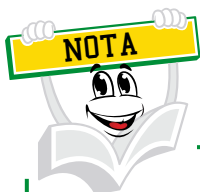
4.3 TÉCNICA DO ESFREGAÇO SANGUÍNEO

O esfregaço sanguíneo é uma técnica que permite a fixação e a leitura das diferentes células sanguíneas. Consiste em alocar um fragmento de tecido ou de uma colônia sobre uma lâmina de vidro, o que provoca a dissociação de alguns elementos celulares e a aderência ao vidro, formando uma fina camada de células, facilitando a observação (ESTRIGDE, 2011).

Esse método é usado na observação de sangue e de outros líquidos orgânicos, assim, coloca-se uma gota do líquido sobre uma lâmina e, com a ajuda de outra lâmina, espalha-se o conteúdo. Depois de seco, o material pode ser corado.

O esfregaço sanguíneo bem feito é composto por três partes: **espessa, média e fina**. A coloração é efetuada com corantes que têm, na composição, o **azul de metileno**, a **eosina** e o **metanol**. As metodologias possíveis de utilização são **giemsa** e **panótico** (ESTRIGDE, 2011).

A melhor análise se consegue na porção média do esfregaço, enquanto, na porção fina, os eritrócitos e os leucócitos aparecem, geralmente, com deformações artefatuais. Ao percorrer o esfregaço, é necessário obedecer a um padrão de deslizamento transversal, além de longitudinal, contemplando o corpo do esfregaço (ESTRIGDE, 2011). A observação de eritrócitos, leucócitos e plaquetas deve ser mentalizada na seguinte sequência de considerações: tamanho, forma, coloração celular e inclusões.



Caro acadêmico, como as amostras utilizadas são potencialmente infectantes, deve-se manuseá-las seguindo as normas estabelecidas para biossegurança.

Apresentando um objetivo prático desse procedimento hematológico, determina-se como deve ser realizado o esfregaço sanguíneo com a coloração no laboratório de hematologia. Segundo Doles (2008), o material usado é:

- Lâminas.
- Sangue total.
- Capilar.
- Extensora.
- Corantes Panóticos ou Giemsa.

- Álcool a 70%.
- Algodão e gazes.

No procedimento, ainda descrito pelo fabricante Doles (2008), ocorre a inspeção inicial da amostra:

- Verificar se se encontra identificada. Identificação das amostras. Etiqueta com número de registro do paciente e nome completo do paciente;
- Processo de análise e técnica utilizada: Após a coleta, as lâminas são destinadas ao setor de coloração, onde são coradas pelo método de Giemsa ou Panótico.
- Confeccionar os esfregaços no momento da coleta do paciente. Esfregaços feitos a partir de sangue colhido com anticoagulantes devem ser confeccionados em até 30 minutos, para se evitarem deformações celulares sob efeito do anticoagulante.

FIGURA 25 – PASSO A PASSO DE UM PROCEDIMENTO DE ESFREGAÇO SANGUÍNEO

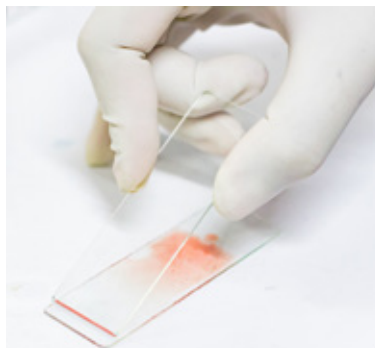
1) Colocar o sangue na lâmina



2) Com o auxílio da extensora, realizar a extensão



3) Extensão realizada



FONTE: <Shutterstock>. Acesso em: 11 abr. 2021.

Após o esfregaço sanguíneo, ocorre a coloração para a posterior leitura da diferenciação celular. Segundo Doles (2018), no esfregaço sanguíneo, quando colocado o material na lâmina, nota-se limitação na capacidade tintorial, sendo sempre usado em associação com o corante Giemsa. O preparo da solução corante Giemsa ocorre em tubo de ensaio: misturar três gotas do corante Giemsa para cada 2mL de água destilada.

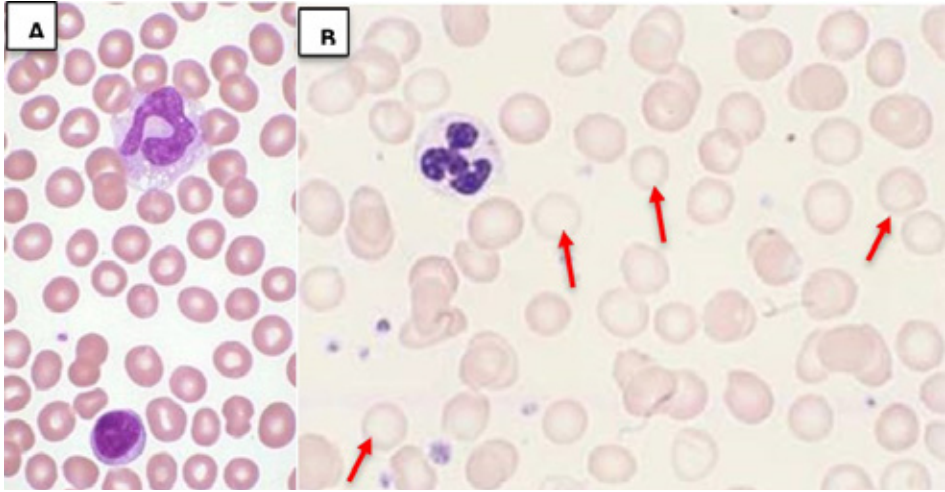
1. Fazer os esfregaços. Após secarem à temperatura-ambiente, estão prontos para serem corados. Em dias frios, agitar as lâminas para acelerar o processo de secagem.
2. Cobrir cada lâmina com 15 a 20 gotas do corante por um a dois minutos, de acordo com a extensão do esfregaço.
3. Acrescentar, à lâmina, igual número de gotas de água destilada, homogeneizar e deixar agir durante dois minutos.
4. Deixar escorrer a água da lâmina e cobrir, em seguida, com solução diluída de Giemsa, preparada no momento da coloração. Corar durante 10 minutos. Deixar escorrer e lavar a lâmina em água corrente.
5. Secar a lâmina, mantendo-a em posição vertical.

Obtendo a coloração, segundo Doles (2018), as **hemácias** apresentam coloração rósea; **plaquetas**, coloração azul/roxa; leucócitos variam conforme a célula; **linfócitos**, núcleo azul-violeta e citoplasma azul; **monócitos**, núcleo (lobulado) azul-violeta e citoplasma azul claro; **neutrófilos**, núcleo azul escuro, citoplasma rosa pálido e granulações de tom róseo a azul claro; **basófilos**, núcleo de cor púrpura a azul escuro com granulações volumosas, cobrindo todo o citoplasma azul escuro; e **eosinófilos**, núcleo azul e citoplasma rosa pálido com grânulos volumosos, de vermelho a laranja.

5 POIQUILOCITOSE

Quando nos referimos ao estudo das hemácias, precisamos levar em conta as alterações em forma e tamanho. Na hematologia clínica, chamamos isso de anisocitose, apontado pelo RDW e visualização do esfregaço. Hemácias que apresentam tamanho menor, chamamos de microcitose, sendo frequente o aparecimento em casos de pacientes com **anemia ferropriva** (MEANS; GLADER, 2009).

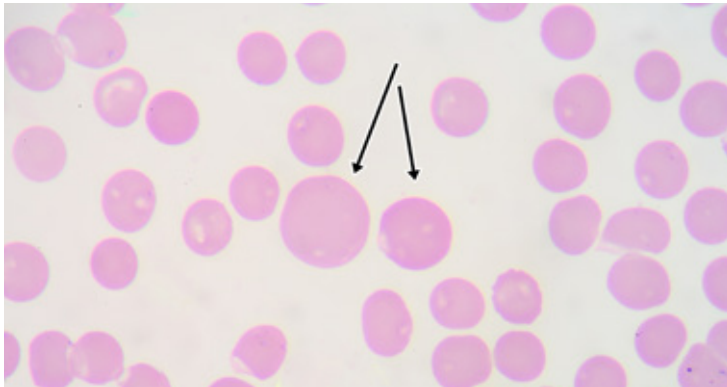
FIGURA 26 – HEMÁCIAS EM UM CAMPO DO ESFREGAÇO SANGÜÍNEO APRESENTANDO HEMÁCIAS NORMAIS (A) E HEMÁCIAS EM MICROCITOSE E HIPOCROMIA, PELA DEFICIÊNCIA DE FERRO (B)



FONTE: A autora

Já quando um eritrócito é visto em tamanho maior do que o normal, chamado de macrocitose, é corroborado pelo aumento do VCM.

FIGURA 27 – HEMÁCIAS MACROCÍTICAS EM PACIENTE COM CASO CLÍNICO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12



FONTE: <shutterstock.com/pt/image-photo/red-blood-cell-morphology-macrocytosis-305749952>. Acesso em: 18 mar. 2021.

Nos casos em que as hemácias imaturas (geralmente, os reticulócitos) aderem a uma coloração róseo-azulada em esfregaço de sangue periférico, determinamos como um caso de **policromasia**. Células com característica de policromatofilia são liberadas na corrente sanguínea por estímulo da medula quando ocorre um aumento significativo de eritropoietina, liberando os reticulócitos (MEANS; GLADER, 2009). Esses termos citados podem ajudar, de forma direta e indireta, para diagnósticos de anemias.



Acadêmico, acesse <https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7049-policromasia> para visualizar uma policromasia.

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO NOS DIAGNÓSTICOS DE POSSÍVEIS ANEMIAS, ANALISANDO ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS

ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÔMICAS	A microcitose é definida por um VCM < 80fL, e a <i>hipocromia</i> por um HCM <28 pg e/ou CHCM <32 g/dl. Não existem muitas causas de anemia microcítica e hipocrômica! São elas (1) anemia ferropriva; (2) talassemia; (3) anemia de doença crônica de longa duração (o VCM não chega abaixo de 75 fL; (4) anemia sideroblástica, forma hereditária; e (5) anemia de hipertireoidismo.
ANEMIAS MACROCÍTICAS	Uma anemia macrocítica é definida quando temos VCM > 100 fL. A causa clássica de anemia macrocítica é a anemia megaloblástica (carência de folato e/ou B12). É nela que observamos os maiores níveis de VCM, frequentemente na faixa entre 110-140 fL... Existem diversas outras causas de macrocitose, todas elas “leves” (100-110 fL). São elas: (1) síndromes mielodisplásicas, incluindo a <i>forma adquirida</i> da anemia sideroblástica; (2) anemia aplásica; (3) etilismo; (4) drogas do tipo AZT e metotrexate; (5) anemia de hepatopatia crônica; (6) anemia de hipotireoidismo; (7) anemias hemolíticas (excetuando-se as talassemias); (8) anemia da hemorragia aguda. Estas duas últimas cursem com <i>reticulocitose</i> importante. Como os reticulócitos são hemácias de tamanho maior, o aparelho “pensa que elas são macrocíticas.
ANEMIA NORMOCÍTICAS NORMOCRÔMICAS	Uma vasta gama de etiologias encontra-se neste grupo. Listaremos as principais: (1) anemia ferropriva, fase inicial; (2) anemia de doença crônica; (3) anemia da IRC; (4) anemia da hepatopatia crônica; (5) anemia das endocrinopatias – hipotireoidismo, hipoadrenalismo; (6) anemia aplásica; (7) mielodisplasias; (8) ocupação medular – mielofibrose idiopática, leucemias, câncer metastático, infecção disseminada; (9) anemias hemolíticas; (10) anemia por sangramento agudo; (11) anemia multicarenal – ferropriva e megaloblástica.

FONTE: A autora

Nas alterações ocorridas pela forma que a hemácia se apresenta, caracterizamos esse fenômeno de **poiquilocitose**, ou seja, alterações na forma das hemácias. Por esse motivo, acadêmico, é importante sempre analisarmos, **qualitativamente**, as hemácias, através de uma leitura microscópica em um esfregaço de sangue periférico, adquirindo o termo técnico hematoscopia, pois, muitas vezes, o achado em anormalidades em eritrócitos consegue nos direcionar para as condições de base do paciente, apresentando uma poiquilocitose não relacionada a anormalidades patogênicas, mas fisiológicas. Assim, seguem algumas alterações vistas pela hematoscopia, que podem ocorrer em uma rotina laboratorial.

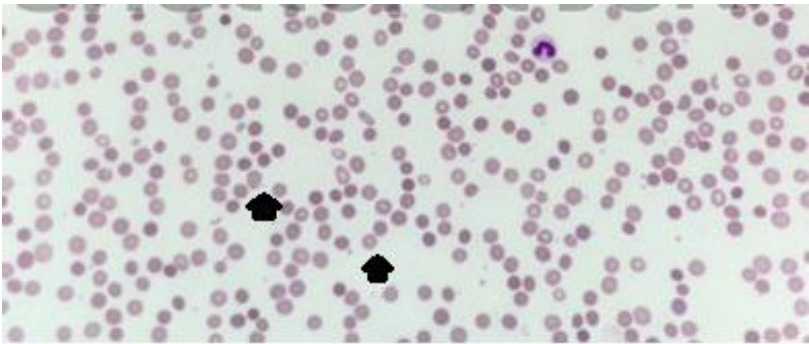
QUADRO 4 – ALTERAÇÕES NOS ERITRÓCITOS E CAUSAS

	Anomalias eritrocitárias	Causas		Anomalias eritrocitárias	Causas
	Normal	—		Estomatócito	Hepatopatia, estomatocitose hereditária
	Microcítico	Anemia ferropriva, anemia de doença crônica, talassemia, anemia sideroblástica adquirida		Microesferócito	Esferocitose hereditária, anemias hemolíticas em geral
	Macrocítico	Anemia megaloblástica, etilismo, hipotireoidismo		Drepanócito	Anemia falciforme
	Células em alvo (leptócitos)	Hemoglobinopatia SC, talassemia		Corpúsculos de Howell-Jolly	Asplenicismo
	Dacrítico (hemácia em lágrima)	Mielofibrose, talassemia		Neutrófilo hipersegmentado	Anemia megaloblástica
	Esquizócitos	Microangiopatias		Corpos de Heinz	Deficiência de G6PD
	Acantócito	Hepatopatia, abetalipoproteinemia		Corpúsculos de Pappenheimer	Anemias sideroblásticas

FONTE: A autora

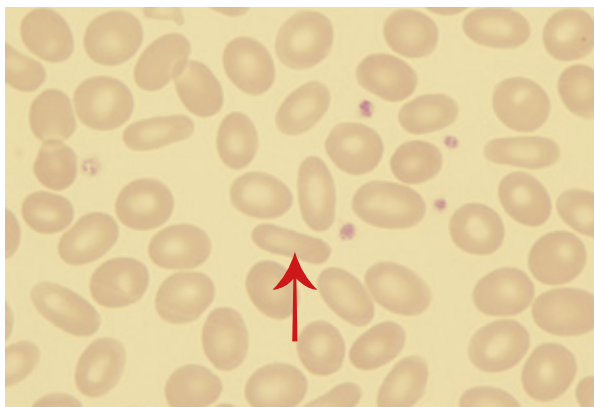
Estando, a poiquilocitose, ligada diretamente à produção anormal das hemácias pela medula óssea ou por algum processo lesionado na estrutura da corrente sanguínea, as hemácias, que apresentam essa singela alteração, ganham definições, de acordo com as formas. Observe:

FIGURA 28 – ESFERÓCITOS EM SANGUE PERIFÉRICO, VISTO EM OBJETIVA DE 100X



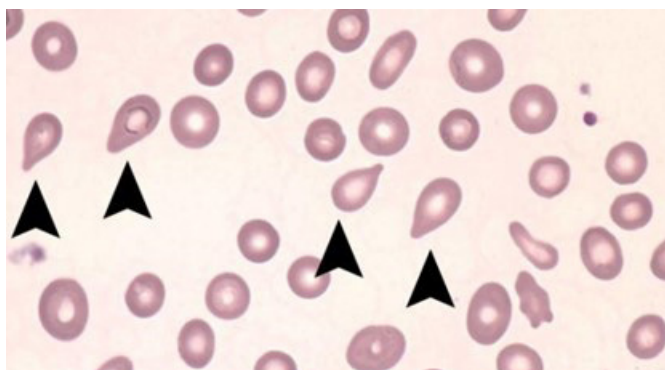
FONTE: <<https://shutr.bz/3vJvTjM>>. Acesso em: 18 mar. 2021.

FIGURA 29 – ELIPTÓCITO EM SANGUE PERIFÉRICO, VISTO EM OBJETIVA 100X



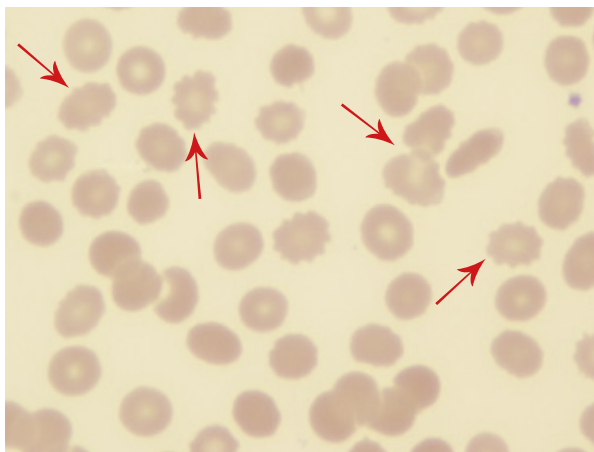
FONTE: <<https://shutr.bz/3unoI0i>>. Acesso em: 18 mar. 2021.

FIGURA 30 – DACRIÓCITO, CONHECIDA, TAMBÉM, COMO CÉLULA EM LÁGRIMA, EM SANGUE PERIFÉRICO, VISTO EM OBJETIVA 100X



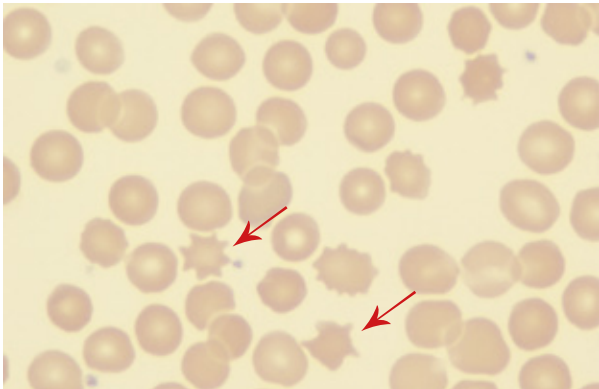
FONTE: <<https://bit.ly/3b6xAQh>>. Acesso em: 3 abr. 2021.

FIGURA 31 – EQUINÓCITO OU HEMÁCIA CRENADA, EM ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO, VISTO EM OBJETIVA DE 100X



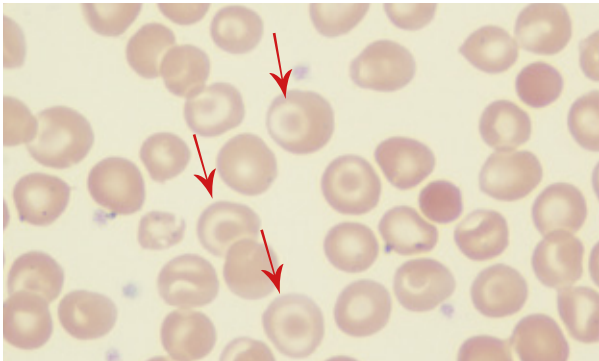
FONTE: <<https://shutr.bz/3h3cwOo>>. Acesso em: 3 abr. 2021.

FIGURA 32 – ACANTÓCITOS, VISTOS EM OBJETIVA DE 100X EM COLORAÇÃO DE ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO



FONTE: <<https://shutr.bz/3xR0bD2>>. Acesso em: 3 abr. 2021.

FIGURA 33 – CODÓCITO OU CÉLULA-ALVO, A FORMA MAIS ENCONTRADA EM CASOS DE POIQUILOCÓCITOSE, VISTA EM OBJETIVA DE 100X EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO



FONTE: <<https://shutr.bz/3xPblbn>>. Acesso em: 3 abr. 2021.

Seguem as principais formas de poiquilócitos e outros achados relacionados ao quadro de anemias.

QUADRO 5 – PRINCIPAIS FORMAS DE POIQUILÓCITOS E OUTROS ACHADOS

MICROESPEROCITO	Esferocitose Hereditária Anemia Autoimune
MACROOVALOCITO	Anemia Megaloblástica
ELIPTOCITO	Eliptocitose Hereditária Anemia Ferropriva
ESTOMATOCITO	Estomatocitose Hereditária
EQUINOCITO (ESPINHOS REGULARMENTE DISTRIBUIDOS)	Artefato Insuficiência Renal Crônica
ACANTOCITO (ESPINHOS IRREGULARMENTE DISTRIBUIDOS)	Insuficiência Hepática Abetalipoproteinemia
DACRIOCITO	Mielofibrose Metaplasia Mieloide Agnogênica

LEPTOCITO	Talassemia Hepatopatia Esplenectomia
DREPANOCITO	Anemia Falciforme e Variantes
HEMACIA EM FORMA DE CIGARRO OU LAPIS	Anemia Ferropriva Grave
ESQUIZOCITO	Anemia Hemolítica Microangiopática
QUERATOCITO	Anemia Hemolítica Microangiopática
HEMACIA IRREGULARMENTE CONTRAÍDA	Deficiência de G6PD Hemólise
PONTILHADO BASOFÍLICO	Saturismo
HEMACIAS EMPILHADAS (ROULEAUX)	Mieloma Múltiplo e outras Paraproteinemias

FONTE: A autora

6 ANÁLISE CRÍTICA DOS MÉTODOS HEMATOLÓGICOS DE ROTINA

Caro acadêmico, assim como qualquer outro setor, dentro das análises clínicas, o setor de hematologia necessita de uma padronização em relação aos exames e como são processados, mesmo que isso seja feito de maneira manual ou automatizada, pois, nesse setor, podemos identificar todos os tipos de doenças ocasionadas no tecido sanguíneo. Erros, nessa área, podem ocorrer nas três etapas da investigação: fase pré-analítica, analítica e pós-analítica.

Na primeira fase citada, a pré-analítica, são avaliados erros que ocorrem antes de chegarem ao conhecimento técnico/científico. Como exemplo, cadastros de amostras biológicas feitos de maneira inadequada.

Na fase analítica, que está relacionada com a análise do exame, faz-se necessário um controle de qualidade, de acordo com os padrões emitidos por determinado fabricante para validar um selo de qualidade, e testar se aquele equipamento, por exemplo, está funcionando e realizando as dosagens corretamente. Caso o controle de qualidade esteja fora dos padrões, por causa que excedeu a validade ou por, realmente, apresentar um erro que não cessa com calibração, o mais indicado é abrir uma não conformidade para o equipamento em uso. Geralmente, essa não conformidade do setor é escrita por um biomédico ou bioquímico, responsável pelo desenvolvimento do exame.



Acadêmico, nos setores de análises clínicas, não se podem ter reagentes ou corantes fora do prazo de validade, pois isso pode gerar multa pela vigilância sanitária. Fique atento!

Na fase pós-analítica, ocorre o resultado final do laudo, seja de caráter qualitativo ou quantitativo. Os erros, geralmente, ocorrem por mau funcionamento de programas de interface laboratorial. O papel do biomédico ou bioquímico é, antes de assinar, seja carimbando ou com assinatura digital, verificar se o que está ali escrito condiz com a análise realizada anteriormente.

Com o avanço tecnológico no ramo das análises clínicas, observa-se a diminuição de quase 90% de erros laboratoriais. Há, como exemplos, os equipamentos utilizados em uma rotina hematológica, que apresentam um custo baixo – equipamento de pequeno porte, e pouca interferência de métodos manuais, garantindo a análise rápida do exame solicitado.

LEITURA COMPLEMENTAR

OS ERITRÓCITOS EM FORMA DE COGUMELO SÃO UM INDICADOR DE COVID - 19?

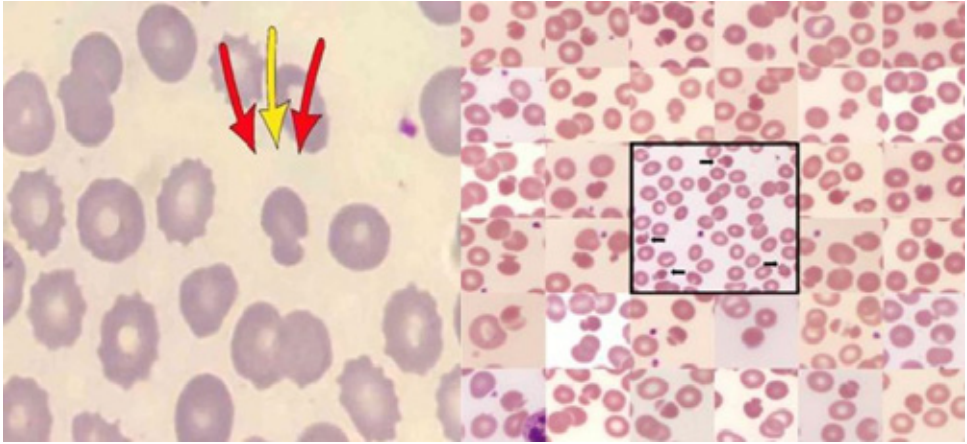
Delphine Gérard
Safa Ben Brahim
Jean François Lesesve
Julien Perrin

Desde o início da pandemia da COVID - 19, muitos relatórios documentaram o impacto hematológico da infecção por SARS-CoV-2, com foco em leucócitos e plaquetas. Seguindo a observação da intrigante morfologia dos glóbulos vermelhos em um paciente com COVID-19, revisamos, sistematicamente, os esfregaços de sangue de 49 pacientes adicionais, a fim de buscar possíveis alterações eritrocitárias “sugestivas”.

Um homem de 55 anos foi admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com síndrome da angústia respiratória aguda, após um esfregaço nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. Três dias antes, no contexto de uma tosse leve e sintomas semelhantes aos da gripe. Embora a insuficiência respiratória necessitasse rapidamente de ventilação mecânica, a evolução foi favorável em sete dias, com diminuição progressiva do suporte de oxigênio. Na admissão à UTI, o hemograma completo mostrou: concentração de hemoglobina (Hb) 121 g / l, MCV 92 fl, MCHC 330 g / l, leucócitos $6,8 \times 10^9 / l$, linfócitos $0,4 \times 10^9 / l$ e plaquetas $220 \times 10^9 / eu$. O esfregaço de sangue mostrou anisocitose leve, policromasia e eritrócitos em forma de cogumelos raros, mas muito evidentes (‘células em pinça’) (imagem central com borda preta, coloração de May-Grünwald-Giemsa, objetiva de 40 ×).

Para investigar a observação interessante, revisamos, sistematicamente, os esfregaços de sangue de 49 pacientes com COVID - 19 hospitalizados concomitantemente, independentemente da gravidade da doença (31 estavam em UTI). Existiam 36 homens e 14 mulheres, com idade mediana de 64 anos e atraso médio entre o esfregaço nasofaríngeo positivo e o esfregaço de sangue revisado de cinco dias. Nenhum tinha história pessoal de distúrbio eritrocitário. Os dados medianos de hemograma foram: RBC $3 \cdot 8 \times 10^{12} / l$, Hb 111 g / l, MCV 92 fl, MCHC 320 g / l, WBC $8 \cdot 9 \times 10^9 / l$, linfócitos $0 \cdot 9 \times 10^9 / l$ e plaquetas $253 \times 10^9 / l$.

Morfologia anormal de hemácias foi encontrada em todos os 50 pacientes, em particular, anisocitose, esferócitos, estomatócitos e policromasia, em 33, 26, 17 e 15 pacientes, respectivamente. Surpreendentemente, algumas células em **forma de cogumelo** foram evidentes em 33 pacientes (66%) (mosaico, cada imagem correspondendo a um único paciente). Células irregularmente contraídas raramente foram vistas.



Esses achados sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 pode ter um impacto significativo na fisiologia dos glóbulos vermelhos, com um papel no estresse oxidativo. As células em pinça são uma característica da esferocitose hereditária associada à deficiência de proteína Banda-3. É menos conhecido que eles também podem ser observados na hemólise induzida por oxidantes, devido à remoção de dois corpos de Heinz. A sua presença, em dois terços dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2, sugere um possível papel do estresse oxidativo na fisiopatologia da doença.

FONTE: <https://bit.ly/33pt0br>. Acesso em: 4 fev. 2021.

RESUMO DO TÓPICO 2

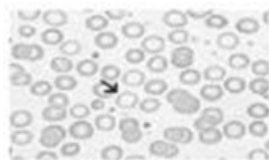
Neste tópico, você aprendeu que:

- A viscosidade plasmática controla a resistência e o aspecto do sangue.
- A técnica do esfregaço sanguíneo é primordial para a confirmação de alterações hematológicas.
- A responsável por realizar o transporte do ferro para a circulação na corrente sanguínea é a transferrina, que entrega esse mineral aos eritroblastos, através da ponte transferrina diferrica.
- Na estrutura da mitocôndria de células da linhagem eritrocitária, temporariamente, de forma precoce, ocorre a síntese de hemoglobina.
- A hemoglobina é um tetrâmero composto de duas cadeias de globina, a alfa e a beta. Cada uma dessas cadeias contém cerca de 141 aminoácidos.
- É uma proteína alostérica, pois a ligação e a liberação do oxigênio são reguladas por mudanças na estrutura provocadas pela própria ligação do oxigênio ao grupo heme.
- No processo de hemólise, pode ser investigada por duas causas: hemólise in vivo (ou hemólise extravascular) ou hemólise in vitro (ou hemólise intravascular).
- A presença de hemólises pode ocasionar consequências graves ao organismo. Pode ocorrer uma resposta medular, estimulando a liberação descontrolada do hormônio eritropoietina pelo parênquima renal.
- Um eritrócito passa por uma alteração/variação de tamanho. Na hematologia clínica, esse termo passa a se chamar de anisocitose.
- Nas alterações ocorridas pela forma que a hemácia se apresenta, caracterizamos esse fenômeno de poiquilocitose.

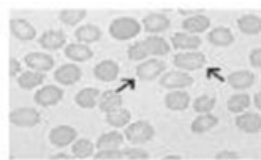
AUTOATIVIDADE



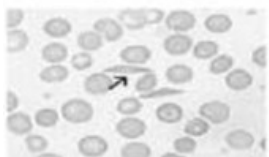
- 1 A função principal do sangue é transportar oxigênio para os tecidos, impedindo o metabolismo anaeróbio da glicose. O sangue transporta esse gás, principalmente, ligado à hemoglobina, constituinte primário das células sanguíneas denominadas de:
 - a) () plaquetas.
 - b) () monócitos.
 - c) () eritrócitos.
 - d) () leucócitos.
 - e) () linfócitos.
- 2 Todo o processo de maturação e proliferação para gerar uma hemácia ocorre dentro da medula óssea, a partir de um eritroblasto. Esquematize o processo de maturação dos eritrócitos.
- 3 Quando ocorre uma mudança notável no nível do fibrinogênio, um dos fatores responsáveis pela coagulação sanguínea, observa-se uma alteração no aspecto da viscosidade plasmática, decorrente disso, há uma alteração na viscosidade sanguínea. Quais os fatores se submetem para entender a viscosidade plasmática?
- 4 Em hematologia, pecilocitose ou poiquilocitose diz respeito à presença de formas anormais dos eritrócitos, observados a partir da análise microscópica do sangue. Acerca desse tema e das anormalidades eritrocitárias (indicadas pelas setas) na figura representada, assinale a alternativa CORRETA:



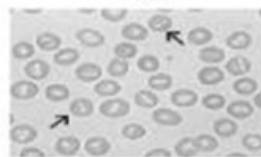
A



B



C



D

- a) () A: hipercromia. B: anisocitose. C: eritrócitos falciformes. D: drepanócitos.
- b) () A: esferócitos. B: dacriócitos. C: eliptócitos. D: esquizócitos.
- c) () A: hipocromia. B: equinócitos. C: drepanócitos. D: estomatócitos.
- d) () A: hipocromia. B: dacriócitos. C: eliptócitos. D: anisocitose.
- e) () A: hipocromia. B: microcitose. C: eritrócitos falciformes. D: eliptócitos.

5 Paciente do sexo feminino, com 35 anos, apresentou os seguintes resultados do eritrograma: hemácias - $5,0 \times 10^6 \mu\text{L}$; hematócrito - 32%; e hemoglobina - 11,0 g/dL. A partir dos cálculos dos índices hematimétricos, pode-se classificar as alterações morfológicas dos eritrócitos dessa paciente em:

- a) () microcítica e hipercrômica.
- b) () macrocítica e hipocrômica.
- c) () macrocítica e hipercrômica.
- d) () microcítica e hipocrômica.

INTERPRETAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA

1 INTRODUÇÃO

Quando usamos o termo anemia, pensamos que o “organismo está gritando socorro por ferro”. Isso mesmo! O significado desse termo utilizado na medicina impõe um estado em que a carga concentrada de hemoglobina se encontra abaixo dos níveis indicados pelos valores de referência da série vermelha.

São comuns quadros de anemias em um exame de hemograma completo, além da queda do valor da dosagem do hematócrito e da população de eritrócitos (contagem) na circulação sanguínea.

Sendo, uma fração volumétrica, que extrapola a porção de hemácias presentes na circulação, o hematócrito é obtido por método de centrifugação, apresentando valores clínicos no eritrograma, entre 36 a 44% e 39 a 50% em mulheres e homens, respectivamente.

A população de hemácias ou a contagem de eritrócitos (RBC), laudo dado pelo eritrograma, vem com valores de referências entre 3,8 a 5,0 milhões/mm³ em mulheres e 4,3 a 5,6 milhões/mm³ em homens. Lembrando, acadêmico, que valores de referência sofrem alterações de laboratório para laboratório.

Vale ressaltar que a dosagem da hemoglobina garante exatidão, quando colocada “lado a lado” com o índice de hematócrito e com a contagem de hemácias, buscando um diagnóstico correto para o quadro de anemia, relacionando quase todo quadro de anemia em um olhar analítico, correlacionado com valores alterados da hemoglobina e dos índices.

2 ANEMIAS EM GERAL

Entrando em um aspecto mais fisiopatológico da anemia, destacam-se alguns pontos importantes do mecanismo que visam amenizar a dificuldade originada pela hipóxia (diminuição de O₂) tecidual caracterizada por um quadro anêmico, como aumento do débito cardíaco, que gera grande fluxo orgânico e, consequentemente, equilibra a oxigenação tecidual, mesmo com níveis de O₂ diminuídos no tecido sanguíneo; e presença de elevada quantidade de glicose

difosfato no interior da hemácia, já que esse metabólito reduz a aproximação da molécula de hemoglobina com O2, agilizando a retirada do oxigênio pelos tecidos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Importante destacar que o hemograma pode fechar o diagnóstico de pacientes “assintomáticos” da anemia. No entanto, a grande maioria dos pacientes anêmicos apresenta esse déficit de O2 no tecido hematopoiético, levando à hipoxia tecidual e, como consequência, ao aumento do débito cardíaco de maneira comprometedora (BERG; SACKS, 2008)

Analisando um quadro clínico, quando pacientes que apresentam algum problema cardíaco adquirem casos de anemia, seja moderada ou grave, esta pode gerar uma insuficiência cardíaca, levando a óbito, ou induzir a quadros de sonolência e incapacidade física (BERG; SACKS, 2008).

Seguem, reunidos, os exames mais importantes para a abordagem das anemias, gerais e específicas:

QUADRO 6 – EXAMES SOLICITADOS PELO MÉDICO PARA INVESTIGAÇÃO DE QUADROS ANÊMICOS

EXAMES INESPECÍFICOS
Hemograma Completo
Contagem de Reticulócitos
Esfregaço do sangue periférico
Bioquímica Sérica convencional
EXAMES ESPECÍFICOS
Ferro, TIBC e ferritina séricas
LDH, bilirrubinas, haptoglobina
Hepatograma
Hormônios tireoidianos
Teste do ACTH – Cortisol
Dosagem de B12 sérica
Teste de Coombs
Teste de fragilidade Osmótica
Eletroforese de Hemoglobina
Teste de Ham
Aspirado/biópsia de medula óssea

FONTE: A autora

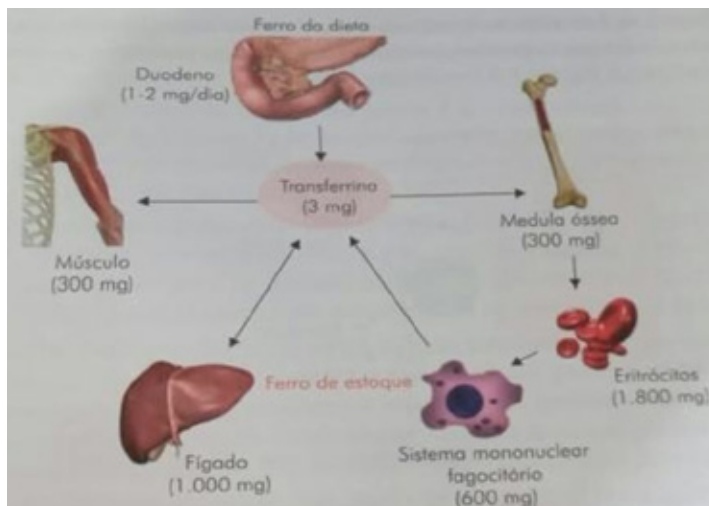
2.1 ANEMIAS CARENICIAL, FALCIFORME, HEMOLÍTICA, APLÁSTICA OU APLÁSICA

Nas hemácias, ao interagirem, de maneira simbólica, com o grupo heme e as globinas, estabelecendo presença na síntese de hemoglobina, o ferro é de extrema importância para o processo de maturação da linhagem eritroide na eritropoiese. Sendo o tecido que mais consome ferro no organismo, a medula óssea e as hemácias necessitam, diariamente, desse componente, para realizar os processos de maturação e metabólico. No caso dos eritrócitos que têm, no interior, grande parte de hemoglobina, podem consumir mais ferro do que a própria medula óssea (NAOUM, 2017).

O organismo necessita ingerir e absorver, diariamente, o ferro. Esse elemento químico, que encontramos na tabela periódica com o símbolo Fe, pode ser encontrado de duas maneiras: quando comemos carnes vermelhas, sendo bem absorvido pelo organismo, contemplando as iniciais Fe^{2+} ; e na ingestão de ferro, essa apresentando o símbolo de Fe^{3+} , encontrado nas verduras, grãos e cereais, porém, essa segunda absorção se torna mais lenta, já que o organismo precisa convertê-lo para Fe^{2+} pela ação enzimática da acidez presente no pH do estômago (NAOUM, 2017).

A distribuição do ferro no organismo ocorre em miligramas (mg), para ser encaminhado a cada componente que precisa da absorção. A hemoglobina adere à maior quantidade de ferro, com cerca de 30 mg/kg por dia, e o restante migra para as proteínas, que jogam para a ferritina e hemossiderina, que se fazem presentes em órgãos, como fígado, baco e medula óssea, interagindo com as células do sistema mononuclear fagocitário (NAOUM, 2017).

FIGURA 34 – ESQUEMATIZANDO O PROCESSO DE FERRITINA E HEMOSSIDERINA NOS ÓRGÃOS E NOS TECIDOS



FONTE: Adaptada de Ganz e Nemeth (2012)

A investigação clínica relacionada à absorção do ferro vem acompanhada de outros exames de rotina, o hemograma completo é um deles, além de testes bioquímicos, como dosagem do ferro sérico, saturação de transferrina e dosagem de ferritina sérica. Esses exames são coletados em tubo, contendo gel separador, e um tubo contendo EDTA. A dosagem é realizada em aparelhos automatizados. Apresentando valores abaixo da referência, o médico inicia a investigação clínica de suspeita de anemias carenciais ou anemias hereditárias, podendo investigar, por análises clínicas e laboratoriais, se pode ser anemia falciforme, hemolítica ou aplástica.

Em casos de **anemia falciforme**, sabemos que é considerada uma patologia hereditária, por apresentar, no sistema genético, a substituição de adenina por timina (GAG = GTG), causando uma modificação da valina ao invés do ácido glutâmico, ocorrendo **distúrbios na produção de hemoglobina S (HbS)**. Ocorrendo essa alteração gênica, a produção de hemácias em um aspecto físico-químico muda, e a distribuição e a produção da molécula de hemoglobina originam um modelo desoxigenado, conhecido como **fenômeno de falcização** – forma da **hemácia em foice**. A anemia falciforme é diagnosticada por quadro de anemia hemolítica crônica, e o paciente apresenta quadros de dores agudas e, muitas vezes, ruptura tecidual, entrando em quadros crônicos e progressivos. São solicitados exames laboratoriais para a confirmação dessa anemia.

Quando o paciente é diagnosticado com quadros de **anemias hemolíticas**, notamos que esse tipo se divide em duas categorias, as **anemias hemolíticas adquiridas não imunes** e as **anemias hemolíticas imunes**. Nessa primeira divisão, podemos contextualizar que são fatores externos (extrínsecos) que causam deformidades nos eritrócitos, entrando em um processo de fagocitose das hemácias que, conseqüentemente, gera um aumento do baço – hiperesplenismo, ativação das proteínas de complemento, doenças que acometem os rins e o fígado etc. (NAOUM, 2017).

Como vimos no Tópico 2 desta unidade, dependendo do grau da hemólise e da localidade, essa anemia pode ser compreendida como intravascular, ocorrendo na circulação sanguínea ou extravascular, atingindo órgãos, como baço, por exemplo. Nas anemias hemolíticas imunes, notamos a ação de anticorpos que atingem a membrana eritrocitária, quase sempre distinta de fatores extrínsecos, de causas desconhecidas. A avaliação laboratorial para a investigação dessa anemia consiste nos testes de *coomb* direto ou indireto, contagem de reticulócitos, dosagem da bilirrubina indireta e dosagem DHL (Desidrogenase Láctica) (NAOUM, 2017).

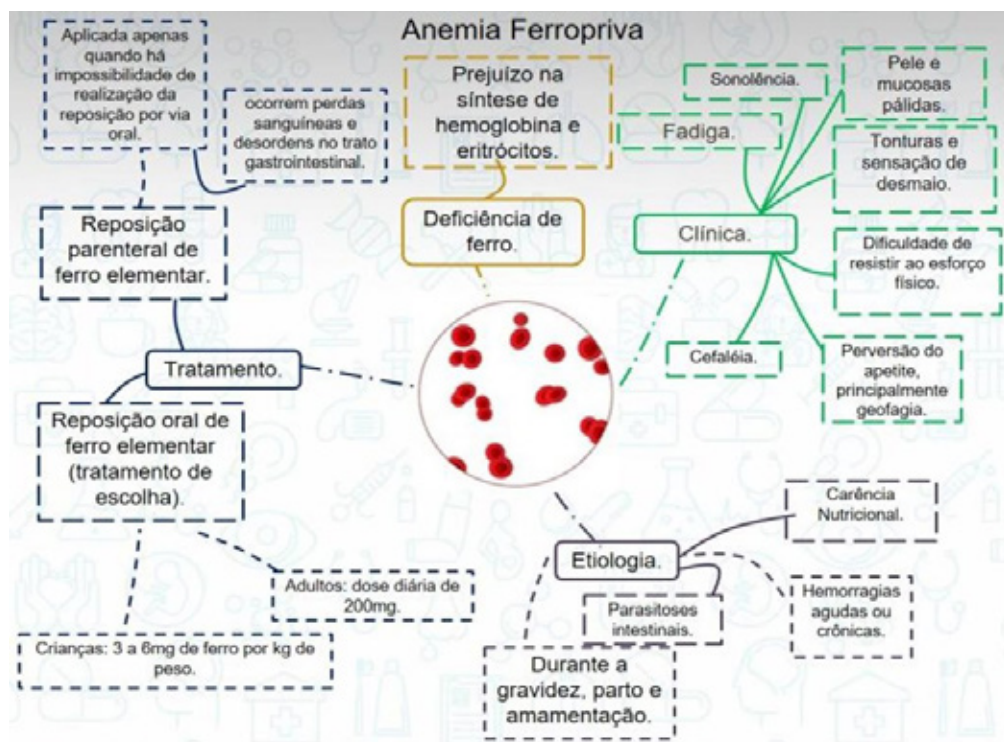
Quando o organismo de uma paciente está apresentando um caso clínico de anemia, através de exames laboratoriais específicos, o médico começa a observar que ocorre uma diminuição da produção dos constituintes sanguíneos e desconfia de uma **anemia aplástica**, que consiste em uma redução da produção total das células sanguíneas ou, em alguns casos, apresenta uma seletividade na redução de alguns dos tipos celulares sanguíneos, podendo ser hereditária – anemia de **Fanconi**, ou **adquirida**. Esse tipo de anemia é diagnosticado após exame médico e análise da avaliação de sangue e medula.



Acadêmico, sugerimos a leitura do seguinte artigo: <https://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n3/a14v29n3.pdf>.

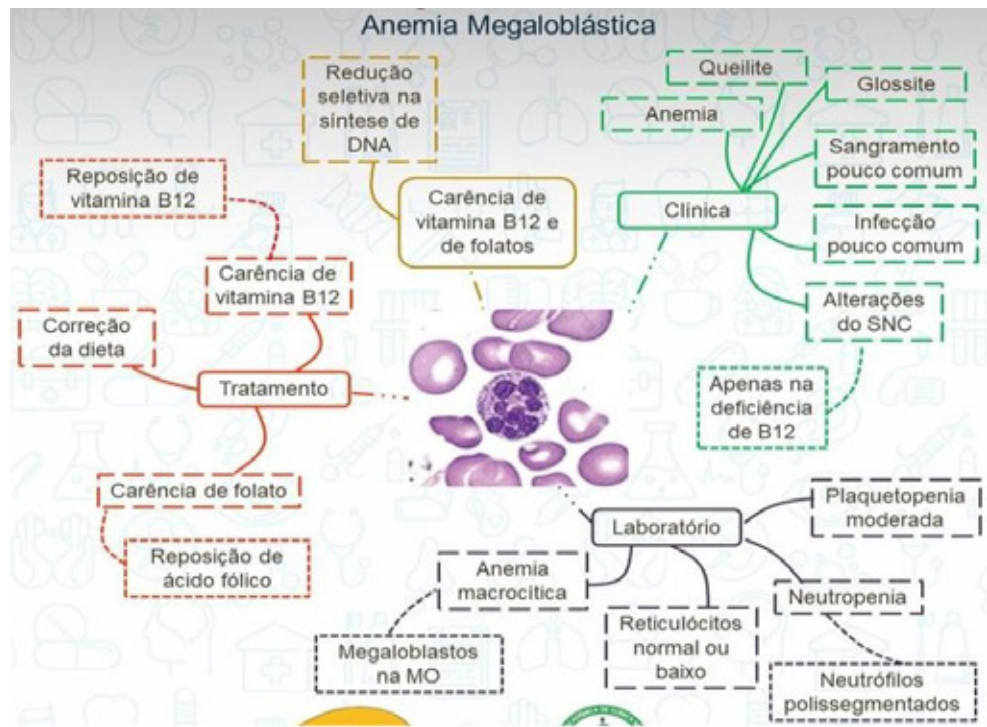
Estatisticamente, a falta de ferro no organismo é a causa mais comum de anemia no mundo (NAOUM, 2017). Dentre as anemias mais comuns, devido à falta de ferro no organismo, destacam-se a ferropriva, a megaloblástica e a por má absorção. Segue, respectivamente, a atuação dessas anemias no organismo de um paciente que apresenta tais deficiências.

FIGURA 35 – ESQUEMATIZANDO A ANEMIA FERROPRIVA



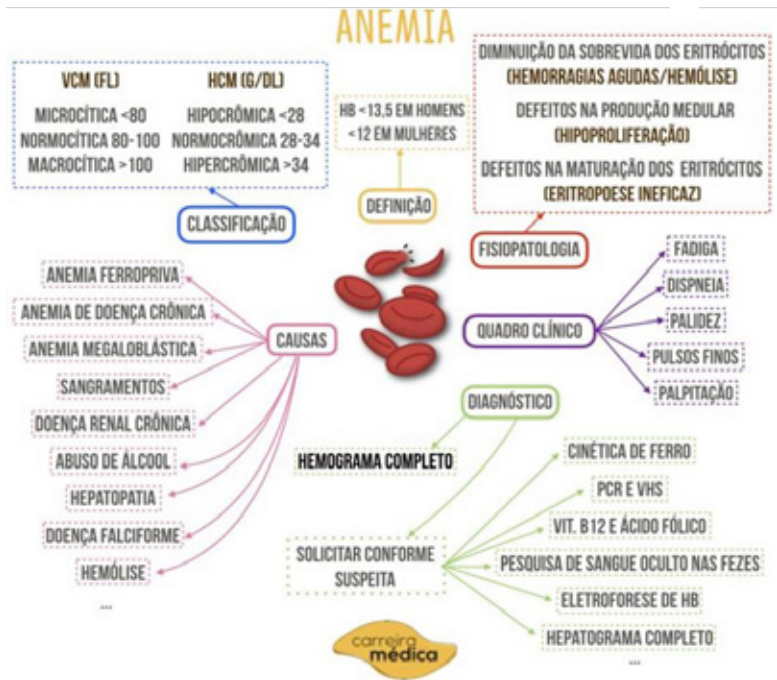
FONTE: <<https://www.sanarmed.com/resumos-anemia-ferropriva-ligas>>. Acesso em: 3 fev. 2021.

FIGURA 36 – ESQUEMATIZANDO A ANEMIA MEGALOBLÁSTICA



FONTE: <<https://www.sanarmed.com/anemia-megaloblastica-o-que-precisamos-saber-ligas>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

FIGURA 37 – ESQUEMATIZANDO A ANEMIA POR MÁ ABSORÇÃO



FONTE: <<https://bit.ly/3vQ30m5>>. Acesso em: 4 fev. 2021.



Anemias por má absorção de ferro podem gerar muitas dúvidas clínicas, por isso, o médico precisa excluir as demais causas, para fechar o diagnóstico.

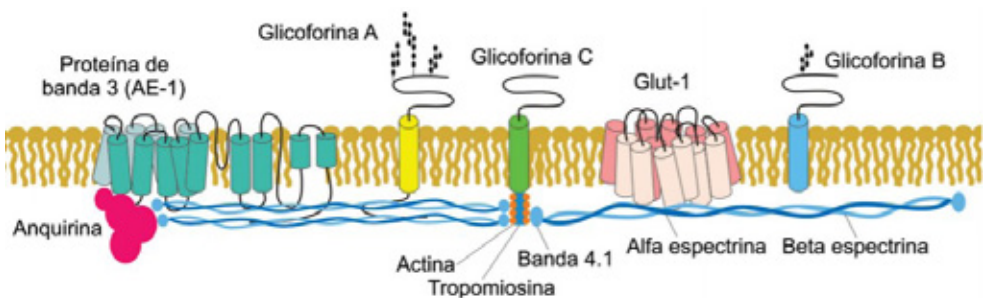
2.2 ANEMIAS POR MÁ FORMAÇÃO DE MEMBRANA

Graças à membrana celular de um eritrócito, ele consegue se adequar às diversas circunstâncias no organismo, podendo manter o formato bicôncavo, a força em elasticidade e apresentar certas deformidades, quando necessário. Caracterizada pela dupla camada lipídica e por vários “fios” de proteínas, a membrana que compõe cada eritrócito apresenta uma barreira hidrofílica, constituída por fosfolipídios e colesterol. Essa barreira é de extrema importância, pois separa os meios intracelulares e os extracelulares, quando as proteínas estão ocupadas trabalhando na formação dos glóbulos vermelhos (NAOUM, 2017).

Ainda, na composição da membrana, encontramos a formação do citoesqueleto, existente graças à ação das proteínas de formarem redes, responsabilizando-se por manter a flexibilidade e a estabilidade das células eritrocíticas. Nessa construção do citoesqueleto, notamos a presença indispensável de duas proteínas ativas conectadas entre si: Proteína 4.1 e Actina (NAOUM, 2017).

Quando há suspeita de anemia por defeito de membrana, o médico hematologista suspeita de alterações na junção que ocorre com o corpo da membrana, além da presença da dupla camada lipídica, o que gera danos, também, nas proteínas que constituem o citoesqueleto (Proteína 4.1 e Actina).

FIGURA 38 – ARQUITETURA DA MEMBRANA ERITROCITÁRIA MOSTRANDO A DISPOSIÇÃO DE IMPORTANTES PROTEÍNAS INTEGRAIS E PROTEÍNAS QUE FORMAM O CITOESQUELETO CELULAR



FONTE: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/23062/1/18_v.12_1.pdf>. Acesso em: 9 fev. 2021.

Testes, como o de fragilidade osmótica, podem auxiliar no diagnóstico precoce. Isso ocorre quando a **esferocitose hereditária** está com rupturas na parte vertical, ou seja, nas interações, podendo apresentar quadros de eliptocitose e de poiquilocitose hereditária.



Para mais informações do termo anemias por deficiência na membrana, escolhemos o seguinte artigo para auxiliar nos estudos: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/5anemia-esferocitose-hereditaria.pdf>.

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu que:

- O hemograma completo é o exame mais solicitado na medicina humana, pois avalia as três linhagens celulares nos níveis qualitativo e quantitativo no sangue periférico.
- A distribuição do ferro no organismo ocorre em mg, para encaminhar a cada componente que precisa da absorção.
- O tecido que mais consome ferro no organismo, a medula óssea e as hemácias, necessitam, diariamente, desse componente para realizar os processos de maturação e metabólicos.
- As anemias mais comuns, que existem por falta de ferro no organismo, são as ferropriva, megaloblástica e por má absorção.
- Caracterizada pela dupla camada lipídica e por vários “fios” de proteínas, a membrana que compõe cada eritrócito apresenta uma barreira hidrofílica, constituída por fosfolipídios e colesterol. Essa barreira é de extrema importância, pois separa a divisão entre os meios intracelulares e os extracelulares.
- Testes, como o de fragilidade osmótica, podem auxiliar no diagnóstico precoce de anemias por defeitos na membrana.



1 Em pacientes com quadro sugestivo de anemia, há necessidade de exames laboratoriais para se estabelecer o diagnóstico diferencial entre as diversas causas. Identifique as afirmativas verdadeiras (V) e as falsas (F) em relação ao assunto:

- () A hemoglobina é o índice mais fidedigno para determinar a gravidade da anemia.
- () O RDW é o índice de anisocitose, avaliando, objetivamente, a heterogeneidade das hemácias em relação ao tamanho.
- () Esferócitos são encontrados na anemia hemolítica autoimune, por exemplo.
- () Esquizócitos são inclusões nos eritrócitos, compostas de agregados de ribossomos, associados às anemias hemolíticas, como na púrpura trombocitopênica e na coagulação intravascular disseminada.
- () Dacriócitos são eritrócitos em forma de lágrima que aparecem em talassemias e em várias condições, como na aplasia de medula.

Assinale a alternativa que indica a sequência correta, de cima para baixo:

- a) () V – V – V – F – V.
- b) () V – V – F – V – V.
- c) () V – V – F – F – F.
- d) () F – V – F – F – V.
- e) () F – F – V – V – V.

2 A anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue, abaixo do normal, para idade e gênero. É um dos principais problemas de saúde pública. A metade dos casos de anemia é determinada por deficiência de ferro (ADF), a deficiência nutricional mais prevalente e negligenciada no mundo, particularmente, entre as mulheres e as crianças dos países em desenvolvimento. Das alternativas apresentadas a seguir, em relação ao diagnóstico da ADF, assinale a CORRETA:

- I- Na suspeita de ADF, deve-se solicitar um hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico), além da dosagem de ferritina.
- II- De acordo com os padrões diagnósticos da OMS, a ADF é leve a moderada se a Hb fica entre 7 a 12 g/dL, e, grave, se a Hb for menor que 7 g/dL, com pequenas variações, de acordo com idade, gênero ou presença de gestação.
- III- Para as crianças entre 6 e 59 meses de idade, a anemia é definida como uma Hb abaixo de 11 g/dL, entre 5 e 11 anos, como uma Hb abaixo de 11,5 g/dL, e entre 12 e 14 anos, como uma Hb abaixo de 12 g/dL.

- IV- Embora a Hb seja amplamente utilizada para a avaliação de ADF, tem baixas especificidade e sensibilidade, e um biomarcador do status do ferro, como a ferritina sérica, deve ser solicitado em conjunto.
- V- A anemia da puérpera é definida com uma taxa de Hb abaixo de 10 g/dL nas primeiras 48 horas ou abaixo de 12 g/dL nas primeiras semanas após o parto.

- a) (☐) Todas as afirmativas estão corretas.
- b) (☐) Somente as afirmativas I e III estão corretas.
- c) (☐) Somente a afirmativa V está correta.
- d) (☐) Todas as afirmativas estão incorretas.

- 3 Estatisticamente, a falta de ferro no organismo leva à causa das maiores partes de anemia no mundo. As anemias mais comuns que existem por falta de ferro no organismo são ferropriva, megaloblástica e por má absorção. Por que, em casos de anemias megaloblásticas, é necessária a reposição de ácido fólico?

TÉCNICAS APLICADAS EM EXAMES LABORATORIAIS: AVALIAÇÃO DA SÉRIE VERMELHA

1 INTRODUÇÃO

No setor de hematologia clínica, são realizados exames, cujo objetivo é encontrar possíveis patologias nas células hematopoiéticas. O laboratório clínico tem se tornado a ramificação da saúde que mais sofre as exigências e o impacto ocasionado pelo avanço constante da tecnologia e das pesquisas biomédicas.

Com equipamentos mais sofisticados e doenças apresentando resistência a métodos que, antes, eram eficazes, é nítida a transformação diária que os setores laboratoriais vêm apresentando, inclusive, na variedade dos testes biológicos, que são oferecidos aos médicos com o intuito de ajudar no diagnóstico clínico.

No setor de hematologia clínica, são realizados, por dia, cerca de mais de mil exames, buscando diagnosticar as doenças hematopoiéticas ou “doenças do sangue”. Neste tópico, entraremos em uma zona de teoria/prática, na qual você, acadêmico, aprenderá a realizar exames que apresentam os lados manual e prático.

2 DOSAGEM DO HEMATÓCRITO

Esse índice que se faz presente na série vermelha é de extrema importância para o diagnóstico de doenças de hematologias, mas devemos ressaltar que não se pode avaliá-lo de maneira isolada. O hematócrito é obtido após a centrifugação do sangue a 10.000 RPM em tubos capilares, lendo-se a altura da coluna de eritrócitos em régua apropriada (cartão para leitura do hematócrito) (NAOUM; NAOUM, 2008).

Avalia-se o percentual de ocupação de uma hemácia em um grau de volume total da circulação sanguínea, além de ajudar a medir um valor proporcional da molécula de hemoglobina ali circulante (FAILACE, 2009).

Em casos de anemias ferroprivas, por exemplo, notamos que há uma diminuição significativa da dosagem de hemoglobina e, com isso, a diminuição de hemácias circulantes, ocasionando a baixa concentração de hematócrito.

Já em situações em que ocorre uma hipovolemia sanguínea, percebemos o aumento do hematócrito, que pode ser ocasionado por um quadro grave de desidratação (SAKABE *et al.*, 2004).

Em setores de urgência e de emergência, esse índice é essencial, pois os níveis alterados indicam a necessidade de uma transfusão sanguínea, ou seja, quando está abaixo de 20% ou acompanhado de uma dosagem de hemoglobina inferior a 7 g/Dl (FAILACE, 2009).

Para a análise, é necessário ter, na bancada, os instrumentos de uso a seguir (ESTRIGDE, 2011), além da centrífuga demonstrada mais adiante:

- Sangue total ou amostra biológica a ser analisada.
- Tubo capilar sem anticoagulante: serve como um aspirador, sendo adicionado o material biológico;
- Microcentrífuga de Ht: equipamento especializado para a realização desse exame.
- Cartão para leitura de Ht: encontra-se na bancada de realização desse exame.
- Massa de modelar: pode ser aquela utilizada por crianças na escola, apenas para vedar a entrada do tubo capilar depois que o material biológico estiver presente.
- Álcool 70% e gazes: para a limpeza e a desinfecção da bancada e de alguns materiais.

FIGURA 39 – CENTRIFUGA DE MICRO HEMATÓCRITO COM AMOSTRA PRONTA PARA SER PROCESSADA



FONTE: <<http://www.splabor.com.br/blog/centrifuga-2/centrifuga-para-microhematocrito/>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

FIGURA 40 – CARTÃO DE LEITURA PARA O EXAME, DE FORMA MANUAL, DO HEMATÓCRITO



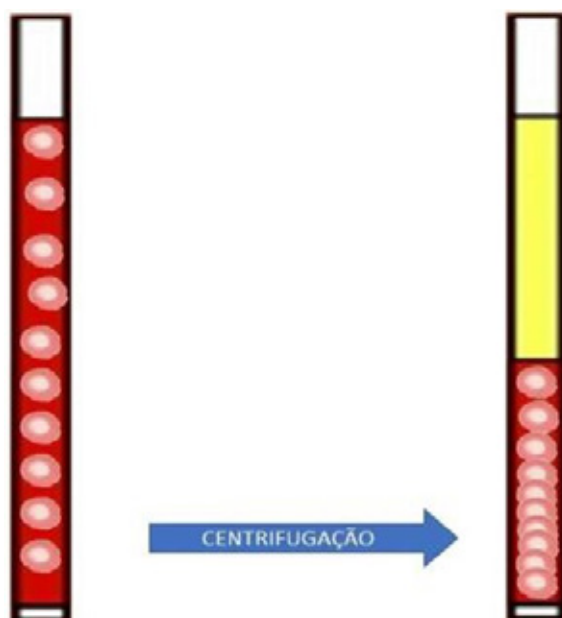
FONTE: A autora

O procedimento ocorre da seguinte maneira, após verificar se a amostra se encontra identificada:

- Preencher $\frac{3}{4}$ do volume do tubo capilar.
- Vedar uma das extremidades com massa de modelar.
- Colocar o tubo na microcentrífuga, colocando a parte vedada para fora.
- Centrifugar a 10.000 RPM, por cinco minutos.
- Realizar a leitura em tabela apropriada, colocando-se o tubo capilar na posição vertical com a extremidade inferior da camada de eritrócitos na linha 0 e a extremidade superior da coluna de plasma na linha 100. A marca da camada vermelha de eritrócitos é o hematócrito.
- Registro dos resultados: Feito no mapa de trabalho.

Após a remoção do capilar da centrífuga, é possível notar três camadas distintas no tubo. Uma coluna de plasma, que fica superficialmente; uma coluna de leucócitos, que, normalmente, é fina e esbranquiçada, conhecida como "creme leucocitário"; e uma camada de hemácias compactadas no fundo.

FIGURA 41 – AMOSTRA DE SANGUE TOTAL EM TUBO DE CAPILAR ANTES E DEPOIS DO PROCESSO DE CENTRIFUGAÇÃO



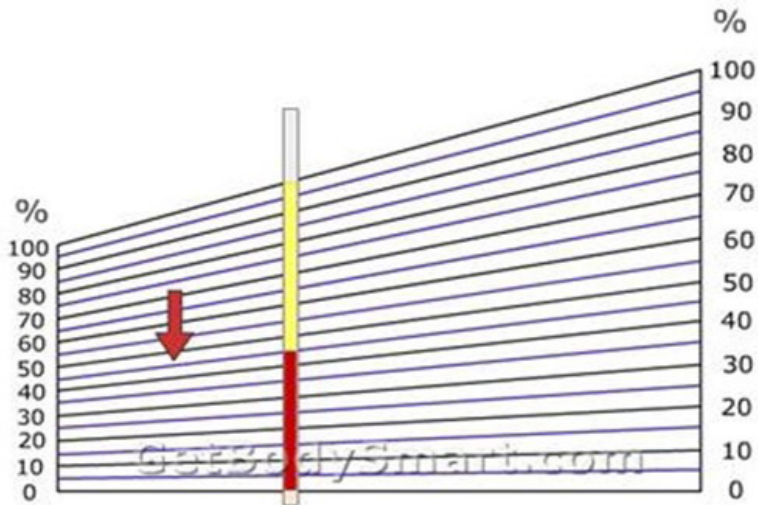
FONTE: <<https://kasvi.com.br/hematocrito-exame-nossa-saude/>>. Acesso em: 24 fev. 2021.



Para acompanhar a prática laboratorial desse exame, sugerimos, acadêmico, que você acesse o seguinte vídeo: <https://www.youtube.com/watch?v=5HstQxF6ZvA>.

A interpretação do resultado é feita em uma tabela de leitura na qual se limitam as marcas de 0 a 100, observado o limite de separação da massa dos eritrócitos com o plasma. O resultado é expresso em porcentagem de eritrócitos em relação ao sangue total.

FIGURA 42 – TABELA DE LEITURA MANUAL DO CAPILAR HEMATÓCRITO



FONTE: <<https://www.youtube.com/watch?v=j2tVk-POEps>>. Acesso em: 24 fev. 2021.

TABELA 4 – VALORES DE REFERÊNCIA DO EXAME DE MICRO HEMATÓCRITO

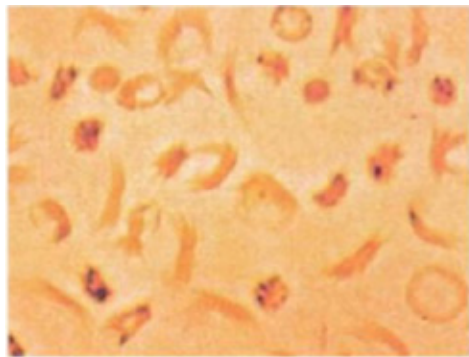
Faixa Etária	HCT %
RN (Cordão)	42,0 a 50,0
1 a 3 anos	45,0 a 57,0
1 semana	42,0 a 56,0
2 semanas	39,0 a 52,0
1 mês	31,0 a 55,0
2 meses	28,0 a 42,0
3 a 5 meses	29,0 a 41,0
6 meses a 2 anos	33,0 a 39,0
2 a 5 anos	34,0 a 40,0
6 a 12 anos	35,0 a 45,0
12 a 18 anos - mulher	36,0 a 46,0
homem	37,0 a 49,0
Adulto - mulher	35,0 a 46,0
homem	41,0 a 53,0

FONTE: A autora

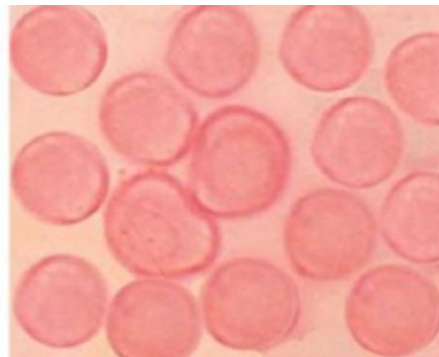
3 TÉCNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FALCIFORME

A hemoglobina “S”, contida na hemácia, colocada em ambiente pobre em oxigênio, cristaliza-se de tal maneira que a hemácia toma **forma de uma foice**. Assim, o teste de falcização auxilia no diagnóstico da anemia falciforme (NAOUM; NAOUM, 2008). Segue um teste de falcização positivo e, ao lado, um esfregaço de sangue periférico contendo glóbulos vermelhos em morfologia normal, para fins comparativos.

FIGURA 43 – ESFREGAÇO DE INVESTIGAÇÃO DA PRESENÇA DE HEMÁCIAS EM FORMA DE FOICE



Teste de falcização positivo



Esfregaço normal

FONTE: <<https://slideplayer.com.br/slide/3671756/>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

Segundo o procedimento operacional padrão de cada laboratório, é necessária a utilização de alguns materiais para a realização da pesquisa, como:

- sangue total em tubo de EDTA extraído do paciente com a solicitação para realizar o exame;
- lâminas;
- lamínulas;
- metabissulfito de sódio;
- água destilada;
- microscópio;
- esmalte;
- álcool a 70%, algodão e gaze.

O procedimento técnico para a realização desse exame ocorre da seguinte maneira:

- Diluir uma medida (que varia de laboratório para laboratório) de metabissulfito de sódio em 5 mL de água destilada.
- Homogeneizar.
- Colocar, sobre a lâmina de microscopia, sangue e metabissulfito de sódio na proporção de uma parte de sangue para duas partes de solução.
- Misturar.
- Cobrir com uma lamínula, tomando cuidado para não formar bolhas.
- Limpar as bordas da lamínula com gaze.
- Vedar com esmalte, de preferência, de coloração vermelha, para que não entre oxigenação do meio externo e não apresentar um falso-positivo.
- Ler, no microscópio, com objetiva de 40x após uma hora (caso seja negativo, repetir a leitura após oito horas).

4 INVESTIGAÇÃO DE FRAGILIDADE OSMÓTICA

Buscando investigar a intensidade com que a ruptura ocasiona aos eritrócitos por processo de hemólise, o teste de fragilidade osmótica é realizado por leitura em aparelho de espectrofotometria, no qual as hemácias são adicionadas à solução NaCl.

Esse teste permite avaliar a capacidade de resistência das hemácias quando submetidas a soluções hipotônicas, analisando e relatando a hemólise inicial, caracterizada com as iniciais RI, e a hemólise total, indicada pelas iniciais RT. Após a conclusão do processo técnico desse exame, faz-se a leitura.

FIGURA 44 – ANÁLISE DOS TUBOS CONTENDO O PROCEDIMENTO DO TESTE DE FRAGILIDADE OSMÓTICA



FONTE: A autora

Quando esse exame é solicitado, geralmente, o médico está suspeitando de patologias, como **microsferocitose hereditária**, ou de eventos, que causam alterações marcantes na forma das hemácias, como a **eliptocitose**. À medida que a concentração de NaCl é diminuída, os índices de hemólise começam a aparecer, demonstrando que os glóbulos vermelhos presentes naquele organismo não têm imperfeições na constituição proteica da membrana eritrocitária (NAOUM; NAOUM, 2008).

Alteração elevada nesse teste é sugestiva de anemias hemolíticas de caráter não esferocítico, em **anemias hemolíticas, por deficiência de piruvato quinase**, e em **microsferocitose eritrocitária**. Geralmente, quando esse exame confirma a investigação, a hemólise inicial pode chegar a 0,70% e ao total de 0,40% (NAOUM; NAOUM, 2008).

O procedimento técnico ocorre, segundo Naoum e Naoum (2008), de forma direta ou induzida. Na forma direta, o sangue deve ser coletado, preferencialmente, com anticoagulante heparina (pode ser, também, o EDTA-K2), e colocado, equitativamente, nos tubos, com as diferentes concentrações de NaCl, variáveis de 0,1% a 0,9%, homogeneizado, centrifugado e deixado em repouso por 10 a 30 minutos, para que não haja interferência do meio externo. O sobrenadante de cada tubo é lido, espectrofotometricamente, em 540nm, para obter o valor de hemólise.

Na forma induzida, o sangue é colocado, equitativamente, nos tubos, com diferentes concentrações de NaCl, e se adiciona glicose a 1% em cada um. A seguir, os tubos são incubados a 37°C por duas horas, centrifugados e o sobrenadante é lido, também, espectrofotometricamente, para avaliar o grau de hemólise. Assim, os resultados são expressos em porcentagens de hemólise e colocados sob forma de um gráfico, também conhecido como **curva de fragilidade osmótica**, assim, relaciona-se ponto a ponto, o grau de hemólise com a concentração de NaCl (NAOUM; NAOUM, 2008).

QUADRO 7 – INTERPRETAÇÃO, NA FORMA DIRETA, DO PROCEDIMENTO DA FRAGILIDADE OSMÓTICA

TUBOS No.	CLORETO DE SÓDIO 1%	ÁGUA DESTILADA	CONCENTRAÇÃO %
1	10,0 ml	0,0 ml	1,00
2	9,0 ml	1,0 ml	0,90
3	8,5 ml	1,5 ml	0,85
4	8,0 ml	2,0 ml	0,80
5	7,5 ml	2,5 ml	0,75
6	7,0 ml	3,0 ml	0,70
7	6,5 ml	3,5 ml	0,65
8	6,0 ml	4,0 ml	0,60
9	5,5 ml	4,5 ml	0,55
10	5,0 ml	5,0 ml	0,50
11	4,5 ml	5,5 ml	0,45
12	4,0 ml	6,0 ml	0,40
13	3,5 ml	6,5 ml	0,35
14	3,0 ml	7,0 ml	0,30
15	2,5 ml	7,5 ml	0,25
16	2,0 ml	8,0 ml	0,20
17	1,0 ml	9,0 ml	0,10

FONTE: A autora

QUADRO 8 – INTERPRETAÇÃO, NA FORMA INDUZIDA, DO PROCEDIMENTO DA FRAGILIDADE OSMÓTICA

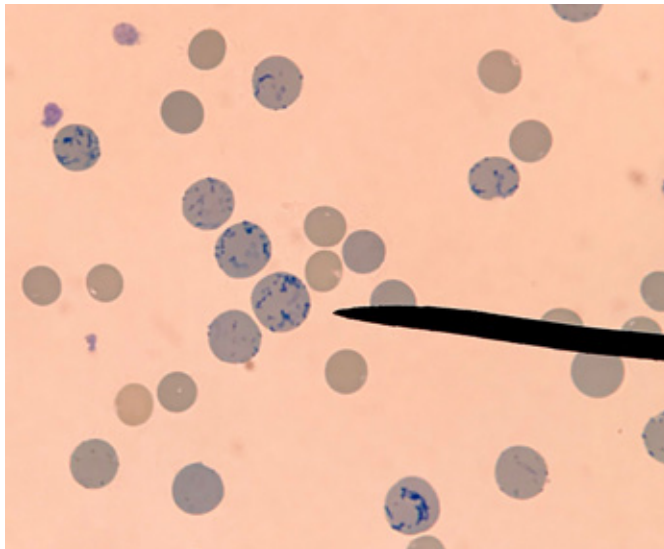
TUBOS No.	CONCENTRACAO DE CLORETO DE SÓDIO %	HEMÓLISE %
1	1,00	0 – 0
2	0,90	0 – 0
3	0,85	0 – 0
4	0,80	0 – 0
5	0,75	0 – 0
6	0,70	0 a 5
7	0,65	0 a 10
8	0,60	0 a 40
9	0,55	15 a 70
10	0,50	40 a 85
11	0,45	55 a 95
12	0,40	65 a 100
13	0,35	75 a 100
14	0,30	85 a 100
15	0,25	90 a 100
16	0,20	95 a 100
17	0,10	100

FONTE: A autora

5 CONTAGEM DE RETICULÓCITOS

Por carregarem o RNA ribossômico, essas células eritrocitárias jovens são liberadas para a corrente sanguínea, de maneira precoce, pela medula óssea, recebendo o nome de **reticulócitos**.

FIGURA 45 – LEITURA DA CÉLULA RETICULÓCITO PRESENTE EM ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO, CORADO PELO AZUL DE CRESIL BRILHANTE



FONTE: <<https://shutr.bz/3bbaTKJ>>. Acesso em: 11 abr. 2021.

Sendo os precursores das hemácias, os reticulócitos apresentam, no seu interior, material reticular, provavelmente, uma ribonucleoproteína que não apresenta afinidades pelos corantes comuns. Os reticulócitos, presentes no sangue retirado do organismo, sofrem morte somática, sendo, porém, corados antes que toda atividade vital seja extinta. As anemias que cursam com o reticulócito normal refletem a incapacidade da medula de responder ao estímulo por carência de um fator específico para a formação de eritrócitos, além de isso ser eficiente no diagnóstico de **anemias hemolíticas** (ferro na anemia ferropriva e eritropoietina na insuficiência renal crônica). O corante usado é o azul de cresil brilhante, associado a um anticoagulante e um preservativo (NAOUM; NAOUM, 2008).

Os materiais a serem utilizados para a confecção do esfregaço e da coloração são:

- Sangue total em tubo de EDTA.
- Lâminas.
- Extensora.
- Capilar.
- Corante azul de cresil brilhante.
- Microscópio.
- Álcool a 70%, algodão e gaze.

Para o procedimento técnico, segundo Estrigde (2011), é preciso:

- Identificar um tubo de ensaio com número da requisição do paciente.
- Adicionar, ao tubo, uma parte do corante azul de cresil para uma parte de sangue.

- Homogeneizar.
- Incubar no banho-maria a 37° C, por 30 minutos.
- Retirar o tubo do banho-maria.
- Confeccionar um esfregaço.
- Realizar a leitura em microscópio óptico com objetiva de imersão, quantificar 10 campos de 100 hemácias ou cinco campos com 200 hemácias.

Ao fim do procedimento de leitura, o profissional deve realizar o cálculo final da contagem de reticulócitos (ESTRIGDE, 2011):

- Contagem relativa: ler 10 campos e dividir o resultado por 10.
- Contagem absoluta: % x Quantidade de hemácias / 100 Valor de referência: 0,2 a 2% ou 25.000 a 85.000 mm³.

Segundo Naoum e Naoum (2008), para essa contagem, estimam-se quantos eritrócitos estão em um campo microscópico e, dentre esses, quantos reticulócitos podem ser contados. Normalmente, contam-se dez campos microscópicos. Em esfregaços finos e homogêneos, o número de eritrócitos por campo varia entre 250 e 300 células. Por exemplo, em dez campos, obteve-se a contagem de 2.500 eritrócitos e foram contados 18 reticulócitos. Estabelece-se que 2.500 eritrócitos correspondem a 100% do conjunto celular avaliado, e, assim, aplica-se a regra de três simples:

FIGURA 46 – CÁLCULO DA TÉCNICA PRÁTICA DA CONTAGEM DE RETICULÓCITO

$$\begin{array}{rcl}
 2.500 \text{ eritrócitos} & \text{—————} & 100\% \\
 18 \text{ reticulócitos} & \text{—————} & X \\
 \\
 X = \frac{18 \times 100}{2500} & \text{—————} & = 0,7\% \text{ reticulócitos}
 \end{array}$$

FONTE: Naoum e Naoum (2008, p. 32)

RESUMO DO TÓPICO 4

Neste tópico, você aprendeu que:

- No setor de hematologia clínica, são realizados exames, cujo objetivo é encontrar possíveis patologias nas células hematopoiéticas.
- A dosagem do índice eritrocitário hematócrito tem, como principal objetivo, com o eritrograma, avaliar o percentual das hemácias em um volume total de sangue.
- A técnica, de maneira manual, precisa seguir a risco o procedimento operacional padrão que se encontra em cada setor de um laboratório de análises clínicas.
- A hemoglobina “S”, contida na hemácia, colocada em ambiente pobre em oxigênio, cristaliza-se de tal maneira que a hemácia toma forma de uma foice. Assim, o teste de falcização auxilia no diagnóstico da anemia falciforme.
- Por carregarem o RNA ribossômico, as células eritrocitárias jovens são liberadas para a corrente sanguínea, de maneira precoce, pela medula óssea, recebendo o nome de reticulócitos.



Ficou alguma dúvida? Construímos uma trilha de aprendizagem pensando em facilitar sua compreensão. Acesse o QR Code, que levará ao AVA, e veja as novidades que preparamos para seu estudo.





1 Analise as afirmativas a seguir:

- I- O controle de qualidade, em análises clínicas, inclui o estudo superficial de alguns erros ocorridos no laboratório, excluindo-se aqueles ocorridos entre a preparação do paciente e a entrega do laudo.
- II- O controle de qualidade em análises clínicas inclui o estudo detalhado de todos os procedimentos estatísticos utilizados para detectar os erros e descobrir as causas, para minimizá-los.

Marque a alternativa CORRETA:

- a) () As duas afirmativas são verdadeiras.
- b) () A afirmativa I é verdadeira, e a II é falsa.
- c) () A afirmativa II é verdadeira, e a I é falsa.
- d) () As duas afirmativas são falsas.

2 Sabendo do procedimento técnico da contagem de reticulócitos, descreva a importância da leitura desse exame frente a um quadro de investigação anêmico.

3 São exemplos de artefatos presentes na extensão sanguínea, EXCETO:

- a) () Megacariócitos.
- b) () Células rompidas.
- c) () Células contraídas.
- d) () Alterações degenerativas.

4 Acerca do exame de reticulócitos, é CORRETO afirmar:

- a) () É solicitado quando se quer determinar se a produção de glóbulos vermelhos pela medula óssea não está ocorrendo em excesso, e para esclarecer o mecanismo de diferentes tipos de doenças alérgicas.
- b) () A contagem de reticulócitos é usada para determinar se a medula óssea está respondendo, de modo adequado, às necessidades do corpo na produção de hemácias, e para esclarecer o mecanismo de diferentes tipos de anemia.
- c) () É solicitado quando o médico quer identificar algum tipo de inflamação no paciente, como tendões, por exemplo.

- d) () A contagem de reticulócitos é indicada quando o paciente faz uso de anticoagulantes orais para dosar os níveis de trombócitos presentes na corrente sanguínea.
- e) () É solicitado quando o médico quer identificar algum tipo de infecção presente na corrente sanguínea do paciente.

5 A prova de resistência globular avalia a habilidade dos glóbulos vermelhos de incorporarem água no interior, sem que ocorra lise da célula. Dentre as opções a seguir, a condição patológica que está associada ao resultado diminuído da fragilidade osmótica é:

- a) () Anemia falciforme.
- b) () Esferocitose hereditária.
- c) () Hemoglobinopatias.
- d) () Talassemia.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LITCHMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ABRAHAMSOHN, P. **Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

BAIN, B. J. Blood cell morphology in health and disease. *In*: LEWIS, S. M.; BAIN, B. J. *et al.* **Dacie and Lewis practical haematology**. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

BARCELOS, L. F.; AQUINO, J. L. **Tratado de análises clínicas**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.

BARTL, R.; FRISCH, B.; WILMANN, W. Potential of bone marrow in chronic myeloproliferative disorders (MPD). **European Journal of Haematology**, v. 50, n. 1, p. 41-52, 1993.

BERG, A. H.; SACKS, D. B. Haemoglobin A1c analysis in the management of patients with diabetes: from chaos to harmony. **Journal Clinical Pathology**, v. 61, n. 9, p. 983-987, 2008.

BRASIL. **Manual de diagnóstico e tratamento de doença falciformes**. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2002.

CAMASCHELLA, C.; PAGANI, A. Iron and erythropoiesis: a dual relationship. **International Journal of Hematology**, v. 93, n. 1, p. 21-26, 2010.

CARVALHO, J. A. A.; OLIVEIRA, T. T. **Mecânica dos fluidos aplicada a escoamento do sangue na microcirculação**. Uberlândia: POSMEC, 2006

DOLES. **Bula de coloração May-Grunwald**. 2008. Disponível em: <http://www.doles.com.br/produtos/instrucoes/MAY-GRUNWALD.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2021.

ESTRIGDE, B. H. **Técnicas de laboratório clínico**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

FAILACE, R. **Hemograma – Manual de interpretação**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2009.

FERNÁNDEZ, M.; MINGUELL, J. J. The role of collagen in hematopoiesis. **Brazilian Journal of Medicine and Biological Research**, v. 29, n. 1, p. 1201-1207, 1996.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1823, n. 9, p. 1434-1443, 2012.

HEMORIO. **Manual do paciente – Anemia aplástica**. 2021. Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/manuais/anemia_aplastica.pdf. Acesso em: 24 jan. 2021.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008.

HOFFBRAND, V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

MARENGO-ROWE, A. J. Structure-function relations of human hemoglobins. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 19, n. 3, p. 239-245, 2006.

MARTY, E.; MARTY, R. M. **Hematologia laboratorial**. São Paulo: Érica, 2015.

MEANS, R. T.; GLADER, B. Anemia: general considerations. *In*: GREER, J. P.; FOERSTER, J. *et al.* **Wintrobe's clinical hematology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

MOURA, R. D. A. **Técnicas de laboratório**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

NAOUM, F. A. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Hematologia laboratorial - eritrócitos**. 2. ed. São José do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia, 2008.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

OLIVEIRA, H. P. **Hematologia clínica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1977.

PIRES, C. V.; OLIVEIRA, M. G. D. A.; ROSA, J. C.; COSTA, N. M. B. Qualidade nutricional e escore químico de aminoácidos de diferentes fontes proteicas. **Ciência e Tecnologia dos Alimentos**, Campinas, v. 26, n. 1, p. 179-187, 2006.

REINHART, W. H. Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: a review. **Biorheology**, v. 38, n. 2-3, p. 203-312, 2001.

ROITT, I. M. **Fundamentos de imunologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SAKABE, D.; CHADE, M. C.; MESTIERI, L. H. M.; RODRIGUES, J. M. D. S. Reposição volêmica em pacientes politraumatizados. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2004.

SANTOS, R. F.; GALDURÓZ, J. C.; BARBIERI, A.; CASTIGLIONI, M. L.; YTAYA, L. Y.; BUENO, O. F. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. **Clinical Trial, Pharmacopsychiatry**, v. 36, n. 4, p. 127-133, 2003.

SBPC/ML. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML):** fatores pré-analíticos e interferentes em ensaios laboratoriais. 1. ed. Barueri: Manole, 2018.

SBPC/ML. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso.** 2. ed. Barueri: Minha Editora, 2010.

SHIMADA, S.; HASEGAWA, K.; WADA, H.; TERASHIMA, S.; SATOH-ASAHARA, N.; YAMAKAGE, H.; KITAOKA, S.; AKAO, M.; SHIMATSU, A.; TAKAHASHI, Y. High blood viscosity is closely associated with cigarette smoking and markedly reduced by smoking cessation. **Circulation Journals**, v. 75, n. 1, p. 185-189, 2011.

SODRÉ, F.; COSTA, J.; LIMA, J. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica**, v. 43, n. 5, p. 329-337, 2007.

TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I.; BOSCHI, L.; GABBRIELLI, A.; MASTRONUZZI, V.; CAPPELLI, R.; FORCONI, S. Comparison of blood viscosity using a torsional oscillation viscometer and a rheometer. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 38, n. 2, p. 65-74, 2008.

WOOD, P. **Imunologia.** São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2013.

YE, H.; ROUAULT, T. A. Erythropoiesis and iron sulfur cluster biogenesis. **Advances in Hematology**, v. 2010, n. 329394, p. 1-8, 2010.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.

LEUCÓCITOS E ALTERAÇÕES QUALITATIVAS E QUANTITATIVAS

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- conhecer os diferentes tipos de leucócitos e as funções;
- entender as alterações nos números dos leucócitos e o que podem indicar;
- aprender os principais tipos de leucemias e a classificação;
- compreender como é feito o diagnóstico, através do hemograma, dos principais tipos de leucemias.

PLANO DE ESTUDOS

Esta unidade está dividida em três tópicos. No decorrer da unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – LEUCÓCITOS: TIPOS E FUNÇÕES

TÓPICO 2 – ALTERAÇÃO NO NÚMERO DE LEUCÓCITOS

TÓPICO 3 – LEUCEMIAS



Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.

LEUCÓCITOS: TIPOS E FUNÇÕES

1 INTRODUÇÃO

Caro acadêmico, iniciaremos os nossos estudos deste tema vasto e complexo, que são as patologias, que envolvem os leucócitos. Neste tópico, estudaremos, brevemente, os principais tipos de leucócitos, as características microscópicas e as funções dentro do organismo humano, para que o restante da unidade tenha uma compreensão facilitada.

A parte do hemograma que analisa os leucócitos é chamada de **leucograma**, e será nosso foco principal, pois exige muito conhecimento, além de prática para as corretas identificação e interpretação por parte do analista clínico. Portanto, o conhecimento acerca dessas células e de como se apresentam no leucograma é fundamental para o profissional das análises clínicas, o que inclui você, como futuro analista clínico.

Pronto para iniciar os estudos dos leucócitos e das patologias? Então vamos lá, bons estudos!

2 LEUCÓCITOS

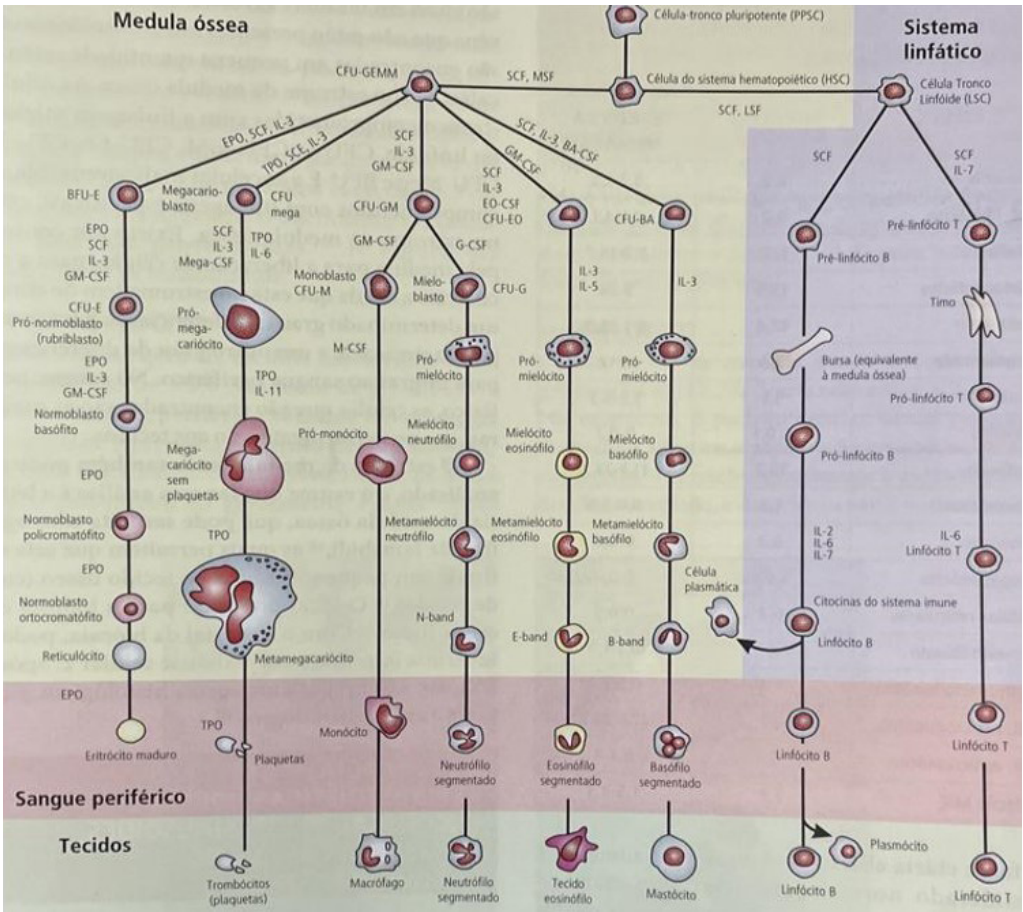
Os leucócitos, que também são conhecidos como glóbulos brancos, são popularmente conhecidos como os “soldados” do sangue, por fazerem parte do sistema imune e combaterem infecções e agressões ao nosso corpo.

Todas as células sanguíneas são derivadas da célula-tronco, que é uma célula totipotente porque dá origem às demais e estabelece um sistema hierárquico de maturação. Esse sistema se inicia com a diferenciação das células-tronco em células pluripotentes comprometidas com a linhagem mieloide ou com a linfoide, pela ação de fatores de crescimento. Quando comprometidas com a linhagem mieloide, formam a célula-tronco pluripotente CFU-S. Quando comprometidas com a linhagem linfoide, formam a célula-tronco pluripotente CFU-L. As células CFU-S se comprometem com a linhagem dos granulócitos e dos monócitos quando se diferenciam para as células CFU-GM (unidade formadora de colônia de granulócitos e monócitos).

Quando se diferenciam para CFU-Eo (unidade formadora de colônia de eosinófilos), dão origem aos eosinófilos. As células CFU-Ba (unidade formadora de colônia de basófilos) dão origem aos basófilos. A CFU-L, para dar origem aos diferentes tipos de linfócitos, deve migrar para o timo, para se diferenciar em linfócitos T, e para os sítios linfoides da medula óssea, para se diferenciar em linfócitos B (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Confira, a seguir, o esquema mostrando a hierarquia do sistema hematopoiético desde a célula-tronco totipotente até a célula madura no sangue periférico, com fatores de crescimento.

FIGURA 1 – HIERARQUIA DO SISTEMA HEMATOPOIÉTICO



FONTE: Silva et al. (2016, p. 209)



Os fatores de crescimento são glicoproteínas com a localização gênica e os respectivos receptores celulares conhecidos. Quando o fator de crescimento se liga ao seu receptor, desencadeia um efeito intracelular com síntese de proteínas específicas que fazem com que a célula entre no ciclo celular com a finalidade de proliferar, de se diferenciar ou exercer a sua função como célula madura.

As células que compõem as unidades formadoras de colônia não são encontradas no sangue periférico. A CFU-GM pode se diferenciar em monoblasto (dando origem ao pró-monócito, monócito e macrófago no tecido) ou em mieloblasto, que, na sequência da maturação, passa para fases de pró-mielócito, mielócito, metamielócito, bastonete e segmentado. As células CFU-Eo formam o pró-mielócito, mielócito eosinófilo, metamielócito eosinófilo, eosinófilo em bastão e eosinófilo maduro. A CFU-Ba forma o pró-mielócito, mielócito basófilo, metamielócito basófilo, basófilo em bastão e basófilo maduro. Quando se consegue diferenciar as granulações secundárias de basófilos e de eosinófilos no citoplasma do mielócito, a célula deve ser chamada de basófilo ou de eosinófilo. As fases de diferenciação dos linfócitos são: linfoblastos, pró-linfócitos e linfócitos maduros. Os plasmócitos se diferenciam a partir dos linfócitos B e são encontrados em situações normais e em pequeno número, na medula óssea e nos linfonodos (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

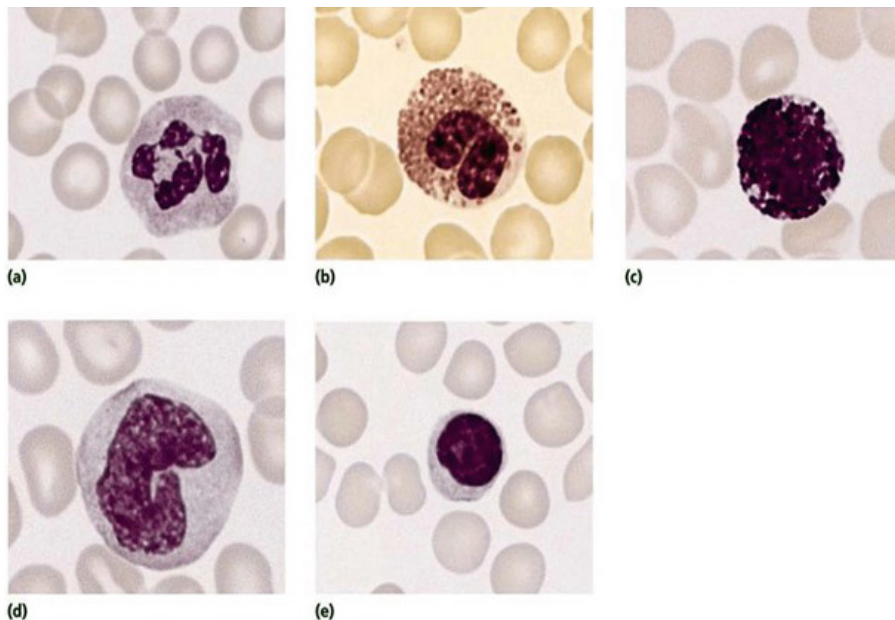
Os leucócitos são agrupados em duas categorias diferentes: mononucleares e polimorfonucleares. Os primeiros incluem linfócitos, plasmócitos e monócitos, cuja característica peculiar é a de possuir um núcleo único e uniforme. Os últimos, também chamados de granulócitos, pela presença de granulação citoplasmática, incluem neutrófilos, eosinófilos e basófilos, e possuem um núcleo multiforme e segmentado (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Segundo Hoffbrand e Moss (2013), os leucócitos são divididos em dois grandes grupos: fagócitos e imunócitos. Os granulócitos incluem três tipos celulares, neutrófilos, basófilos e monócitos, e, somados ao monócito, formam o grupo dos fagócitos. Esse nome foi originado pois todas essas células têm a capacidade de fagocitar um antígeno (agente estimulante do sistema imunológico). Os imunócitos, denominados, também, de linfócitos, são as células que têm a capacidade de produzir anticorpos.

3 TIPOS DE LEUCÓCITOS E FUNÇÕES

Agora, estudaremos um pouco a respeito de cada um dos leucócitos, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos, falando das características e das funções. Observe a ilustração dessas células.

FIGURA 2 – LEUCÓCITOS - (A) NEUTRÓFILO; (B) EOSINÓFILO; (C) BASÓFILO; (D) MONÓCITO; (E) LINFÓCITO



FONTE: Hoffbrand e Moss (2013, p. 109)

3.1 NEUTRÓFILOS

Os granulócitos neutrófilos, ou, simplesmente, neutrófilos, são assim chamados pela tonalidade neutra nas colorações de Romanowsky. Os neutrófilos possuem quatro tipos diferentes de grânulos no citoplasma: grânulos azurófilos ou primários, grânulos específicos ou secundários, grânulos terciários ou de gelatinas e vesículas secretoras (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Os neutrófilos têm papel crucial na defesa do organismo, fagocitando e digerindo microrganismos. Para isso, primeiramente, têm de receber a informação da existência da infecção e, então, migrar para o seu sítio. Isso se dá pela presença de fatores quimiotáticos que orientam neutrófilos na corrente sanguínea e nos tecidos, e de fatores de receptores para tais fatores quimiotáticos na membrana do neutrófilo. Uma vez no local da infecção, o neutrófilo pode fagocitar o microrganismo ou liberar, para o meio extracelular, o conteúdo dos grânulos, ricos em enzimas antimicrobianas e superóxidos de oxigênio.

Enquanto o processo de maturação de mieloides, desde mieloblastos até neutrófilo, tem uma média de vida de 14 dias, o neutrófilo tem uma média, em circulação, muito curta, de 6-7 horas.

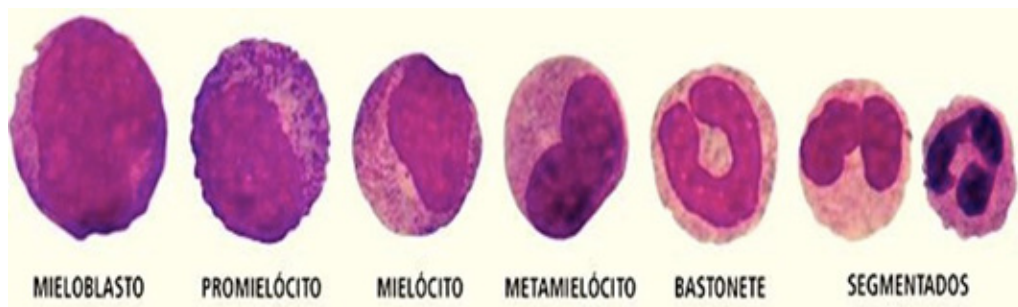
Os neutrófilos do sangue são preparados em dois grupos: os neutrófilos circulantes e os neutrófilos marginados. O sítio onde se localizam estes últimos parece ser ao longo da parede da microcirculação, principalmente, vênulas pós-capilares. Esses dois grupos estão constantemente em equilíbrio entre si e parecem conter, aproximadamente, o mesmo número de células. Entretanto, alguns fatores, como o exercício físico ou a liberação de adrenalina, fazem com que os neutrófilos marginados circulem, mas o número total de neutrófilos no sangue permanece constante.

Uma vez no sangue, os neutrófilos migram para diferentes tecidos lesados ou infectados por um processo denominado de quimiotaxia. Esse fenômeno é complexo e envolve a participação de uma série de proteínas de ligação. O local de destruição final dos neutrófilos não é bem conhecido, mas são encontrados na saliva, no trato gastrointestinal e podem ser removidos da circulação pelo fígado, pulmões e baço (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).



Para uma compreensão completa, é fundamental que você conheça, também, os estágios de maturação, que precedem os neutrófilos, por isso, veremos mais a seguir.

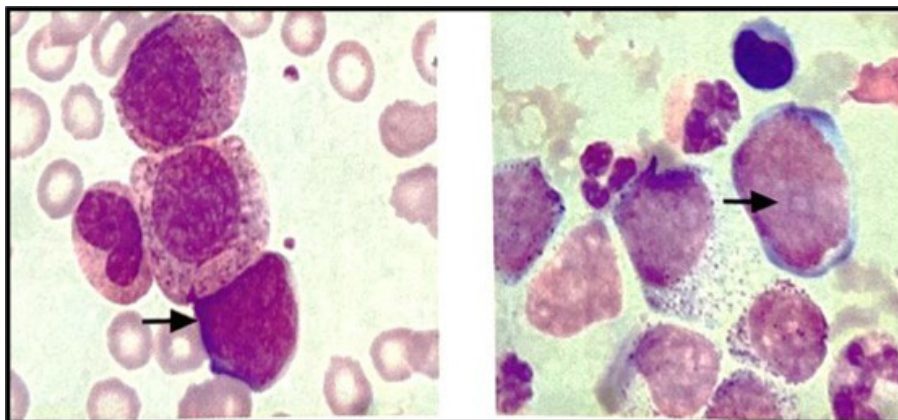
FIGURA 3 – ESTÁGIOS DE MATURAÇÃO DO NEUTRÓFILO



FONTE: <<https://cadernodefarmacia.blogspot.com/2012/11/mielopoiese.html>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

As células blásticas normais na maturação mielóide apresentam um diâmetro de 12 – 20 μm , com núcleo relativamente grande, redondo ou oval, exibindo cromatina delicada e um ou mais nucléolos. O citoplasma é levemente basofílico, não há Sistema de Golgi visível e os grânulos podem estar presentes ou não. Observe, a seguir, os mieloblastos apontados pela seta preta (PALMER *et al.*, 2015).

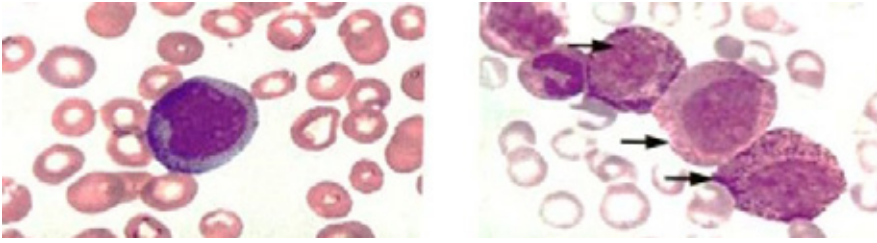
FIGURA 4 – MIELOBLASTOS

FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 211)

Os promielócitos normais apresentam diâmetro de 15 – 25 μm , núcleo redondo ou oval com cromatina delicada ou levemente condensada, além de nucléolo evidente. O citoplasma é basofílico, contendo grânulos azulvioláceos e vermelhos. Uma área clara perinuclear é visível, representando o Sistema de Golgi (PALMER *et al.*, 2015).

O pró-mielócito apresenta o mesmo padrão morfológico do que o mieloblasto, com a diferença de que o pró-mielócito, geralmente, é uma célula maior e apresenta granulações azurrófilas grosseiras. Essas granulações aparecem a partir desse estágio de maturação, e contêm substâncias antimicrobianas. A quantidade de granulações é relativa, podendo ser uma pequena ou grande quantidade, e podem estar sobre o núcleo. Também é visto apenas em situações patológicas no sangue (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016). Atente-se a um pró-mielócito no lado esquerdo, a seguir, e mais três dessas células apontadas pela seta preta no lado direito.

FIGURA 5 – PRÓ-MIELÓCITOS

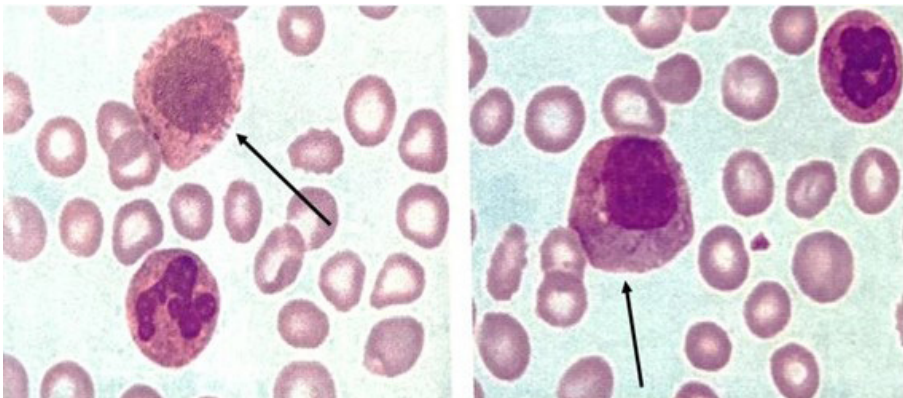


FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 211)

No mielócito, apontado pelas setas na figura a seguir, o padrão celular muda porque a cromatina adquire o aspecto da cromatina de um neutrófilo. O núcleo, geralmente, é excêntrico, redondo ou ovalado, e o nucléolo não é mais visível. As características morfológicas que permitem a distinção entre o pró-mielócito e o mielócito são a ausência de nucléolo, a condensação e a heterogeneidade da cromatina. O citoplasma pode apresentar granulações primárias e secundárias (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Os mielócitos são ligeiramente menores do que os promielócitos (10 – 18 μm), com núcleo oval ou redondo, que pode ser excêntrico. Existe uma quantidade moderada de citoplasma, contendo grânulos vermelho-arroxeados. À medida que o mielócito amadurece, os grânulos secundários se desenvolvem, exibindo a coloração-característica da linhagem neutrofílica, eosinofílica ou basofílica (PALMER *et al.*, 2015).

FIGURA 6 – MIELÓCITO



FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 212)

As demais células na linhagem de maturação seguem o padrão celular do mielócito, diferenciando-se pela ausência das granulações primárias e pela forma do núcleo.

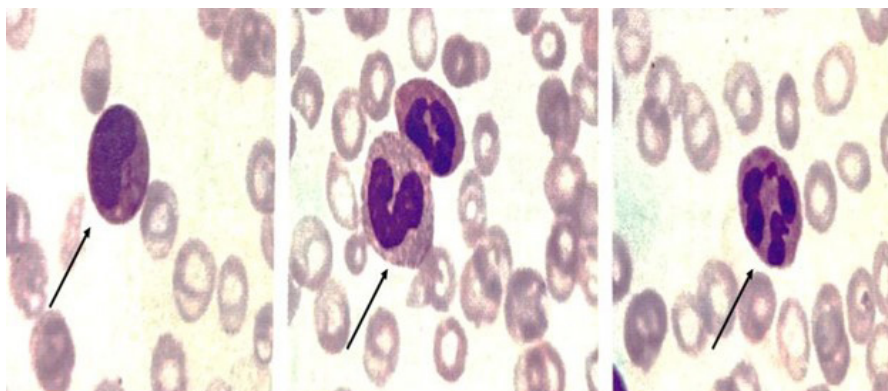
Os metamielócitos são menores do que os mielócitos com núcleo em forma de rim. Os nucléolos não são observados nesta etapa. O citoplasma é claro, apresentando grânulos finos que são claramente caracterizados como neutrófilos, eosinófilos ou basófilos (PALMER *et al.*, 2015).

Os bastões apresentam diâmetro de 10 – 14 μm , com núcleo não segmentado ou exibindo lóbulos rudimentares conectados por um filamento espesso. O citoplasma é abundante, claro e contém granulação fina e bem distribuída (PALMER *et al.*, 2015).

Um neutrófilo mede de 10 – 14 μm de diâmetro, apresentando núcleo lobulado (em geral, de três a quatro lóbulos e, em alguns casos, de dois a cinco lóbulos) conectado por uma fina ponte de cromatina. A cromatina é condensada, corada de roxo e organizada em grumos. Pequenos apêndices nucleares podem ser vistos. O citoplasma é abundante, com muitos grânulos pequenos de cor violeta (PALMER *et al.*, 2015).

Seguem apontados, pelas setas, respectivamente, um metamielócito, um bastonete e um neutrófilo.

FIGURA 7 – METAMIELÓCITO, BASTONETES E SEGMENTADOS



FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 2121)

Segundo Beutler (2001 *apud* SILVA *et al.*, 2016), o neutrófilo apresenta um núcleo lobulado, com dois a cinco lóbulos conectados por um fino filamento. Os bastonetes são idênticos aos neutrófilos polimorfonucleares, exceto o núcleo em forma de U ou de lóbulos rudimentares, não conectados por um filamento de cromatina.

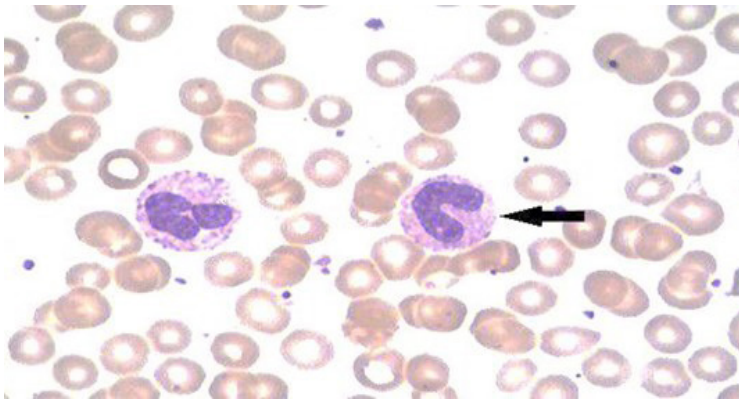
Para Miale (1982 *apud* SILVA *et al.*, 2016), toda célula que apresenta uma constrição em um ou mais pontos, mas nessa constrição pode ser visualizada cromatina, deve ser classificada como bastonete. As células que se apresentarem com núcleo dobrado e constrições, se presentes, que não possam ser visualizadas, também devem ser classificadas como bastonete. Considera-se o valor de referência entre 5 e 11%.

Como você pode reparar nos dois parágrafos anteriores, existem diversas opiniões a respeito da diferenciação entre bastonetes e segmentados entre vários autores. Seguimos, aqui, o conceito do Colégio Americano de Patologia, presente no livro *Hematologia Laboratorial: Teoria e Procedimentos*, que define bastonete como:

qualquer célula madura da linhagem granulocítica, curvada, com a forma do núcleo em bastão e que não desenvolveu filamento de cromatina. Se a cromatina é vista na ponte que une os lóbulos, essa célula é um bastão. Caso o núcleo esteja superposto ou dobrado e não possa ser visto por inteiro, a célula deve ser classificada como segmentado (SILVA *et al.*, 2016, s.p.).

Visualizaremos, a seguir, à esquerda, um neutrófilo, e, no lado direito, um bastonete.

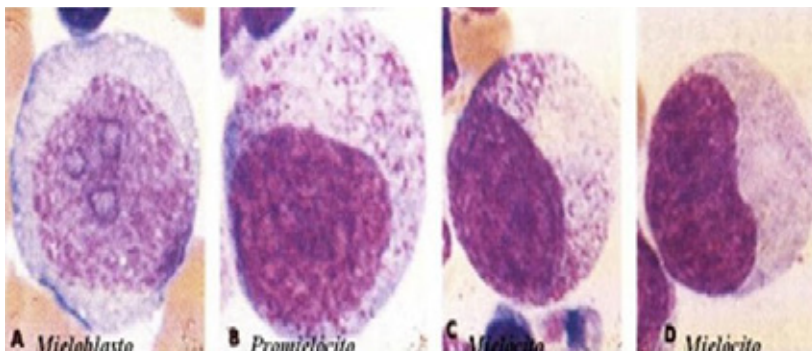
FIGURA 8 – NEUTRÓFILO E BASTONETE

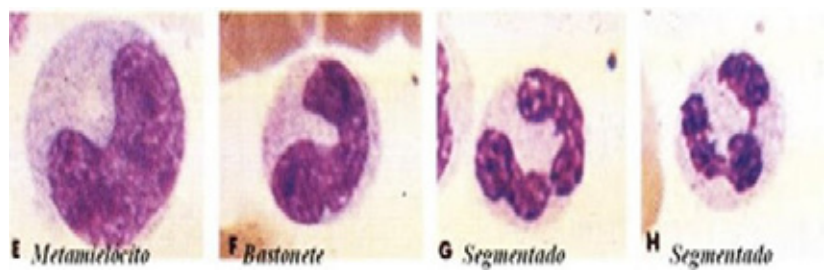


FONTE: <<https://hematologia.farmacia.ufg.br/p/7056-neutrofilo-bastao-bastonete>>. Acesso em: 4 mar. 2021.

Caro leitor, essa autora sabe o quanto pode ser confuso o entendimento das características de cada uma das células, assim, para auxiliar, confira, a seguir, um resumo das características das células citadas, além de uma figura, na qual podemos visualizar todos os estágios de maturação dos neutrófilos.

FIGURA 9 – MIELOPOIESE





FONTE: <<http://dexterwet.blogspot.com/2013/07/mielopoiese.html>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

QUADRO 1 – CARACTERÍSTICAS DAS CÉLULAS MIELOIDES

CÉLULA	NÚCLEO	CITOPLASMA	GRANULAÇÕES
Mieloblasto	Redondo, ovalado ou irregular - nucléolo visível	Escasso, basofílico	Sem granulações visíveis
Pró-mielócito	Redondo, ovalado ou irregular	Escasso, basofílico	Primárias
Mielócito	Excêntrico, redondo ou ovalado - nucléolo não é mais visível. Cromatina condensada e heterogênea	Menos escasso, basofílico	Primárias e secundárias
Metamielócito	Núcleo em forma de feijão ou rim (riniforme), com indentação com menos de 1/2 do diâmetro do núcleo. Nucléolo ausente.	Razão núcleo/citoplasma intermediária (mais citoplasma do que o promielócito).	Secundárias
Bastonete	Em bastão	Acidófilo	Secundárias
Neutrófilo	Com constrições, unidas por filamentos de cromatina, que formam dois ou mais lóbulos nucleares	Acidófilo	Secundárias

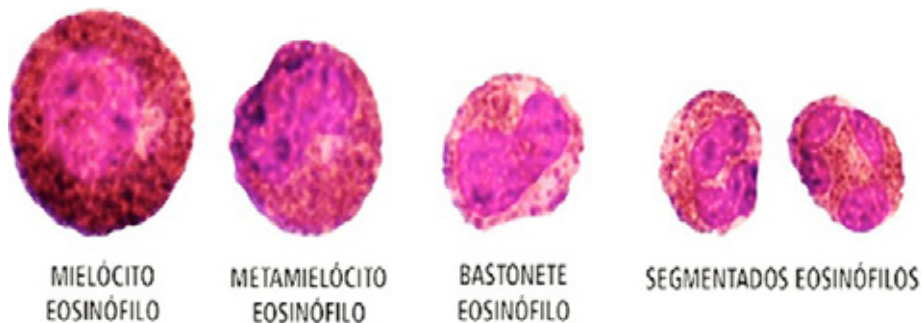
FONTE: A autora

3.2 EOSINÓFILOS

Os eosinófilos se originam na medula óssea e têm característica peculiar de apresentar, no citoplasma, grânulos com alta afinidade pela eosina, um corante ácido utilizado nas colorações de Romanowsky. Estão presentes, predominantemente, no sangue periférico e têm função importante na mediação

de processos inflamatórios associados a alergias, à defesa contra parasitas metazoários helmínticos, em certos distúrbios cutâneos alérgicos e neoplásicos. Na medula óssea, os precursores também passam por estágios de maturação semelhantes aos dos neutrófilos, e os promielócitos e os metamielócitos são facilmente distinguíveis no esfregaço da medula óssea (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001). Confira os estágios de maturação dos eosinófilos:

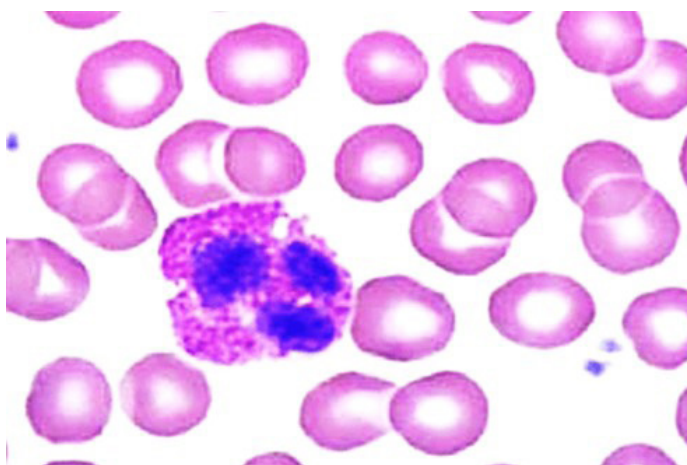
FIGURA 10 – MATURAÇÃO DOS EOSINÓFILOS



FONTE: <<https://cadernodefarmacia.blogspot.com/2012/11/mielopoiese.html>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

Têm diâmetro de 12 – 17 μm . O núcleo apresenta, normalmente, dois lóbulos com cromatina condensada. O citoplasma é abundante, repleto de grânulos eosinofílicos (laranja), que são maiores do que os neutrofílicos e de tamanho uniforme (PALMER *et al.*, 2015). Além dos grânulos eosinofílicos, que são ligados à membrana e ricos em proteínas catiônicas básicas, também há dois outros tipos granulares: os grânulos primários e os grânulos pequenos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001). Observe as características morfológicas descritas a seguir.

FIGURA 11 – EOSINÓFILO



FONTE: <encurtador.com.br/qtxO7>. Acesso em: 18 dez. 2020.

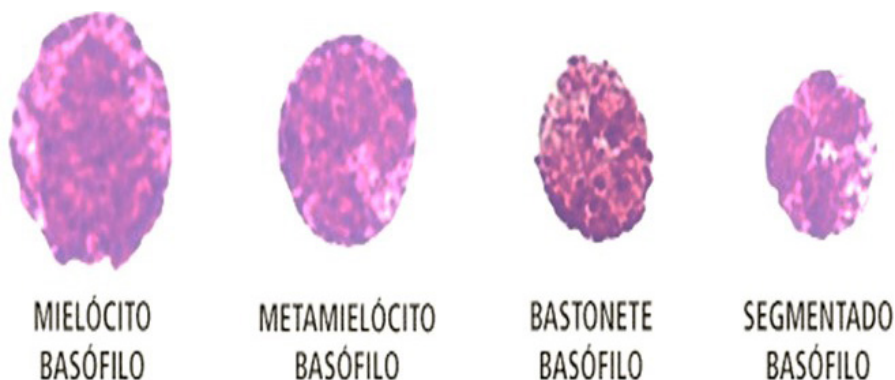
3.3 BASÓFILOS

Os basófilos são caracterizados pela presença de grânulos citoplasmáticos que se tingem com corantes básicos nas colorações usuais em cor purpúreo-escuro. Produzem diversos mediadores inflamatórios, sendo, um dos principais deles, a histamina, além de possuírem receptores de IgE na membrana plasmática (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Apresentam diâmetro de 10 – 16 μm , com citoplasma azul claro, contendo grânulos azul-escuros. Esses grânulos são solúveis em água, podendo ser dissolvidos, deixando áreas claras no citoplasma após a coloração. O núcleo é segmentado, mas quase sempre oculto, pela intensa granulação basofílica que pode variar em tamanho, quantidade e forma (PALMER *et al.*, 2015).

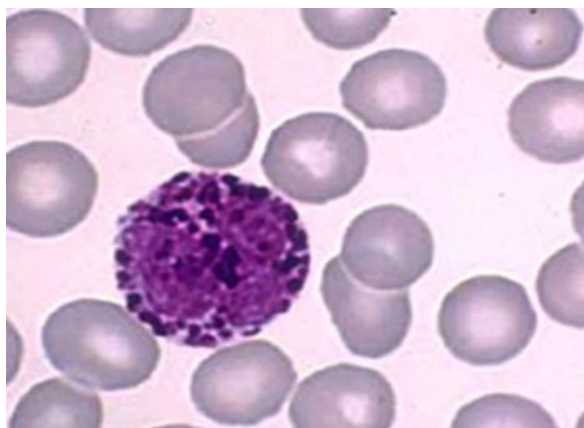
Seguem as fases de maturação do basófilo, que passa por mielócito, metamielócito e bastonete, antes de se tornar uma célula madura.

FIGURA 12 – MATURAÇÃO DOS BASÓFILOS



FONTE: <<https://bit.ly/2SxZxds>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

FIGURA 13 – BASÓFILO

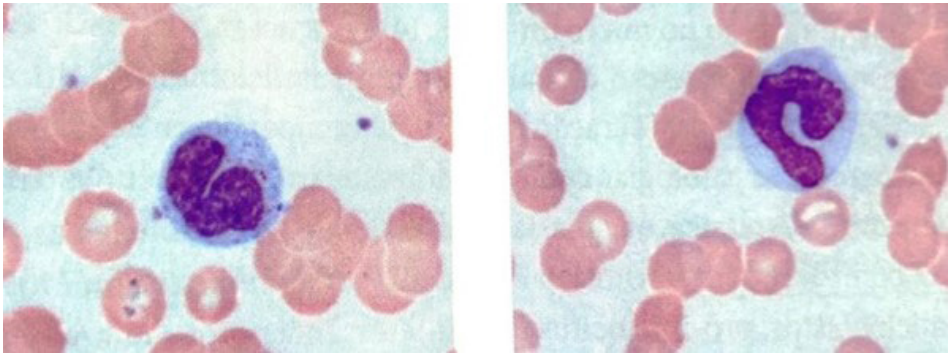


FONTE: <<https://bit.ly/33tvZQ8>>. Acesso em: 18 dez. 2020.

3.4 MONÓCITOS

São as maiores células no sangue periférico, variando em tamanho, em geral, com diâmetro de 15 – 22 μm . O núcleo é irregular (normalmente, em forma de rim), com a cromatina delicada exibindo margens nítidas. O citoplasma é cinza-azulado e apresenta granulação extremamente fina. Algumas células podem exibir alguma granulação mais grosseira e os vacúolos podem ser observados em alguns casos (PALMER *et al.*, 2015). Essa granulação, com aspecto de fina poeira, dá, ao citoplasma, uma aparência de vidro fosco (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001). Observe, a seguir, dois monócitos.

FIGURA 14 – MONÓCITOS



FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 215)

Após entrarem em circulação, os monócitos têm meia vida curta de quatro a oito horas, logo, migrando para diferentes tecidos, nos quais recebem o nome de macrófagos tissulares de morfologia e fisiologia semelhantes às dos monócitos. Nos diferentes tecidos, participam da fagocitose de células mortas, senescentes, corpos estranhos, regulação da função de outras células, processamento e apresentação de antígenos, reações inflamatórias e destruição de micróbios e células tumorais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3.5 LINFÓCITOS

Os linfócitos encontrados no sangue periférico são, de modo geral, pequenos (10 – 12 μm), ou um pouco maiores (12 – 16 μm). Os linfócitos pequenos são, geralmente, redondos, com núcleo também redondo, apresentando cromatina densa e bem corada. O citoplasma é escasso. Os linfócitos grandes se apresentam com contorno irregular, a cromatina é mais delicada e o citoplasma mais abundante e de coloração azul-clara. Os grandes linfócitos granulares (GLG) são semelhantes aos linfócitos grandes, mas o citoplasma exibe alguns grânulos bem visíveis de coloração vermelho-arroxeados. Podem representar de 10 a 20% dos linfócitos em indivíduos normais (PALMER *et al.*, 2015).

Do ponto de vista fisiológico, os linfócitos incluem três diferentes subpopulações celulares: linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK. Os linfócitos T correspondem a 65 a 80% dos linfócitos circulantes e se originam de um precursor na medula óssea que, posteriormente, migra para o timo, no qual a maturação dessas células se completa. Eles são subdivididos em T8 ou citotóxicos (T8 por expressarem o antígeno CD8 na membrana) e T4 ou auxiliares (T4 por expressarem o antígeno CD4). Estes últimos são, por sua vez, subdivididos em T auxiliar 1 (Th1 – *T helper* 1) e T auxiliar 2 (Th2 – *T helper* 2), por secretarem diferentes citocinas em resposta à estimulação por IL-2 (interleucina 2) e INF- γ (interferon γ) ou IL-4, respectivamente.

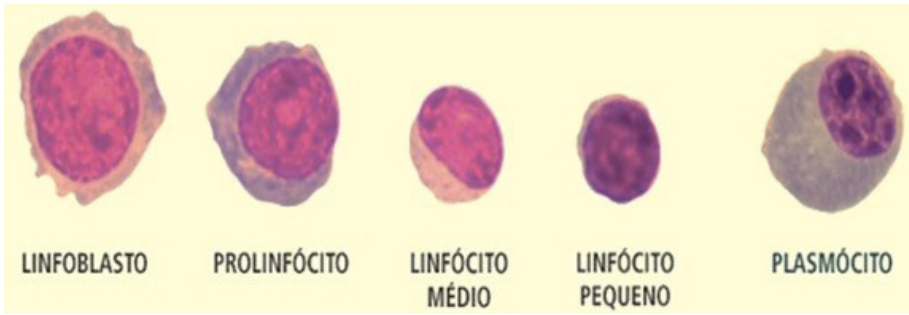
Os linfócitos B correspondem a um valor entre 5 e 15% dos linfócitos circulantes e se originam de um precursor na medula óssea, em mamíferos, dando início ao processo de maturação. A característica fundamental é possuir moléculas de imunoglobulinas inseridas na membrana plasmática, produzidas endogenamente e que funcionam como receptores para antígenos específicos.

Por último, os linfócitos NK se originam como os demais, de um precursor linfóide na medula óssea. O processo de maturação ainda é pouco conhecido. Quanto à fisiologia, distingue-se das demais por destruir células-alvo, sem a participação da molécula do complexo de histocompatibilidade principal (MHC – *Major Histocompatibility Complex*), agindo sobre células tumorais e células infectadas por vírus (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001). É importante salientarmos que, microscopicamente, não conseguimos fazer a diferenciação entre os tipos de linfócitos.

Os plasmócitos são originados do linfócitos B maduros e, normalmente, circulam no sangue em pequenas quantidades (0-0,25%), sendo encontrados, primordialmente, na medula óssea, linfonodos, e no baço, e são responsáveis pela síntese de imunoglobulinas. Entretanto, sob estimulação antigênica, aumentam em número no sangue periférico e em linfonodos. Morfologicamente, os plasmócitos são facilmente distinguíveis dos linfócitos. São células esféricas ou ovóides com tamanho variado entre 5 e 30 μm . O citoplasma é abundante, basófilo, normalmente, azul-escuro, de caráter granular. Existe uma região citoplasmática perinuclear clara, onde se encontra o complexo de Golgi. A relação nucleocitoplasmática é baixa, o núcleo é redondo ou oval, de cromatina densa, em roda de carroça (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

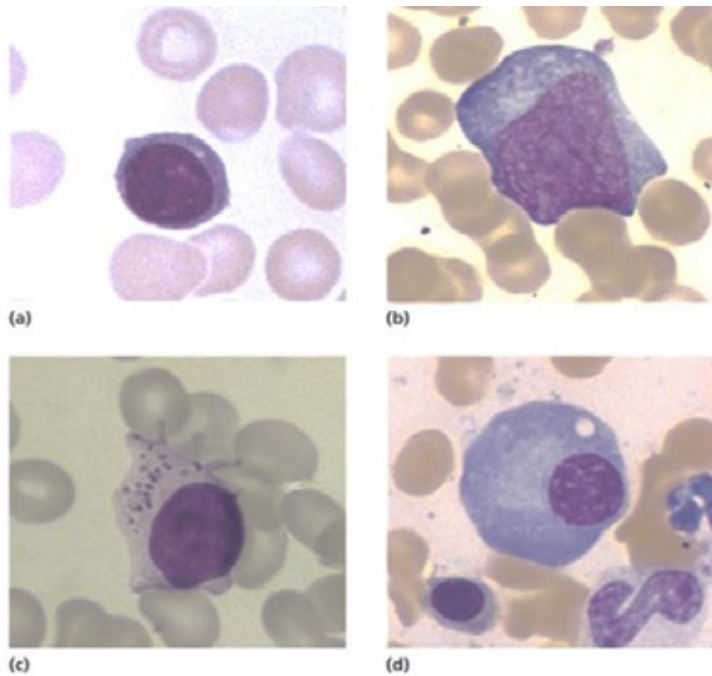
Na figura seguinte, observe as fases e a maturação dos linfócitos, do linfoblasto até o plasmócito. Já na figura que vem depois, veja a) linfócito maduro, b) linfócito ativado, c) linfócito grande e granular e d) plasmócito. É importante ressaltar que, no hemograma, não é possível diferenciar linfócitos B e T, pois são muito similares.

FIGURA 15 – MATURAÇÃO DO LINFÓCITO



FONTE: <<https://bit.ly/2SxZxds>>. Acesso em: 24 jan. 2021.

FIGURA 16 – LINFÓCITOS



FONTE: Hoffbrand e Moss (2013, p. 127)



Algumas vezes, durante o texto, utilizamos termos como "basófilo" e "acidófilo". Esses termos se referem à coloração que a estrutura ou célula/tecido adquire ao ser corada. A afinidade por corantes básicos é denominada de basofilia, e se refere a uma cor azulada, enquanto a afinidade por corantes ácidos é chamada de acidofilia, e nos remete a uma coloração rosada. Já o termo eosinofílico se refere a uma coloração alaranjada.

QUADRO 2 – RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES DOS LEUCÓCITOS

CÉLULA	NÚCLEO	GRANULAÇÃO	FUNÇÃO
NEUTRÓFILO	Polilobulado	Secundária	Combate aos microrganismos, especialmente, bactérias
EOSINÓFILO	Bilobulado	Eosinofílica	Combate aos parasitas e alérgenos
BASÓFILO	S retorcido	Grosseira, basofílica	Reação alérgica exarcebada
MONÓCITO	Irregular, grande, rineforme	Não possui	Fagocitose corpos estranhos, bactérias, vírus...
LINFÓCITO	Redondo	Não possui	Imunidade (anticorpos), vírus, doença autoimune, cancerígenas

FONTE: A autora

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu que:

- Leucócitos são as células sanguíneas que participam do sistema imune do corpo.
- Leucócitos são classificados como granulócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos; e agranulócitos, linfócitos e monócitos.
- Todas as células sanguíneas se originam de uma mesma célula pluripotente, sendo as linhagens mieloides e linfoides as que originam os leucócitos.
- Os graus de maturação da linhagem mieloide são: mieloblasto, pró-mielócito, mielócito, metamielócito, bastonete e segmentado; os graus de maturação que antecedem os linfócitos são: linfoblastos e pró-linfócitos.
- Neutrófilos são as células presentes nos processos infecciosos, especialmente, agudos bacterianos. Os núcleos apresentam vários lóbulos.
- Eosinófilos são, geralmente, bilobulados, e possuem grânulos eosinofílicos e característicos, de cor alaranjada. São os responsáveis por combater a presença de parasitas.
- Basófilos são as células mais raras e realizam processos contra alérgenos. Possuem grânulos bem grosseiros e de coloração azulada.
- Monócitos combatem corpos estranhos, como bactérias e vírus, e se transformam em macrófagos ao atingirem o tecido.
- Linfócitos podem ser classificados em B e T. Têm função essencial na imunidade adquirida e são células pequenas e comuns em infecções virais.



- 1 Os leucócitos são as células sanguíneas responsáveis pela imunidade do corpo. Cada um dos tipos de leucócitos desempenha um papel especial dentro do sistema imune. Com relação às funções e às características dos leucócitos, julgue as sentenças a seguir como V (Verdadeiras) ou F (Falsas):
 - () Os neutrófilos são as células mais abundantes, são polimorfonucleares e têm papel importantíssimo diante de infecções bacterianas agudas.
 - () Basófilos são células encontradas, frequentemente, nas lâminas de hemograma, sendo comumente analisadas em porcentagem semelhante aos neutrófilos.
 - () Os grânulos dos eosinófilos apresentam coloração alaranjada, e combatem, principalmente, parasitas.
 - () Linfócitos e monócitos são classificados como agranulócitos, e, por essa característica, não participam da resposta imunológica do organismo.

- 2 Todos os leucócitos se originam de uma mesma célula totipotente, até que esta se comprometa com a linhagem mieloide ou linfoide. A linhagem linfoide é a que se diferencia ao fim do processo e maturação em linfócitos. Para que esse processo ocorra, a CFU-L precisa ir para outro local. Diante do exposto, explique quais os locais de maturação dos linfócitos.

- 3 Os leucócitos são originados na medula óssea e só permanecem na circulação sanguínea enquanto são transportados até os locais onde atuam. Ao chegar nesses locais, orientados pela liberação de substâncias quimiotáticas, os leucócitos atravessam a parede dos vasos, por um processo chamado de diapedese, e, só então, ao atingirem os tecidos, devem desempenhar funções específicas. Com relação às funções desempenhadas pelos leucócitos, cite o principal papel de cada um deles no sistema imunitário.

- 4 Os granulócitos são produzidos através da maturação de uma célula precursora da linhagem mieloide. Com relação aos estágios de maturação, assinale a alternativa CORRETA:
 - a) () O mieloblasto é a célula mais imatura que podemos visualizar microscopicamente no hemograma, sendo encontrado apenas na linhagem que origina os neutrófilos.
 - b) () O pró-mielócito apresenta o mesmo padrão morfológico do que o mieloblasto, com a diferença de que o pró-mielócito, geralmente, é uma célula maior e apresenta granulações secundárias. Essas granulações aparecem a partir desse estágio de maturação, e contêm substâncias antimicrobianas.

- c)() No mielócito, o padrão celular muda porque a cromatina adquire o aspecto da cromatina de um neutrófilo. As características morfológicas que permitem a distinção entre o pró-mielócito e o mielócito são a ausência de nucléolo, a condensação e a heterogeneidade da cromatina. O citoplasma pode apresentar granulações primárias e secundárias, e é visualizado nas linhagens que originam neutrófilos, eosinófilos e basófilos.
- d)() O metamielócito segue o padrão celular do mielócito, diferenciando-se pela ausência das granulações primárias e pela forma do núcleo, que é em forma de bastão.

5 De 20% a 25% dos leucócitos circulantes são células desprovidas de capacidade fagocitária e podem ser divididos em dois grupos: B e T. A respeito dessas células, assinale a resposta CORRETA:

- a)() Os linfócitos T são produzidos na medula óssea, mas terminam o processo de amadurecimento no timo, daí a origem do nome linfócitos T. A.
- b)() Quando o linfócito B é ativado, sofre mitoses e dá origem a dois tipos celulares: os plasmócitos e as células de ataque.
- c)() O linfócito T 'helper' secreta fatores que inibem a ação de outros linfócitos T e B.
- d)() O linfócito T 'citotóxico' age indiretamente sobre células estranhas, como células transplantadas, e sobre células infectadas por vírus.

ALTERAÇÃO NO NÚMERO DE LEUCÓCITOS

1 INTRODUÇÃO

Agora que conhecemos leucócitos, aprenderemos o que as alterações das quantidades no sangue periférico, detectadas no hemograma, podem indicar. Quando esse número está alterado, pode ser classificado como leucocitose (número aumentado) ou leucopenia (número reduzido).

De acordo com Failace (2009), leucocitose e leucopenia, reacionais ou por patologia própria da hematopoese, acontecem, como regra, pelo aumento ou diminuição de uns ou de outros tipos de leucócitos, dificilmente, de todos ao mesmo tempo. São raros os aumentos ou as diminuições globais harmônicas.

2 ALTERAÇÕES NOS NÚMEROS DE NEUTRÓFILOS

Basicamente, enquanto a **neutrofilia** é o aumento do número absoluto de neutrófilos no sangue, a **neutropenia** é a diminuição do número absoluto de neutrófilos. Para iniciarmos esse tema, precisamos entender um pouco mais acerca da cinética dos neutrófilos, que é a movimentação dessas células em três compartimentos do organismo: a medula óssea, o sangue periférico e os tecidos.



No leucograma, são relatados dois tipos de contagem: a **global** e a **relativa**. A global indica os valores absolutos ou totais de cada tipo de leucócito, enquanto a relativa se refere ao percentual daquelas células, contagem comumente obtida pela leitura microscópica de 100 leucócitos (equipamentos modernos realizam a leitura relativa, mas é recomendada a confirmação microscópica, principalmente, em amostras que indiquem alguma alteração hematológica, seja absoluta ou relativa).

A medula óssea é o local de produção. No sangue periférico, os neutrófilos estão em um estágio intermediário do seu período de sobrevivência, e é o fluido que permite que eles migrem para todos os tecidos, os quais representam o estágio final da sobrevivência neutrofilica e o local onde exercem a sua função (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Essa cinética se baseia no consumo dos neutrófilos pelos tecidos, porque são eles que regulam a produção dos granulócitos pela medula óssea. A demanda tecidual e a capacidade de resposta da medula frente a essa demanda são interpretadas pela análise do hemograma, porque as alterações do equilíbrio entre a produção e o consumo tecidual se refletem no sangue periférico (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

O exemplo clássico dessa cinética é quando há uma infecção bacteriana aguda em que a demanda tecidual é muito grande, e a medula óssea apresenta boa capacidade de resposta. O leucograma mostra leucocitose por neutrofilia com ou sem, desvio à esquerda (aumento do número de bastonetes), podendo haver a presença de precursores mielóides.



Quando, no sangue periférico, são encontrados bastonetes acima do valor de referência (desvio nuclear à esquerda - DNE), significa que essas células estão vindo da medula óssea e que o compartimento de reserva do sangue periférico já foi esgotado. A presença ou a ausência de DNE, além de precursores mielóides, pode diferenciar um processo infeccioso de uma variação fisiológica dos neutrófilos.

Dentro da medula óssea, os neutrófilos e os precursores podem ser divididos em vários compartimentos: **compartimento das células-tronco, mitótico e pós-mitótico.**

O compartimento das células-tronco é o compartimento de reserva da medula óssea, representado pelas células-tronco pluripotentes e pelos precursores dos mieloblastos. Quando esse compartimento é lesado, seja no microambiente da medula ou uma transformação clonal nas células-tronco, a hierarquia de proliferação e diferenciação celular é perdida, e patologias, como leucemias e síndrome mielodisplásica ou aplasia, podem se instalar. O compartimento mitótico é representado pelos mieloblastos, pró-mielócitos e mielócitos; esses últimos são as células que predominam e são elas que garantem a quantidade de neutrófilos

necessária nos tecidos. O mielócito pode fazer até cinco divisões celulares sem que haja diferenciação a metamielócitos, e isso faz com que um único mieloblasto possa formar uma grande quantidade de neutrófilos. O compartimento pós-mitótico é representado pelos metamielócitos, bastonetes e segmentados, sendo, os bastonetes, as células que predominam nesse compartimento (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Quando o neutrófilo sai da medula óssea e chega ao sangue periférico, está no compartimento periférico, que é subdividido em dois subcompartimentos: marginal e circulante. O compartimento marginal é representado pelos neutrófilos (bastonetes e segmentados, com predomínio dos segmentados), que se aderem às células endoteliais via seletivas, as quais se expressam na membrana citoplasmática dos neutrófilos, com receptores nas células endoteliais. É uma adesão fraca, que pode levar os neutrófilos a saírem do subcompartimento marginal e a ganharem o circulante por alterações de fluxo sanguíneo. O subcompartimento circulante é representado pelos neutrófilos, também, com predomínio de segmentados, e é o subcompartimento avaliado quando se realiza o leucograma (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Esta parte do tema pode ser confusa e complexa, especialmente, pela quantidade de termos utilizados, assim, a figura a seguir será como um resumo e esclarecimento, confira com atenção! As células grifadas em vermelho indicam as células em maior número no compartimento.

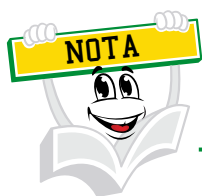
FIGURA 17 – CINÉTICA DOS NEUTRÓFILOS



FONTE: A autora

2.1 NEUTROFILIA

No caso da neutrofilia, são considerados os seguintes valores de referência, os quais são tomados de diversas estatísticas, a saber: em populações brancas, médias descritas entre 3.700 e 4.100/ μL , e limites (± 2 DP) de 1.500 e 7.000/ μL . O desvio padrão (DP) é uma medida matemática que indica o quanto um conjunto de dados é uniforme. Quanto mais próximo de 0 for o desvio padrão, mais homogêneos são os dados. Em populações negras, os números são 10 a 20% inferiores; na estatística de Beutler e West, em afro-norte-americanos, a média considera neutrófilos = 3.370/ μL (♂feminino) e 3.120/ μL (♀masculino) contra média em torno de 4.000/ μL (ambos os sexos) em brancos. Em casos pontuais, na clínica, sempre é mais racional considerar, como base de comparação, o normal do paciente quando conhecido por hemogramas prévios (FAILACE, 2009).



Tem se tornado cada vez mais comum a adesão, por parte dos laboratórios, da emissão do laudo evolutivo. Além constar o resultado do exame realizado, são mostrados os últimos resultados daquele mesmo exame realizados pelo paciente. Dessa forma, é possível acompanhar a adesão ao tratamento por parte do paciente, a progressão da patologia e a resposta ao tratamento.

A leucocitose à custa de neutrofilia e sem desvio à esquerda em exercícios físicos vigorosos pode atingir valores acima de 22.000 leucócitos/ μL e tende a voltar aos valores fisiológicos dentro de uma hora após o término do exercício. Convulsões, injeções de epinefrina, injeções intramusculares e intravenosas, lesões tissulares (cirurgias), taquicardia, dor, náuseas, vômitos, período ovulatório e gestação são causas de neutrofilia na ausência de um processo infeccioso ou inflamatório. Os glicocorticoides produzem uma elevação do número de neutrófilos, com consequente leucocitose, pela diminuição da saída dos neutrófilos para os tecidos (neutrofilia por represamento) (GREER *et al.*, 2004; SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

O número de neutrófilos do sangue é a expressão do trânsito medula $\Rightarrow$ tecidos, mas depende, também, do tempo médio de permanência dos neutrófilos na circulação. Crê-se que a neutrofilia provocada pelos corticoides decorra, em parte, por diminuição da diapedese, com retenção de neutrófilos no sangue, elevando-se a meia-vida para 8 a 10 horas. Em contrapartida, nas diarreias

com neutrófilos fecais, há enorme desvio à esquerda, mostrando que a reserva medular está se esvaziando para o sangue, mas os neutrófilos são rapidamente perdidos para a luz intestinal, não se acumulam em trânsito e não há neutrofilia (FAILACE, 2009).

Acerca do desvio à esquerda, Failace (2009) explica que o aumento do número de neutrófilos bastonados no hemograma, seja percentual ou absoluto, é tradicionalmente valorizado pelos médicos, na crença de que seja um indicador sensível e específico de infecção, mas essa interpretação é equivocada, ou seja, a falta de correlação do desvio à esquerda com a presença ou gravidade de infecções é constante em todos os levantamentos. Diarreias corriqueiras causam enormes desvios à esquerda; a septicemia terminal por Gram-negativos, frequentemente, não causa. Failace é da opinião de que um desvio à esquerda indiscutível (neutrófilos bastonados > 10%) confirma, como neutrofilia, uma contagem de neutrófilos entre 6 e 8.000/ μ L, sem esse dado, seria duvidosa, ou justificaria melhor a avaliação de um paciente com queixas inconsistentes. O autor não aceita, como dado fidedigno, a comparação do número de neutrófilos bastonados em hemogramas seriados, nem valoriza porcentagens abaixo de 10% em hemograma eventual.

Para ele, anotar ou não anotar o desvio à esquerda (sem neutrofilia), no começo de doença febril, nada acrescenta ao esclarecimento, pois a febre, em si, já é um comprovante similar e inespecífico de doença. Contudo, como analistas clínicos, é importante que se relatem os desvios à esquerda, sendo responsabilidade do médico avaliar a relevância do dado para o caso do paciente.

Failace (2009) ainda cita que há neutrofilia em pneumonias, meningites, peritonites, artrites, infecções bacterianas dos tegumentos, na osteomielite, na septicemia e quando há coleções purulentas teciduais, intracavitárias ou serosas. Infecções por coco gram-positivos causam neutrófilo com alta constância, mas processos similares com cocos gram-negativos também costumam fazê-lo. Neutrofilia pode não ser visualizada em doenças infecciosas quando acometem recém-nascidos, lactentes desnutridos, pacientes muito idosos, debilitados ou terminais; em alcoólatras, após continuada ingestão etílica; em pacientes sem reserva granulocítica, por radioterapia ou quimioterapia prévia; e em pacientes com imunodeficiências genéticas ou adquiridas.

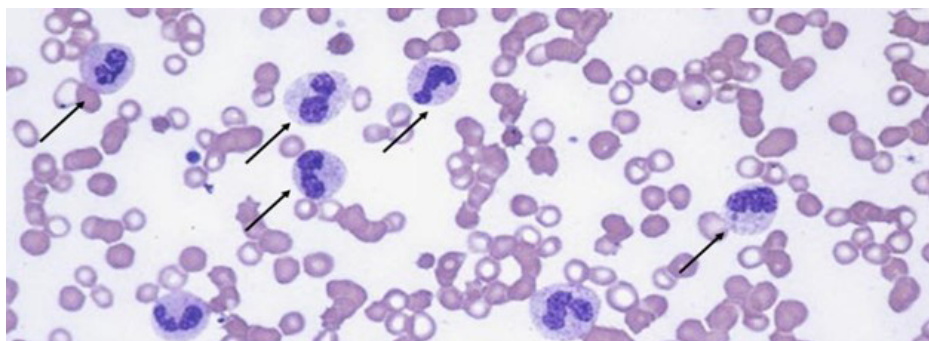


Caro leitor, em breve, os termos "granulações tóxicas, corpos de Dohle e vacúolos" serão esclarecidos. Lembre-se deles e, se necessário, retorne a leitura.

As neutrofilias não fisiológicas ocorrem nas infecções agudas localizadas ou sistêmicas e são causadas por cocos, bacilos, fungos, parasitas e algumas viroses e, em algumas inflamações, como lesão tissular, por procedimento cirúrgico, queimaduras, infarto do miocárdio, crise de gota e reações de hipersensibilidade. Nessas situações, a resposta leucocitária é a de leucocitose à custa de neutrofilia, com desvio nuclear à esquerda variável e com a presença ou não de percursores mieloides. Podem ser apresentados granulações tóxicas, corpos de Dohle e vacúolos (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Segue uma lâmina de extensão sanguínea apresentando neutrofilia, com presença de desvio à esquerda, com os bastonetes sendo apontados com as setas.

FIGURA 18 – NEUTROFILIA



FONTE: <<https://www.medical-labs.net/neutrophilia-leukomoid-reaction-98/>>. Acesso em: 15 jan. 2021.

2.2 NEUTROPENIA

Neutropenia é a diminuição do número absoluto de neutrófilos. Deve ser sempre interpretada com cautela, considerando-se a contagem global de neutrófilos (bastonados + segmentados). Valores inferiores a $1.600/\mu\text{L}$ são quase sempre anormais em pacientes brancos, mas, em negros, apenas quando inferiores a $1.200/\mu\text{L}$, representam neutropenia indiscutível (FAILACE, 2009).

Segundo Failace (2009), nunca se deve levar em consideração uma neutropenia isolada (com eritrócitos e plaquetas normais) sem antes confirmá-la em hemogramas repetidos, com tecnologia automatizada confiável, sempre sendo coletados no fim da manhã ou no meio da tarde.

Sob a denominação de neutropenia “menores”, Jean Bernard (hematologista francês da segunda metade do século XX) publicou, em 1964, a sua experiência relativa a pacientes femininas, com queixas de astenia persistente, neutropenias entre 1.000 e $2.000/\mu\text{L}$, mas sem outras alterações hematológicas, e as correlacionou com trabalho e preocupações excessivas (*surmenage*) ou instabilidade emocional e depressão (FAILACE, 2009).

Failace (2009), enquanto especialista em Hematologia, acha justificável aceitar neutropenia e astenia como uma síndrome clínica, pois, certamente, não representa uma doença hematológica, e o tratamento é feito tranquilizando as pacientes e os médicos que as encaminham, evitando que persistam na repetição neurótica de exames desnecessários. Hemogramas com contagem de leucócitos menores de $4.000/\mu\text{L}$, devido a repetições de coletas em horários apropriados, costumam ser suficientes para demonstrar a não significância. Sugere-se a repetição em intervalos de dois a três meses para comprovar a normalidade do paciente.



Astenia corresponde ao termo médico que se refere a uma fadiga excessiva, caracterizada por uma fraqueza generalizada e prolongada do organismo, além de uma diminuição da potência funcional. Ao contrário de um cansaço normal, a astenia é um estado de exaustão que não ocorre após um esforço e não desaparece com o repouso.

A interpretação intempestiva, por pessoal pouco qualificado, mas influente, de hemogramas feitos, como rotina periódica em empregados de polos petroquímicos, nos quais há produção ou uso industrial de benzeno, deu origem a uma portaria, com virtual valor de lei trabalhista, exigindo o afastamento do trabalho dos que têm contagem global de leucócitos inferior a $4.000/\mu\text{L}$, com a hipótese (nunca comprovada) de se tratar de efeito tóxico do solvente. Não há considerações da raça dos pacientes, da hora da coleta, do número absoluto de neutrófilos, do erro sistemático de exames feitos com tecnologia inferior por pessoal de duvidosa competência, nem mesmo da dosagem do benzeno na atmosfera do ambiente de trabalho. É difícil estimar o prejuízo astronômico que essa inacreditável interferência da legislação na biologia causa à nação e a fração bem intencionada de empregados e candidatos a emprego, que se veem impedidos de trabalhar (FAILACE, 2009).

É denominada de agranulocitose a neutropenia aguda severa, mas passageira, com preservação das demais séries do hemograma. A síndrome pode surgir sem causa aparente (idiopática), mas, geralmente, é efeito colateral do uso de fármacos. No caso particular das drogas antitumorais, a neutropenia é parte da pancitopenia esperada e inevitável, e não se enquadra nessa definição (FAILACE, 2009).

A neutropenia costuma ser um dos sinais mais chamativos de duas doenças hematológicas, discutidas em hemopatias malignas: a leucemia de células cabeludas (*hairy cell leukemia*) e a linfocitose/leucemia de linfócitos grandes e granulados. A neutropenia é um achado frequente no lúpus eritematoso

sistêmico e na artrite reumatoide com esplenomegalia (síndrome de Felty). Há, ainda, neutropenia crônica benigna, neutropenia crônica autoimune e neutropenia cíclica (FAILACE, 2009).

Outras síndromes raras com neutropenia severa são agamaglobulinemia de Bruton (predomina a linfopenia), disqueratose congênita, doença de armazenamento de glicogênio subtipo 1b, doença de Chediak-Higashi, imunodeficiência com aumento de IgM, mielocatexia, síndrome de Barth, síndrome de Griscelli, síndrome de Kostmann, síndrome nanismo, hipoplasia de cartilagens e pelos e síndrome de Schwachman-Diamond (FAILACE, 2009).

Nas viroses, costuma haver um período inicial de neutropenia com desvio à esquerda, com neutrófilos abaixo de 1.000/uL, que podem durar de dois a cinco dias (FAILACE, 2009).

3 ALTERAÇÕES NOS NÚMEROS DE LINFÓCITOS

Os linfócitos pequenos, que predominam no sangue, são células de cromatina densa que ocultam os nucléolos, e possuem escasso citoplasma hialino. Os linfócitos grandes têm mais citoplasma, e o núcleo pode ter pequena chanfradura. Em distensões de má qualidade, pode-se confundir a microscopia com os monócitos (FAILACE, 2009).

Nos dois primeiros anos de vida, a variabilidade do número de linfócitos é tal que o arbítrio de valores de referência é impossível; contagens de linfócitos entre 10.000 e 18.000/ μ L são frequentemente encontradas, sem significação. Nesse grupo etário, sempre são vistos alguns/vários linfócitos de aspecto mais jovem, às vezes, com nucléolo aparente. Entre três e oito anos de idade, parece razoável um limite de referência superior em torno de 8.000/ μ L. Dessa idade em diante, os linfócitos diminuem até os 15 aos 16 anos, quando se estabelecem os limites de referência próprios do adulto: 1.000 a 4.000/ μ L (geralmente, 20 a 40% na fórmula leucocitária) (FAILACE, 2009).

3.1 LINFOCITOSE

De acordo com Failace (2009), nos dois primeiros anos de vida, a variabilidade do número de linfócitos é tal que a determinação de valores de referência é impossível, sendo frequente encontrar contagens de 10.000 a 18.000/uL, sem significação.

Há um número significativo de pessoas, principalmente, de mulheres jovens, que mantêm, por mais tempo, um normal alto de linfócitos, o que faz a fórmula mostrar equivalência percentual entre linfócitos e neutrófilos. Equivalência similar é comum em pessoas negras pelo normal baixo de neutrófilos, próprio

da raça. Nunca interprete, como linfocitose, uma porcentagem alta de linfócitos, inclusive, ultrapassando a de neutrófilos, sem se atentar para o número absoluto, muitas vezes, é apenas a expressão recíproca de uma neutropenia (FAILACE, 2009).

A adrenalina causa linfocitose significativa, mas fugaz. Crê-se que a descarga adrenérgica seja responsável pela linfocitose passageira, mais tarde, seguida de linfopenia, dos pacientes em emergências cardiológicas e traumáticas. Ainda, a linfocitose notada em estados convulsivos (FAILACE, 2009).

Segundo Failace (2009), há, também, linfocitoses reacionais a infecções que são comuns na infância. Para diferenciá-las do normal alto de algumas crianças, há a necessidade de se conhecer o hemograma prévio ou de repetições periódicas. Uma linfocitose sem atipias da infância é a da coqueluche, com contagem de leucócitos entre 12.000 e 25.000/ μL , com mais de 85% de linfócitos usuais. O hemograma é útil para o diagnóstico, dada a dificuldade de confirmação bacteriológica da doença, agora, mais rara com a vacinação.

Outro exemplo seria a mononucleose infecciosa: na infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV), após incubação de 20 a 40 dias, há febre, angina, linfonodomegalias e esplenomegalia. Essa sintomatologia completa é usual em crianças após os três ou quatro anos, adolescentes e adultos jovens; em crianças menores, podem existir só uns dias de febre, e, em pacientes mais velhos, somente febre irregular por três a seis semanas (FAILACE, 2009).



Angina é a sensação de dor, peso ou queimação no peito, geralmente, causada pela diminuição do fluxo de sangue para o coração. **Linfonodomegalia** é o aumento do tamanho dos linfonodos. **Esplenomegalia** se refere ao aumento do baço.

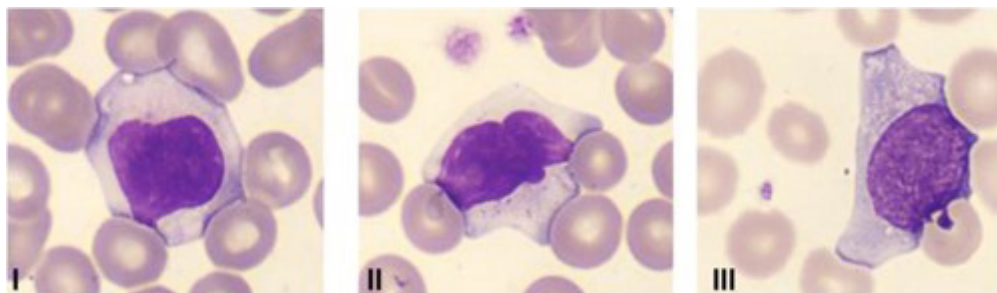
3.1.1 Linfocitose com linfócitos atípicos

Para produzir anticorpos, o linfócito B maduro passa para a forma de plasmócito. Entre a forma de linfócito B maduro e a de plasmócito, há um estágio intermediário de maturação, cujas células são caracterizadas, morfológicamente, como linfócitos atípicos (reativos, virócitos ou *Turk cells*). Esses linfócitos podem ser encontrados no sangue periférico de pacientes com doenças imunológicas em que haja produção de anticorpos, como mononucleose infecciosa e outras doenças virais (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Em 1923, Downey descreveu três morfologias para os linfócitos atípicos: linfócito atípico dos tipos I, II e III. O tipo I é morfologicamente descrito como uma célula grande, núcleo convoluto, citoplasma abundante com basofilia variável, podendo apresentar vácuos e grânulos; por apresentar morfologia parecida com a de um monócito, recebe a denominação de monocitoide. O linfócito atípico tipo II se caracteriza por um citoplasma escasso com basofilia difusa e, geralmente, intensa, e o núcleo pode apresentar nucléolos; é uma morfologia do tipo plasmocitoide ou linfoblastoide. O tipo III se caracteriza por morfologia ameboide, porque emite projeções citoplasmáticas irregulares. O citoplasma se apresenta basófilo, principalmente, com a membrana citoplasmática (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

É comum incluir os linfócitos atípicos na contagem total de linfócitos no hemograma, além de se referir como uma observação final, quantificando em cruzes ou adjetivando como raros a numerosos. Segundo Failace (2009), expressá-los em quantidade é tão inútil quanto inviável, pois entre o linfócito atípico e o normal há toda uma gama de formas intermediárias. Observe linfócitos atípicos dos tipos I, II e III, respectivamente.

FIGURA 19 – LINFÓCITOS ATÍPICOS



FONTE: <<https://www.cellavision.com/en/cellavision-cellatlas/other-findings>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

3.2 LINFOPENIA

Linfocitopenia ou linfopenia é a diminuição do número de linfócitos abaixo de 1.000/ μ L (em adultos), ou a diminuição significativa em relação ao número prévio, por hipótese conhecida e estável em um paciente em particular. O termo simplificado, linfopenia, é mais usado. Nunca interpretar como linfopenia a baixa percentual dos linfócitos quando há leucocitose a expensas de outro tipo celular: é uma linfopenia apenas relativa. Atentar sempre para os valores da fórmula absoluta (FAILACE, 2009, s.p.).

Segundo Failace (2009), linfopenia é uma resposta passageira à ativação do eixo hipófise/suprarrenal, podendo ocorrer no estresse de qualquer origem, com eosinopenia. Pode ser precedida de uma linfocitose fugaz (horas) de origem

adrenérgica. Há linfopenia três a quatro semanas após a vacinação para a gripe (influenza). A injeção de endotoxina em voluntários, comprovadamente, causa linfopenia, por promover apoptose de linfócitos ativados.

As principais causas de linfopenia são infecções agudas, tuberculose ativa, carcinomas, linfomas, lúpus eritematoso, agranulocitose, malária, síndromes de imunodeficiência, falência cardíaca, pancreatite, administração de esteroides e quimioterapia (WEINBERG, 2008; STRACHMAN; READ, 2011 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

A linfopenia é acompanhante da neutrofilia das doenças inflamatórias/infecciosas graves; nas agudas (abdômen agudo, pneumonia), nota-se após 48 horas de evolução. Linfopenia, em casos de sepse, parece se correlacionar negativamente com o prognóstico (FAILACE, 2009).

Existem linfopenias duráveis de significação clínica, como após a radioterapia. A linfopenia é constante e duradoura (anos), proporcional à extensão do tecido linfoide irradiado, inclusive, medula óssea. A quimioterapia causa linfopenia similar, mas há elevação progressiva dos linfócitos após seis meses a um ano do tratamento. No tratamento com drogas imunossupressoras, surge globulina antilinfocítica, além de corticoides em dose alta. Na doença de Hodgkin, a linfopenia caracteriza a doença avançada, além de o tratamento também causar linfopenia duradoura. No lúpus eritematoso sistêmico, é um achado tardio, mas importante. Quando se acompanha de neutropenia, prenuncia evolução difícil e má resposta ao tratamento (FAILACE, 2009).

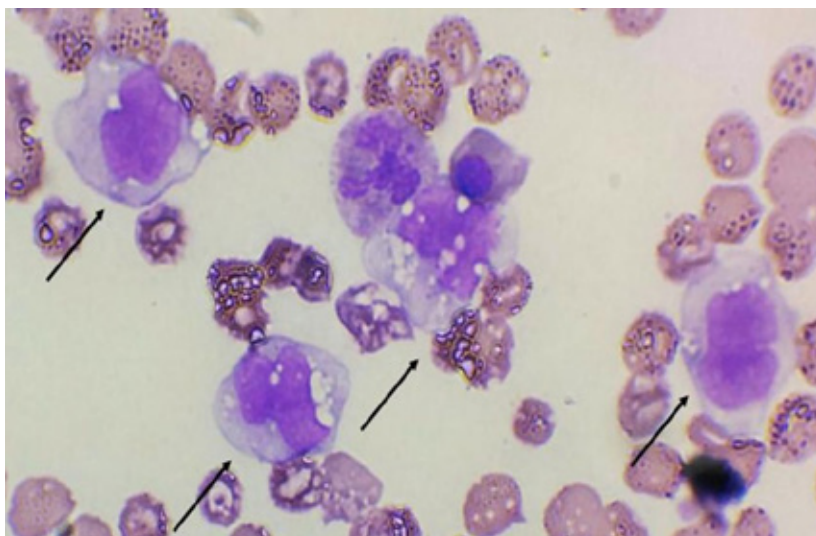
4 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE MONÓCITOS

Os monócitos circulam brevemente no sangue e exercem as funções nos tecidos, onde se localizam, duradouramente, como macrófagos fixos.

4.1 MONOCITOSE

Segundo Failace (2009), monocitose é o aumento dos monócitos do sangue acima de 800 (ou 1.000)/uL. Monocitoses reacionais (passageiras), entre 1.000 e 2.000/uL, são comuns; a monocitose acompanha a neutrofilia nos processos inflamatórios. É mais tardia e persiste na convalescência, devido ao alto poder de fagocitose. Segue uma lâmina com a presença de monocitose.

FIGURA 20 – MONOCITOSE



FONTE: <<https://bit.ly/3xTXjFs>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

A monocitose costuma ser citada na literatura como característica das seguintes doenças: endocardite subaguda, tuberculose e brucelose. De acordo com a experiência de Failace, nas duas primeiras, o valor é inconstante e de baixo valor preditivo (FAILACE, 2009). É, também, uma manifestação frequente em certas infecções bacterianas, está acompanhada de neutrofilia e linfopenia e ocorre em inflamações crônicas, doenças autoimunes (lúpus eritematoso e artrite reumatoide), tuberculose, endocardite bacteriana, sífilis, brucelose, estados neutropênicos (agranulocitose), listeriose, recuperação de infecções agudas, malária, febre tifoide, síndromes mielodisplásicas, doenças mieloproliferativas, carcinoma de ovário, estômago e mama (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Crianças de até dois anos respondem às doenças infecciosas com monocitose precoce, além da neutrofilia. Há monocitose após dois a três dias do infarto do miocárdio, descrita monocitose correlacionada à depressão; na mononucleose infecciosa, além da linfocitose com virócitos, há monocitose. Há monocitose compensatória na neutropenia crônica benigna, na neutropenia cíclica e na agranulocitose por fármacos, mas não na agranulocitose imunológica clássica. Na regeneração pós-aplasia por quimioterapia, há considerável monocitose antes da neutrofilia. A contagem de fagócitos (neutrófilos + monócitos), possivelmente, é mais significativa do que a contagem global de leucócitos, ou só a de neutrófilos, como indicador da necessidade de redução ou adiamento de doses de quimioterapia. Monocitose persistente em idosos ($>1.500/uL$), geralmente, é leucemia mielomonocítica crônica (FAILACE, 2009).

4.2 MONOCITOPENIA

A monocitopenia é um achado incomum. Failace (2009) sugere que, caso a contagem seja manual, seja refeita, prorrogando-se a leitura de 100 para 200 ou 300 leucócitos, já que o limite de referência inferior é baixo, e, no caso de contagem eletrônica, que o sangue seja analisado novamente e, se possível, em outra máquina.

Monocitopenia é encontrada em duas situações: anemia aplástica e tricoleucemia (leucemia de células cabeludas), mas, em ambas, ocorre pancitopenia. Pode ocorrer monocitopenia na vigência de corticoide, o que explica a predisposição desses pacientes a processos infecciosos (SILVA; HASHIMOTO, 2003; SILVA; HASHIMOTO; ALVES, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

De acordo com Failace (2009), na anemia aplástica, há monocitopenia com a neutropenia, daí a maior gravidade das infecções. Na “leucemia de células cabeludas”, há monocitopenia (na forma variante, não há monocitopenia).

5 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE EOSINÓFILOS

Assim como nos demais leucócitos, derivados de precursores mielóides, a diversidade de funções dos eosinófilos maduros se expressa no hemograma pelo aumento ou diminuição da quantidade dessas células.

5.1 EOSINOFILIA

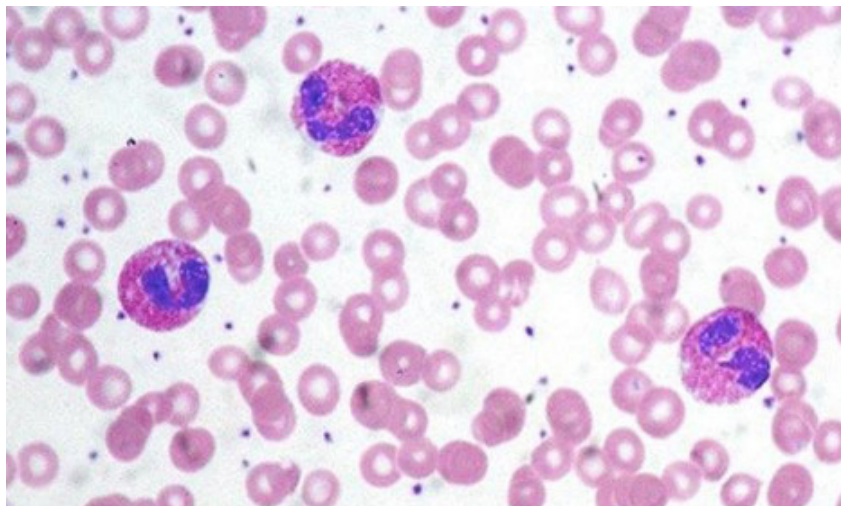
Eosinofilia é o aumento do número absoluto de eosinófilos, ultrapassando o limite de referência, definido em 500 eosinófilos/uL. Segundo Failace (2009), todas as linhas de contadores eletrônicos são fidedignas na identificação e contagem de eosinófilos. Uma rara causa de erro seria a presença de pigmento malárico fagocitado por neutrófilos, o que poderia confundir o equipamento ao identificar como eosinófilo.

O número de eosinófilos no organismo é bem regulado, sendo que o número, no sangue, mantém-se baixo, e a presença nos tecidos se restringe à mucosa intestinal. A eosinofilia é muito comum, estando presente em 2 a 3% dos hemogramas feitos no laboratório do autor Failace. Pode ser danosa, pelo efeito pró-inflamatório dos eosinófilos, ou benéfica, pelo efeito antiparasitário (FAILACE, 2009).

A eosinofilia faz parte da resposta imunológica às parasitoses. Os linfócitos T, estimulados pelos antígenos exógenos, secretam interleucina-5, que funciona como estimuladora de eosinófilos (FAILACE, 2009).

Outras causas para a eosinofilia são: doenças alérgicas e da pele, como asma, rinite alérgica, urticária, prurigo, eczema e ictiose; radioterapia, que causa uma eosinofilia constante que dura algumas semanas; leucemia mieloide crônica, que está aumentando em número absoluto; leucemia linfoblástica aguda com eosinofilia; e leucemia eosinofílica (FAILACE, 2009). Observe a lâmina de caso de eosinofilia.

FIGURA 21 – EOSINOFILIA



FONTE: <<https://bit.ly/3epZ8Ca>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

5.2 EOSINOPENIA

Eosinopenia é a diminuição do número de eosinófilos do sangue. Como o limite inferior é muito baixo, o valor zero, na contagem leucocitária convencional, pode ser obtido apenas por chance estatística, não representando ausência de eosinófilos. Failace (2009) sugere que uma boa técnica seria observar até 200 células para tornar o zero mais significativo. Na contagem automatizada, < 50 eosinófilos/uL indicam eosinopenia real.

Há eosinopenia em todos os casos de estímulo do eixo hipófise/suprarrenal, desde o estresse de eventos cotidianos até o começo de doenças infecciosas em geral. A precocidade do desaparecimento dos eosinófilos na apendicite e demais casos de abdômen agudo é útil para o diagnóstico. Tratamento com doses farmacológicas de corticoides causa eosinopenia (FAILACE, 2009, s.p.).

6 ALTERAÇÕES NO NÚMERO DE BASÓFILOS

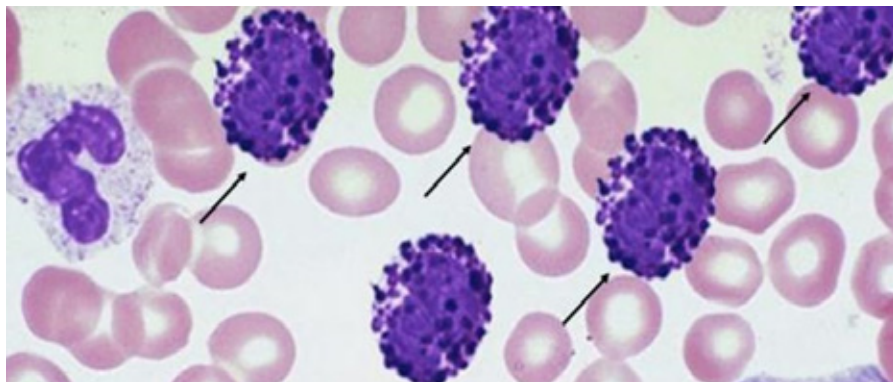
Failace (2009) afirma que nenhum contador eletrônico faz uma contagem fidedigna do número de basófilos, sendo confundidos com plasmócitos, com neutrófilos displásicos ou, simplesmente, não são notados. Para que a contagem

manual no microscópio fosse considerada, devido às porcentagens tão baixas, como 0,2 a 2%, seria necessária a leitura de cerca de 10.000 leucócitos, o que é, obviamente, inviável.

Basofilia, igual ou superior a 3%, na contagem eletrônica, exige confirmação ao microscópio. Esse valor deve levar o analista a prorrogar a leitura até 200-300 leucócitos, para que seja significativa, exceto em síndromes mieloproliferativas (FAILACE, 2009). Observe a basofilia mostrada na próxima figura.

A basofilia é constante na leucemia mielóide crônica, persistindo mesmo na melhora com o tratamento; pode ser o único achado anormal nesse período. Nas etapas tardias, pode haver basofilia > 4.000/uL; pacientes com acentuada basofilia, geralmente, queixam-se de prurido. Nas demais síndromes mieloproliferativas, é comum uma porcentagem de 2 a 4%. A basopenia é impossível de confirmar ou interpretar, pois o limite de referência inferior é zero (FAILACE, 2009).

FIGURA 22 – BASOFILIA



FONTE: <<https://www.mundoboaforma.com.br/basofilos-altos-ou-baixos-dema-is-o-que-significa/>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

7 OUTRAS ALTERAÇÕES NOS LEUCÓCITOS

Além das alterações na quantidade dos leucócitos, existem outras alterações que podem ser visualizadas ao analisarmos as lâminas de hemograma microscopicamente. É importante que você tenha conhecimento acerca da existência dessas alterações para poder interpretar, com segurança, as alterações que podem aparecer. Vamos lá!

7.1 GRANULAÇÕES TÓXICAS

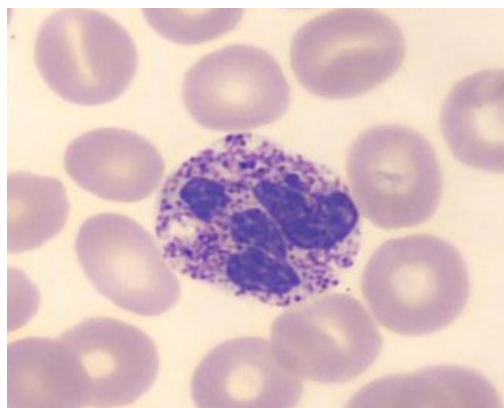
Quando a produção de granulócitos é continuamente exigida por extensão e duração de um foco inflamatório, há o encurtamento do estágio intermitótico e a diminuição dos prazos de maturação das células precursoras, o que faz com que os

neutrófilos cheguem ao sangue periférico ainda com granulação primária, própria de pró-mielócitos, que deveriam ter sido substituídas no processo pela granulação secundária específica (FAILACE, 2009). São grânulos grosseiros de coloração roxa que ocorrem como resposta a infecções e inflamações. A recomendação é citar, além de quantificar a presença da hipergranulação sempre que vista (PALMER *et al.*, 2015). Observe, a seguir, as granulações tóxicas presentes em um neutrófilo. Indicam a presença de um processo inflamatório grande e duradouro, mas, também, apontam para o chamamento continuado à reserva granulocítica por situações inócuas, como o tratamento com corticoides, ou, mesmo, fisiológicas, como a gravidez. O tratamento com filgrastim ou similares causa a aparição de granulações tóxicas abundantes e grosseiras (FAILACE, 2009).



O filgrastim é um estimulante do sangue que auxilia a produção de leucócitos, o que ajuda a prevenir infecções durante o tratamento do câncer (quimioterapia). O filgrastim aumenta, consideravelmente, o número de neutrófilos no sangue periférico 24 horas após a administração.

FIGURA 23 – GRANULAÇÃO TÓXICA EM NEUTRÓFILO



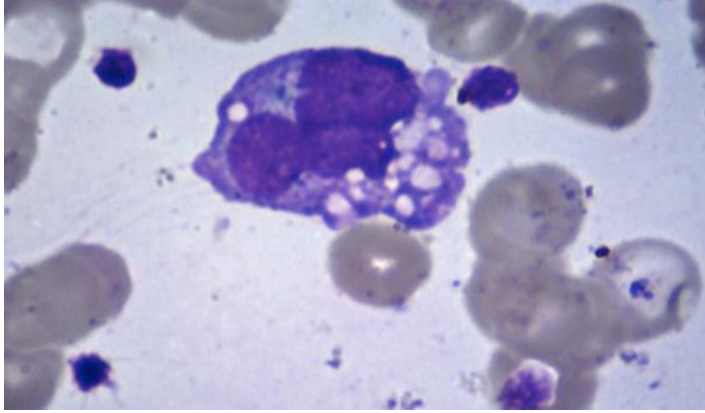
FONTE: <<https://bit.ly/2SzRFYV>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

7.2 VACUOLIZAÇÃO CITOPLASMÁTICA

Vacúolos nos neutrófilos ocorrem pela exocitose do material fagocitário e do conteúdo de conglomerados de lisossomos. São frequentes em infecções. Os neutrófilos vacuolizados podem se mostrar desgranulados. A conservação in

vitro, do sangue com EDTA, causa vacuolização, principalmente, nos monócitos, mas, também, nos neutrófilos, daí a imprudência de valorizá-lo como sinal de infecção (FAILACE, 2009).

FIGURA 24 – VACUOLIZAÇÃO CITOPLASMÁTICA

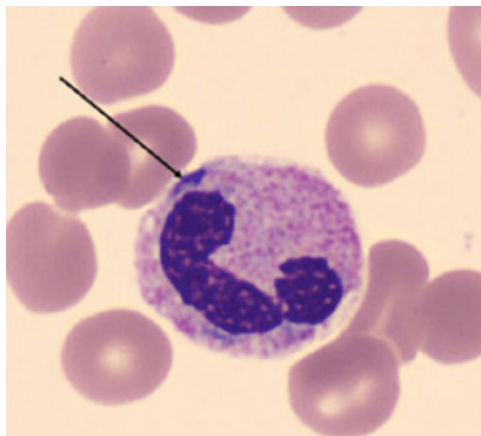


FONTE: <<https://bit.ly/2RvnxgK>>. Acesso em: 4 fev. 2021.

7.3 CORPOS DE DÖHLE

São áreas, na periferia dos neutrófilos, vistas como manchas lilases, nas quais, houve liquefação do retículo endoplasmático. São difíceis de notar; são mais nítidas em lâminas de sangue sem EDTA. Corpos de Dohle são vistos em estados inflamatórios e infecciosos, particularmente notáveis na pneumonia pneumocócica, na erisipela e após queimaduras. Às vezes, são notados na gravidez. São numerosos no tratamento com filgrastim e similares (FAILACE, 2009). Na figura a seguir, apontada pela seta, podemos observar essa alteração em um neutrófilo.

FIGURA 25 – CORPO DE DÖHLE

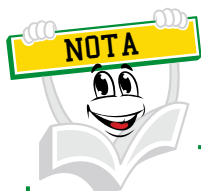


FONTE: <<https://bit.ly/2SzRFYV>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

7.4 HIPERSEGMENTAÇÃO NUCLEAR

No sangue normal, predominam os neutrófilos com dois a quatro lóbulos nucleares. A presença de >5% de neutrófilos com cinco ou mais lóbulos, ditos neutrófilos hipersegmentados ou pleocariócitos, era denominada de desvio à direita. Na primeira metade do século passado, foi modismo passageiro a tediosa contagem dos lóbulos para expressá-la em índices, supostamente, correlacionados com a evolução de doenças infecciosas, principalmente, da tuberculose. O próprio termo desvio à direita está em desuso (FAILACE, 2009).

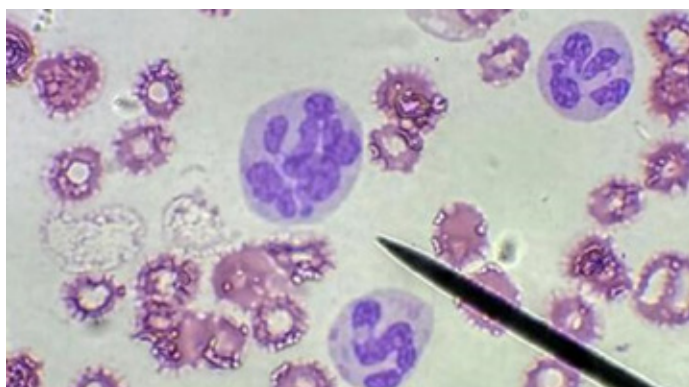
A presença de neutrófilos hipersegmentados é notada em: defeito genético autossômico dominante, raro, sem significação patológica; insuficiência renal crônica; anemia ferropênica; neutrofilias de longa duração; tratamento com corticoides; hematopoesse megaloblástica; síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas; e tratamento com hidroxycarbamida (FAILACE, 2009).



A hidroxycarbamina pertence a um grupo de medicamentos utilizados em certas doenças sanguíneas, como a leucemia mieloide crônica, e interfere no crescimento das células cancerígenas.

No sangue normal, podem ser vistos, raramente, neutrófilos grandes, com dois conjuntos de lóbulos nucleares, facilmente identificados como tetraploides. São denominados de polilobócitos. O tratamento com antilêsticos aumenta consideravelmente o número. Neutrófilos com hipersegmentação nuclear bizarra, com aspecto de cacho de uvas, neutrófilos botrioides, costumam ser notados após queimaduras extensas ou internações graves (FAILACE, 2009). Observe, bem visível, a hipersegmentação nuclear dos neutrófilos.

FIGURA 26 – HIPERSEGMENTAÇÃO NUCLEAR EM NEUTRÓFILOS

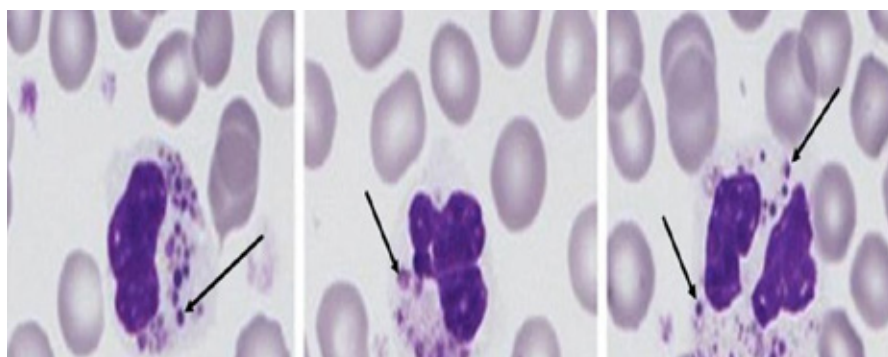


FONTE: <<http://hemoclass.com.br/mostrar-blog/neutrofilo-hipersegmentado/113>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

7.5 SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

É um grave defeito genético recessivo, incomum, no qual o gene defeituoso codifica uma proteína anômala. Há neutropenia e deficiência imunológica, albinismo oculocutâneo, alterações neurológicas e morte prematura. O hemograma mostra leucócitos com granulações gigantes, decorrentes da coalescência de lisossomos, coradas em vermelho ou pardo-escuro (FAILACE, 2009). Observe, a seguir, as granulações-características dessa anomalia.

FIGURA 27 – SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI



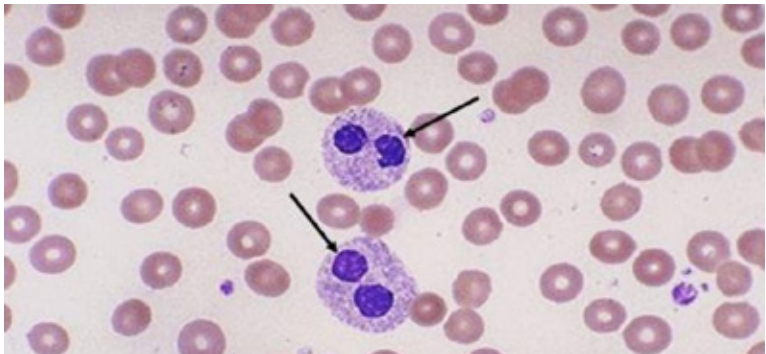
FONTE: <<https://bit.ly/3etdSQL>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

7.6 ANOMALIA DE PELGER-HUET

É um defeito genético, autossômico dominante, da segmentação dos neutrófilos, com presença apenas de formas bastonadas e bissegmentados e sem significação patológica. Há enorme e constante desvio à esquerda, que é normal no caso particular do portador da anomalia. Se o analista não notar a falta de

neutrófilos com três ou mais lóbulos, não identificando a anomalia, o falso desvio à esquerda é interpretado, clinicamente, como significativo. Não é rara a anomalia heáerozigótica. Em raros casos de homozigose, o hemograma mostra neutrófilos maduros com núcleo redondo, parecido com o do mielócito. Nas síndromes mielodisplásicas (frequentemente) e mieloproliferativas (raramente), pode haver um defeito da segmentação que lembra a anomalia genética, inclusive, com formas homozigóticas. Os neutrófilos acometidos são ditos “pelgeroides”(pelger-like) (FAILACE, 2009). Seguem dois neutrófilos com a alteração.

FIGURA 28 – PELGER-HUET



FONTE: <<https://bit.ly/3f0UIdU>>. Acesso em: 18 fev. 2021.

7.7 PRESENÇA REACIONAL DE CÉLULAS MIELOIDES IMATURAS

Afora as doenças próprias da medula óssea, células jovens, até mielócitos, são vistas, no hemograma, como extensão do desvio à esquerda, quando acentuado. Na neutrofilia da gravidez e do uso de corticoides, os mielócitos costumam estar presentes (1 a 5% na fórmula) mesmo sem ver um desvio escalonado. Doses altas de corticoide (prednisona > 1,5 mg/kg) causam neutrofilia com contagens que podem ultrapassar 25.000 leucócitos/uL e constante presença de mielócitos (FAILACE, 2009).



Chamamos de desvio à esquerda escalado quando a quantidade de células maduras presentes é maior do que das células imaturas, seguindo essa proporção, inclusive, entre as células imaturas. Exemplo: a quantidade de bastões é maior do que a de metamielócitos, que, por sua vez, é maior do que a de mielócitos, que é maior do que a de pró-mielócitos etc.

Em pacientes graves, com anoxemia (falta de oxigênio no sangue), são comuns neutrofilias consideráveis, com mielocitose e eritroblastemia. Nos pacientes agônicos (estão no estágio terminal de uma doença grave), o quadro se acompanha de trombocitopenia e evolui nas horas finais para neutropenia, com granulações tóxicas e vacuolização citoplasmática, sugestiva de exaustão da reserva medular. Tumores disseminados na medula óssea causam hemogramas igualmente alterados, até com presença de Blastos. O mesmo ocorre com o uso de filgrastim ou lenograstrim (FAILACE, 2009).

RESUMO DO TÓPICO 2

Neste tópico, você aprendeu que:

- O aumento do número de leucócitos é chamado de leucocitose, e a diminuição é de leucopenia.
- Há neutrofilia, principalmente, em infecções bacterianas agudas. A neutropenia costuma ser um dos sinais mais chamativos de duas doenças hematológicas: a leucemia de células cabeludas (*hairy cell leukemia*) e a linfocitose/leucemia de linfócitos grandes e granulados. A neutropenia é frequente no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide com esplenomegalia.
- Há linfocitose reacional em numerosas infecções virais e raras bacterianas, e em respostas imunológicas; linfocitose clonal nas neoplasias da linfopoesse. Linfopenia pode ocorrer no estresse de qualquer origem, após a vacinação para a gripe (influenza) e a injeção de endotoxina. A linfopenia é acompanhante da neutrofilia das doenças inflamatórias/infecciosas graves, das agudas (abdômen agudo, pneumonia). Existem linfopenias duráveis, como após radioterapia, no tratamento com drogas imunossupressoras, na doença de Hodgkin e no lúpus eritematoso sistêmico.
- Entre a forma de linfócito B maduro e a de plasmócito, há um estágio intermediário de maturação, cujas células são caracterizadas, morfológicamente, como linfócitos atípicos.
- A monocitose costuma ser citada como característica de endocardite subaguda, tuberculose e brucelose. É comum em crianças de até dois anos, com doenças infecciosas. Após infarto; é correlacionada à depressão. Ocorre na mononucleose infecciosa, na regeneração pós-aplasia por quimioterapia. Monocitose persistente em idosos, geralmente, é leucemia mielomonocítica crônica. A monocitopenia é um achado incomum, mas ocorre na anemia aplástica e na “leucemia de células cabeludas”.
- Eosinofilia ocorre, principalmente, como resposta imunológica a parasitoses, mas também é vista em doenças alérgicas e da pele, após radioterapia. Há casos na leucemia mieloide crônica, na leucemia linfoblástica aguda e na leucemia eosinofílica. Há eosinopenia em todos os casos de estímulo do eixo hipófise/suprarrenal, desde o estresse de eventos cotidianos até o começo de doenças infecciosas em geral.
- Basofilia é difícil de ser verificada no microscópio, e imprecisa na contagem eletrônica; basopenia é inviável de ser confirmada pelo limite inferior ser zero.



1 A alteração no número de cada tipo de leucócitos pode indicar patologias ou situações anormais que podem ter significação clínica, levando em conta, principalmente, as funções de cada um deles no sistema imune. A respeito das alterações no número de leucócitos, julgue as sentenças e assinale a alternativa CORRETA:

- I- Neutrofilias são encontradas, comumente, em infecções bacterianas, porém, podem não ser visualizadas em doenças infecciosas quando acometem recém-nascidos, lactentes desnutridos, pacientes muito idosos, debilitados ou terminais, em alcoolistas após continuada ingestão etílica, em pacientes sem reserva granulocítica por radioterapia ou quimioterapia prévia e em pacientes com imunodeficiências genéticas ou adquiridas.
- II - É preciso ter cuidado ao avaliar linfocitoses, pois podem ser uma condição normal em crianças, mulheres jovens e pessoas negras. Deve atentar-se ao número absoluto de linfócitos, e não somente ao relativo, pois, muitas vezes, é apenas a expressão recíproca de uma neutropenia.
- III- Monocitopenia é um achado comum, não sendo necessária a conferência manual ou repetição da análise da amostra, já que o limite de referência inferior dos monócitos é alto.
- IV - Os eosinófilos fazem parte da resposta imunitária às parasitoses, aparecendo em número inferior ao limite de referência nesses casos. Há eosinopenia, também, em casos de apendicite e demais casos de abdômen agudo, o que é muito útil para o diagnóstico.

- a) () V, F, V, F.
- b) () V, V, F, F.
- c) () F, F, V, V.
- d) () F, V, F, V.

2 Além das alterações na quantidade dos neutrófilos, existem outras alterações qualitativas que podem ser visualizadas ao analisarmos as lâminas de hemograma microscopicamente. Reconhecer essas alterações pode ser fundamental para o diagnóstico de certas patologias hematológicas. Com relação a essas alterações, assinale a alternativa CORRETA:

- a) () Quando a produção de granulócitos é continuamente exigida por extensão e duração de um foco inflamatório, os neutrófilos chegam ao sangue periférico ainda com granulação secundária, as chamadas granulações tóxicas.
- b) () Na síndrome de Chediak-Higashi, o hemograma mostra leucócitos com granulações pequenas, coradas em azul ou pardo-escuro.

- c) () Anomalia de Pelger-Huet é um defeito genético, autossômico dominante, da segmentação dos neutrófilos, com presença apenas de células bastonadas e bissegmentados e sem significação patológica. Confundida, facilmente, com desvio à esquerda .
- d) () Corps de Döhle são áreas, na periferia dos neutrófilos, vistas como manchas azuis, nas quais há liquefação do retículo endoplasmático. São difíceis de notar e são mais nítidas em lâminas de sangue sem EDTA. Não há significado patológico.

3 Paciente feminina, 30 anos, com uma rotina saudável, incluindo exercícios diários pela manhã logo ao acordar e alimentação saudável, chegou ao laboratório para realizar um hemograma de rotina, solicitado pela ginecologista. Ao receber o resultado, notou que o número de leucócitos se encontrava aumentado, e ficou preocupada que pudesse ter algo de errado com a sua saúde. Como você explica o resultado alterado?

- a) () Descargas, adrenérgicas, como a que deve ter ocorrido após a prática de exercício físico pela paciente antes da coleta do exame, costumam causar neutrofilia por distribuição, justificando a alteração.
- a) () Provavelmente, aconteceu algum erro durante a realização do exame pelo laboratório, não fazendo sentido qualquer outra justificativa, já que a paciente é muito saudável.
- c) () A paciente, indiscutivelmente, está com algum tipo de infecção e apenas não está tendo sintomas. Ela precisa se preocupar e procurar a médica imediatamente.

4 Failace (2009) afirma que nenhum contador eletrônico faz uma contagem fidedigna do número de basófilos, sendo confundidos com plasmócitos, com neutrófilos displásicos ou, simplesmente, não são notados. A partir dessa afirmação responda: qual a atitude adequada em relação à contagem dos basófilos pelo analista clínico, especialmente, quando alguma alteração no número dessas células for indicada?

5 Paciente masculino, 53 anos, veio ao laboratório realizar hemograma de controle após ter passado por tratamento quimioterápico, tendo recebido o prognóstico de cura há cerca de três meses, de uma neoplasia sanguínea. Os resultados do exame estavam dentro dos valores de referência, com exceção dos linfócitos, que se mostraram diminuídos, apontando uma linfopenia. Levando em conta que essa foi a única alteração encontrada e que todos os outros exames solicitados pelo médico estavam dentro da normalidade, qual seria a justificativa para a alteração no número dos linfócitos?

LEUCEMIAS

1 INTRODUÇÃO

As leucemias são as neoplasias malignas que atingem os leucócitos, células que estudamos mais profundamente nos tópicos anteriores, que são caracterizadas pela proliferação descontrolada das células hematopoéticas na medula óssea e/ou nos tecidos linfoides.

A proliferação descontrolada de células leucêmicas resulta de uma expansão clonal de uma única célula-tronco que sofreu uma série de alterações genéticas, que se acumulam em um único clone celular, o que confere vantagem proliferativa em relação às demais células e impede o processo de diferenciação. Em decorrência dessa proliferação, as células leucêmicas inibem a produção das células sanguíneas normais, como os leucócitos, os eritrócitos e as plaquetas. Além disso, devido à não funcionalidade das células leucêmicas, os indivíduos afetados, além de sofrerem de anemia e desordens hemorrágicas, são mais suscetíveis às infecções (ESTEY, 2001 *apud* LICINIO; SILVA, 2010, s.p.).

São diagnosticados milhares de novos casos de leucemia por ano, atingindo todas as etnias, sexos e faixas etárias. Quanto antes for diagnosticada, há mais chances de receber um tratamento eficaz ou aumentar a sobrevida do paciente, beneficiando-o, que é o indivíduo mais importante em todo o processo.

Jacobs e Wood (2002 *apud* SILVEIRA; ARRAES, 2008) afirmam, por exemplo, que o diagnóstico clínico das leucemias agudas, geralmente, é feito por acaso, em um exame de rotina médica, quando o hemograma é sugestivo pela apresentação de linfocitose, no caso das leucemias linfoides. Nas leucemias agudas mieloides, o aumento seria nas células da respectiva linhagem.



A leucemia é comumente detectada em meio a exames de sangue de rotina, como o hemograma, sendo, portanto, diagnosticada, primeiramente, em laboratórios, pelos profissionais responsáveis pela liberação dos laudos desses exames. Para diagnóstico das leucemias, podem ser realizados exames, como mielograma, imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular e hibridização fluorescente in situ (FISH).

Em um hemograma anormal sugestivo de leucemia, pode-se notar alterações, como presença de células imaturas, quantidades anormais de blastos ou uma proliferação excessiva de células aparentemente maduras, anemia, alterações nas plaquetas, chamadas de trombocitopenia (diminuição do número) ou trombocitose (aumento do número). Ainda, é muito frequente a diminuição de todos os componentes hematológicos, conhecida como pancitopenia.

As células anormais presentes, dependendo da tecnologia usada no equipamento utilizado, podem ser indicadas por este, porém, têm presença confirmada e especificada apenas após a leitura de lâminas preparadas e coradas para visualização microscópica, assim como todos os outros parâmetros indicados pelo equipamento.

Segundo Failace (2009), apesar da excelência da tecnologia, a microscopia se faz necessária, já que as máquinas apontam as próprias dúvidas (*flags* = avisos) na exatidão das cifras e na identificação das células, e todas devem ser esclarecidas. As máquinas não veem tudo, e algo do que não veem pode ser clinicamente relevante.

O conhecimento e o domínio do tema podem fazer muita diferença no diagnóstico inicial, pois não deixam determinadas alterações passarem despercebidas, podendo induzir o médico a desconfiar da doença, caso não se tenha nenhuma suspeita definitiva ainda, ou auxiliá-lo na decisão de qual conduta tomar, já que o tratamento pode variar, de acordo com o tipo de leucemia, além de trazer muita segurança para o próprio profissional, e mais confiança em relação aos resultados liberados por ele e pelo laboratório em que trabalha. Failace (2009) recomenda que, no caso de suspeita clínica de leucemia, seja solicitado hemograma a um laboratório competente sob a análise de profissional experiente.



Assista ao vídeo a seguir, o qual abordará, especialmente, leucemias raras:
<https://bit.ly/3f46NoS>.

Silva *et al.* (2016) afirmam que, embora se saiba que a base da implantação e do desenvolvimento das neoplasias hematológicas seja a medula óssea, é importante salientar que os primeiros sinais e evidências desse grupo de patologias são observados, rotineiramente, no hemograma, e não diretamente no exame de medula óssea. Isso demonstra, de forma inequívoca, a importância do hemograma na prática clínica diária e, por consequência, o papel insubstituível do laboratório nessa abordagem.

2 CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS

As leucemias podem ser agrupadas com base em quão rapidamente a doença evolui e se torna grave. Sob esse aspecto, a doença pode ser do tipo crônica (que, geralmente, agrava-se lentamente), ou aguda (que, geralmente, agrava-se rapidamente).

As leucemias também podem ser agrupadas se baseando nos tipos de glóbulos brancos que afetam: linfóides ou mielóides. A que afeta as células linfóides é chamada de linfóide, linfocítica ou linfoblástica. A leucemia que afeta as células mielóides é chamada de mielóide ou mieloblástica.

Combinando as duas classificações, existem quatro tipos de leucemia: Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e Leucemia Mielóide Aguda (LMA).

3 LEUCEMIAS AGUDAS

As leucemias agudas são, geralmente, as mais temidas, pela rápida progressão e sintomas. São mais comuns nas crianças e nos adultos jovens.

As principais manifestações clínicas das leucemias agudas decorrem do acúmulo das células anormais, dos blastos, na medula óssea, impedindo a produção das células normais maduras. A diminuição dos leucócitos propicia o aparecimento de infecções. O mesmo efeito no número de hemácias provoca anemia, e a redução da contagem de plaquetas pode ocasionar sangramentos (OLIVEIRA *et al.*, 2004 *apud* NEHMY *et al.*, 2011).

As manifestações clínicas da leucemia aguda são secundárias à proliferação excessiva de células imaturas (blásticas) da medula óssea, que infiltram os tecidos do organismo, como amígdalas, linfonodos, pele, baço, rins, Sistema Nervoso Central (SNC) etc. Infecções que podem levar a óbito são causadas pela redução dos leucócitos normais. A suspeita do diagnóstico é reforçada pelo exame físico, a partir do qual o paciente pode apresentar palidez, febre, aumento do baço (esplenomegalia) e sinais decorrentes da trombocitopenia, como epistaxe (sangramento nasal), hemorragias conjuntivais, sangramentos gengivais, petéquias (pontos violáceos na pele) e equimoses (manchas roxas na pele).

Segundo Failace (2009), o diagnóstico de leucemias agudas tem origem a partir de sinais e de sintomas que indicam a necessidade de um hemograma, como empalidecimento ou outros sinais de anemia de rápida instalação, sem perda sanguínea que justifique; púrpura recente acompanhada de empalidecimento; anorexia; febrícula com duração de algumas semanas; febre ou outros sinais de infecção (com os sinais citados anteriormente), sendo sinais de pancitopenia; dor

óssea (em 40% dos casos); linfadenomegalias (presentes em 60% dos casos de LLA, raras na LMA); e esplenomegalia (baço palpável em 70% dos casos de LLA e em 30% de LMA). Ainda, um hemograma com resultado inesperado, solicitado sem a suspeita.



Para Failace (2009), as leucemias agudas, independentemente da origem mieloide ou linfóide, têm um denominador comum no hemograma: citopenia das três séries mieloides e presença de blastos leucêmicos em número variável, como regra, crescente.

De acordo com Silva *et al.* (2016), laboratorialmente, a tríade inicial para leucemias agudas, independentemente da presença de blastos no sangue periférico, é anemia, neutropenia e trombocitopenia. Portanto, todas as vezes que um hemograma apresentar essas características, não se deve descartar a possibilidade de uma leucemia aguda em fase pré-leucêmica ou subleucêmica, ou seja, fase em que a doença já se encontra instalada na medula óssea, porém, sem a presença de blastos circulantes no sangue periférico.



Caro leitor, iniciaremos os estudos dos dois tipos de leucemia aguda: LMA e LLA. Confira o vídeo a seguir, que tratará das leucemias agudas, para complementar os seus estudos: <https://www.youtube.com/watch?v=2YIw-KiBmU8>.

3.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma enfermidade de prognóstico obscuro e representa 1,2% de todos os cânceres na maioria dos países ocidentais. Pode até mesmo ser considerada uma patologia rara, contudo, possui representatividade para estudos por ser uma doença de curso rápido e, em cerca de 40% ou mais dos casos, ser fatal (LABARDINI-MÉNDEZ, 2001 *apud* CARVALHO *et al.*, 2011).

De acordo com Bittencourt *et al.* (2008), a LMA corresponde a 90% das leucemias na vida adulta, acometendo, aproximadamente, 3,4/100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos. No Brasil, os dados do INCA registraram, em 2020, 10.810 novos casos, sendo 5.920 homens e 4.890 mulheres.

No hospital de hematologia, foram estudados casos de leucemia por Carvalho *et al.* (2011), recebidos no período de 1997 a 2007, em que a LMA representou cerca de 41% de todos os casos.

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) se caracteriza pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas chamadas de blastos. Essas células não apresentam as funções normais dos glóbulos brancos. Além disso, existe um bloqueio na fabricação das células normais e, por isso, há anemia e plaquetopenia. Ocorre na infância, na adolescência, entre adultos e idosos (HAMERSCHLAK, 2008, s.p.).



A proliferação blástica leucêmica na medula determina substituição e supressão do tecido hematopoiético normal, com consequentes citopenias no sangue periférico (anemia, trombocitopenia e neutropenia), as quais são responsáveis pelas principais manifestações clínicas da doença (GREER *et al.*, 2004 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Os fatores etiológicos da LMA são variados, podendo ser relacionados desde translocações e mutações genéticas de genes responsáveis por correção de erros genéticos herdados até fatores extrínsecos, que podem desencadear tais alterações (CAZARIN, 2005 *apud* CARVALHO *et al.*, 2011). Os principais fatores de risco para a LMA são: tabagismo, exposição prolongada a produtos químicos, como o “benzeno”, além de síndromes genéticas. Pessoas com síndrome mielodisplásica também podem desenvolver a LMA.

A LMA é uma doença caracterizada pela proliferação clonal e pela maturação aberrante de um dos precursores hematopoiéticos da linhagem mieloide. A classificação proposta pelo grupo FAB (French-American-British) se baseia, fundamentalmente, em critérios morfológicos e citoquímicos para distribuir as LMA em subgrupos, representados a seguir, além da porcentagem de casos para cada subgrupo. O Brasil, por sua vez, adota a classificação da OMS, na qual a imunofenotipagem pode ser realizada em amostras de medula óssea, sangue ou em cortes histológicos. Os marcadores de superfície implicados, como fatores preditivos de evolução desfavorável da LMA, incluem CD7, CD9, CD11b, CD13, CD14, CD33, CD34, CD56, e TdT. Além disso, a coexpressão de

CD34 e HLA-DR parece estar relacionada à incapacidade de remissão completa da doença. Mieloblastos que expressam mieloperoxidase (MPO), CD13, CD33, CD117 e CDw65 sugerem prognóstico favorável (LEITE, 2012).

A alteração neoplásica pode ocorrer em qualquer uma das diferentes linhagens celulares hematopoiéticas, possibilitando a classificação dos vários tipos de leucemias mieloides agudas, como M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 e M7 (ZAGO, 2001 *apud* CARVALHO *et al.*, 2011).

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA FAB DAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

SUBGRUPOS	PORCENTAGEM DE CASOS ADULTOS
M0 - LMA sem diferenciação morfológica	
M1 - LMA com mínima diferenciação morfológica (mieloblástica)	10 - 20%
M2 - LMA com diferenciação (componente monolítico < 20%)	30 - 40%
M3 - LMA promielocítica hipergranular/M3 variante hipogranular	10 - 15%
M4 - LMA mielomonocítica (células monocíticas ≥ 20%)/M4 variante	10 - 15%
M5 - LMA monolítica (com células monocíticas ≥ 20% das células leucêmicas)	
M5a - LMA monoblástica (sem diferenciação, Blastos ≥v80%)	10 - 15%
M5b - LMA monocítica (com diferenciação, Blastos ≥v80%)	< 5%
M6 - eritroleucemia e variante	< 5%
M7 - LMA megacarioblástica	< 5%
Outras	< 5%

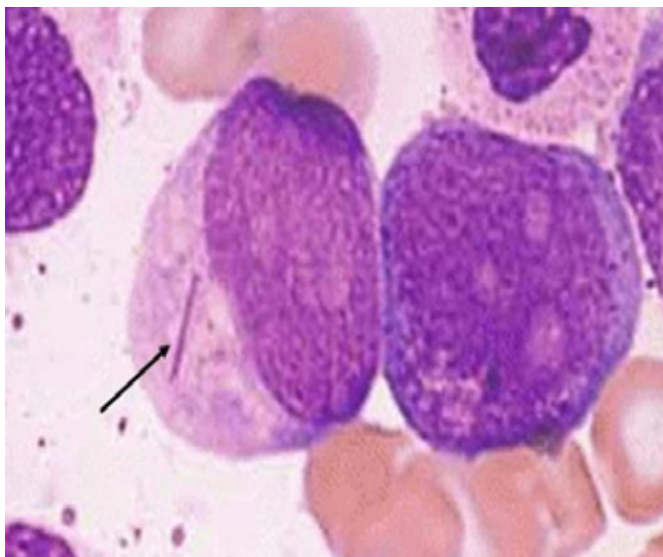
FONTE: <<http://www.med-ed.virginia.edu/courses/path/innes/wcd/myeloid.cfm>>. Acesso em: 15 dez. 2014.

A anemia, habitualmente, é normocítica e normocrômica ou hiporregenerativa. A presença de eritroblastos é comum. A trombocitopenia, geralmente, está presente, com contagem abaixo de 50.000 plaquetas/uL, em 50% dos casos. A contagem global de leucócitos, geralmente, acima de 25.000 leucócitos/uL, porém, abaixo de 100.000 leucócitos/uL. No entanto, leucocitose acima de 100.000 leucócitos/uL pode ocorrer, além da contagem de leucócitos dentro dos valores de referência, e em situações menos comuns, leucopenias. A presença de blastos é variável, sendo, no entanto, maior que 20% na contagem diferencial, podendo chegar, em alguns casos, a 90% ou

mais. Um achado hematológico possível é a presença, especificamente, nos blastos e nos pró-mielócitos, de bastonetes de Auer, que são estruturas citoplasmáticas na forma de bastões e de coloração púrpura, derivadas dos grânulos azurrófilos (grânulos ricos em mieloperoxidase) e, portanto, caracterizam a origem mieloide desses blastos (LICHTMANN *et al.*, 2006 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Observe, a seguir, a presença de bastonetes de Auer em um blasto encontrado em uma lâmina de paciente com LMA.

FIGURA 29 – BLASTO COM BASTONETE DE AUER



FONTE: <<https://b.se-todo.com/himiya/8903/index.html>>. Acesso em: 4 abr. 2021.

A maioria dos pacientes com LMA refere sintomas, incluindo cansaço e dispneia nas atividades físicas; palidez; sinais de sangramento, como manchas na pele; e sangramento nas mucosas nasais e em outros locais. Além disso, febre e infecções são achados frequentes, assim como a queixa de dores ósseas (HAMERSCHLAK, 2008).

Segundo Hamerschlak (2008), o diagnóstico da LMA é feito por meio da análise do aspecto das células em microscópio e por meio da identificação dos chamados blastos. O material obtido no sangue e/ou medula óssea deve, também, ser submetido à técnica de imunofenotipagem e à análise do número e do aspecto dos cromossomos (citogenética). A análise cromossômica é particularmente útil na indicação do tipo de tratamento e na análise do prognóstico de cada caso. Hoje, mutações identificadas por técnicas de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também são importantes nesse sentido.

A substituição da avaliação morfológica visual da lâmina corada pela citometria de fluxo, utilizando o CD34 como marcador, não é recomendada pelo fato de que nem todos os blastos leucêmicos expressam esse marcador e, ainda, porque hemodiluição e outros artefatos podem produzir resultados equivocados. Porém, em algumas situações específicas, pela presença de anormalidades genéticas, o diagnóstico pode ser firmado, independentemente da contagem de blastos (LICHTMANN *et al.*, 2006; SMITH *et al.*, 2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Vardman *et al.* (2009 *apud* SILVA *et al.*, 2016) consideram indispensáveis a análise citogenética e a imunofenotipagem para o estabelecimento do cariótipo e a identificação da linhagem e do grau da maturação/diferenciação da célula afetada, respectivamente, pois estão associadas diretamente com tratamento, prognóstico e acompanhamento dos pacientes.

Quando o diagnóstico for possível, os pacientes devem ser submetidos ao tratamento quimioterápico inicial, chamado de indução da remissão. O principal objetivo é a obtenção da chamada remissão, desaparecimento das células blásticas na medula óssea. Quando a remissão é atingida, a produção normal dos glóbulos vermelhos, dos glóbulos brancos e das plaquetas é restabelecida. O tratamento pós-remissão depende da idade do paciente, das condições clínicas e, principalmente, dos resultados da citogenética, o que pode variar desde a intensificação das doses de quimioterapia em um ou mais ciclos até o uso das diversas modalidades de transplantes de medula óssea (autólogo ou alogênico) (HAMERSCHLAK, 2008).



Assista ao seguinte vídeo da ABRALE para saber mais acerca do transplante de medula óssea: https://www.youtube.com/watch?v=__EbGbjVumw.

3.2 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) gera a produção descontrolada de blastos de características linfoides (linfoblastos) e o bloqueio da produção normal das outras células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas). A LLA se desenvolve a partir dos linfócitos primitivos, que podem se encontrar em diferentes estágios de desenvolvimento (HAMERSCHLAK, 2008).

A LLA tem, como causa, o acúmulo de mutações somáticas em células precursoras da linhagem linfóide B ou T (linfoblastos), levando a um descontrole da proliferação celular, interrupção na diferenciação e resistência à indução apoptótica. Em 80% dos casos, estão envolvidos linfócitos de linhagem B, sendo que a causa citogenética mais comum é a translocação entre os cromossomos 12 e 21 [...], presente em, aproximadamente, 25% dos casos em crianças (LEWIS *et al.*, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013 *apud* SILVA *et al.*, 2016, s.p.).

Os sinais e sintomas da LLA são muito parecidos aos da LMA, como cansaço, falta de ar, sinais de sangramento, infecções e febre. Além disso, pode ocorrer aumento de gânglios, além de inflamação dos testículos, vômitos e dor de cabeça, sugestivos do envolvimento do sistema nervoso (HAMERSCHLAK, 2008).

Ast manifestações clínicas da LLA são secundárias à proliferação de blastos, que infiltram tecidos do organismo, como amígdalas, linfonodos, pele, baço, rins, sistema nervoso central etc. Os sinais e os sintomas mais frequentes são febre, adenomegalias, manifestações hemorrágicas, palidez, hepatomegalia, esplenomegalia, fadiga e dor óssea.

Outras doenças podem apresentar manifestações semelhantes. A confirmação do diagnóstico é feita pela realização do mielograma, com a análise morfológica complementada pelos exames de imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, estes últimos fundamentais para a escolha do esquema terapêutico.

Segundo Hamerschlak (2008), o diagnóstico é feito por meio da análise microscópica do sangue e da medula óssea, imunofenotipagem e citogenética. O envolvimento do sistema nervoso deve ser avaliado pelo estudo do líquor. Os pacientes necessitam ser tratados assim que o diagnóstico é confirmado, sendo, o objetivo inicial, a remissão com restauração da produção normal de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos e de plaquetas.

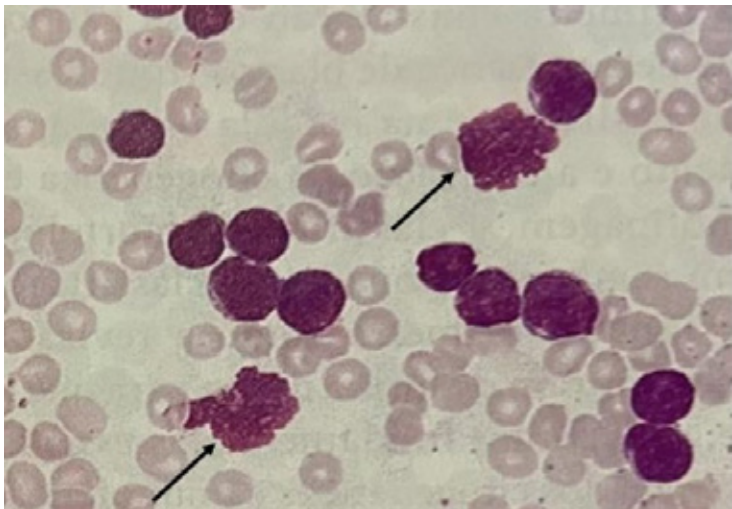
De acordo com Hamerschlak (2008), uma das causas de prognóstico desfavorável, e que ocorre em 5% das LLA da infância e 25% das LLA do adulto, é a presença do cromossomo *Philadelphia*.

Segundo Costa *et al.* (2011 *apud* MORAIS *et al.*, 2014), a LLA acomete cerca de 80% das leucemias e ocorre, na maioria dos casos, em crianças.

A LLA representa 12% de todos os casos de leucemias diagnosticadas nos EUA, sendo que 60% delas ocorrem em idades inferiores aos 20 anos, caracterizando-se como a doença neoplásica mais comum abaixo dos 15 anos de idade. Nessa faixa etária, corresponde a, aproximadamente, um terço de todos os tipos de câncer, e a 80% de todas as leucemias. Em adultos, é responsável por 20% de todos os casos de leucemias agudas, com maior incidência entre 30 e 40 anos (LICHTMANN *et al.*, 2006 *apud* SILVA *et al.*, 2016, s.p.).

Observe, a seguir, linfoblastos linfoides L1. (A, B,) blastos pequenos, citoplasma escasso com elevada relação núcleo/citoplasma e (B) presença de restos nucleares, apontados pelas setas.

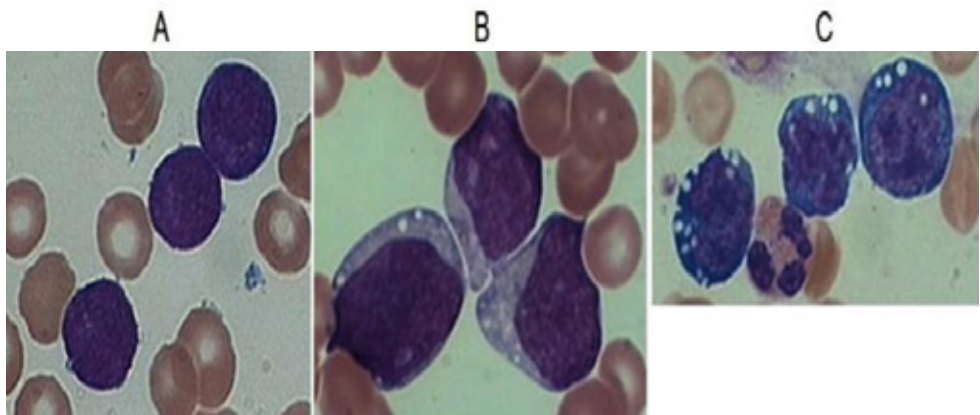
FIGURA 30 – LINFOBLASTOS LINFÓIDES L1



FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 299)

As classificações morfológica e citoquímica propostas pelo grupo FAB (French-American- British), utilizadas nas últimas três décadas, baseiam-se em sete parâmetros para subdividir os linfoblastos leucêmicos em três subgrupos denominados de L1, L2 e L3. Estima-se que 85% dos casos de LLA em crianças são classificados como L1, 14%, como L2 e, 1%, como L3. Já em adultos, 30-40% dos casos são L1, 50-60% são L2 e 2-5% são L3 (LEITE, 2012). A morfologia da leucemia linfóide aguda tipos L1, L2 e L3 será apresentada a seguir, além dos principais aspectos morfológicos mais adiante.

FIGURA 31 – SUBTIPOS FAB DE LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA - (A) LLA - L1; (B) LLA - L2; (C) LLA - L3



FONTE: <<https://bit.ly/2Q4pkcb>>. Acesso em: 15 dez. 2014.

QUADRO 4 – CLASSIFICAÇÃO MORFOLÓGICA (FAB) DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA - L1 = LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TIPO L1; L2 = LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TIPO L2; L3 = LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TIPO L3

ASPECTO MORFOLÓGICO	L1	L2	L3
Diâmetro celular	Predominância de células pequenas, homogêneas	Grandes, heterogêneo	Grande, homogêneo
Cromatina nuclear	Fina ou aglomerada	Fina	Fina
Forma do núcleo	Regular, podendo apresentar fenda	Irregular, podendo apresentar fenda	Regular, redondo ou oval
Nucléolos	Indistintos ou não visíveis	Um ou mais por células, grandes, proeminentes	Um ou mais por células, grandes, proeminentes
Quantidade de citoplasma	Escassa	Moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia citoplasmática	Ligeira	Ligeira	Evidente
Vacúolos citoplasmáticos	Variáveis	Variáveis	Evidentes

FONTE: Adaptado de Farias e Castro (2004)

A leucometria é variável, podendo ser baixa, normal ou alta, ou seja, desde 1.000 leucócitos/uL até uma leucocitose extrema, acima de 150.000 leucócitos/uL. A medula é hiper celular, com contagem de blastos superior a 20% entre as células nucleadas (LICHTMANN *et al.*, 2006 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Na LLA, os exames laboratoriais mostram diferentes alterações, refletindo o grau de infiltração medular. Anemia, usualmente, normocrômica e normocítica, com baixa contagem de reticulócitos, ocorre em mais de 75% dos casos. A contagem leucocitária pode variar de 100 a 1 milhão de leucócitos/mm³, 53% deles apresentam menos que 10.000, 30%, de 10 a 49.000, e, 17%, mais de 50.000 leucócitos/mm³. Embora a plaquetopenia seja um achado frequente, 46% dos pacientes com leucemia [...] apresentam contagem normal. A identificação dos blastos, no sangue periférico, pode ser feita em 1/3 dos pacientes (LEE, 2000; MARGOLIN; POPLACK, 2002; JONSSON *et al.*, 1990 *apud* BARBOSA *et al.*, 2002).

Nos últimos 40 anos, houve progresso importante no tratamento da LLA, e cerca de 80% das crianças e adolescentes recém-diagnosticados alcançaram a cura. No Brasil, o tratamento da LLA, mesmo quando há necessidade de hospitalizações, é integralmente coberto pelo Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo o fornecimento de medicamentos para uso em domicílio.

4 LEUCEMIAS CRÔNICAS

Leucemias crônicas são aquelas que se desenvolvem lentamente e com sintomas tardios. Por esses motivos, é o tipo mais comum a ser diagnosticado por acaso através de simples exames de rotina.

No início da doença, as células leucêmicas ainda conseguem fazer algum trabalho nos glóbulos brancos normais. Lentamente, a leucemia crônica se agrava, e, conforme o número de células leucêmicas aumenta, aparecem inchaço nos linfonodos (ínguas) ou infecções. Quando surgem, os sintomas são brandos, agravando-se gradualmente.

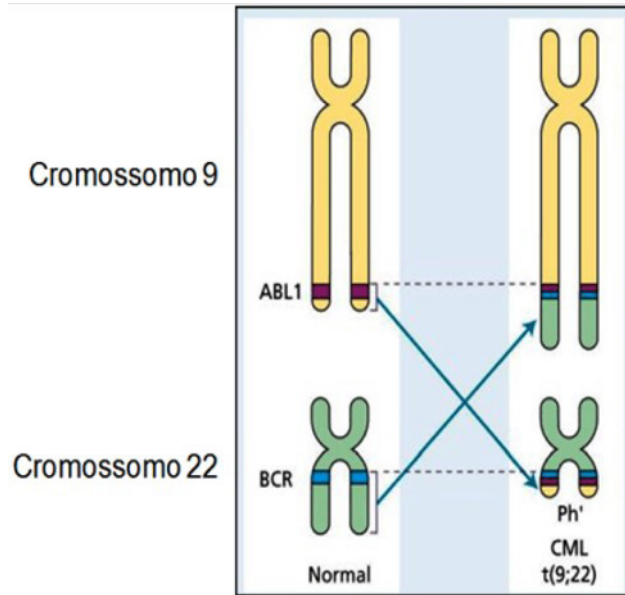
Esse tipo de leucemia afeta, geralmente, adultos e idosos, tendo, esses pacientes, uma sobrevida de meses ou anos.

4.1 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal. Possui uma incidência de 15% a 20% de todas as leucemias no adulto e apresenta maior predominância no sexo masculino. A LMC foi a primeira neoplasia humana relacionada a uma alteração cromossômica. Em 1960, Nowell e Hungerford, estudando células de medula óssea de pacientes com LMC, observaram a presença de um pequeno cromossomo denominado de Philadelphia (Ph) em 100% dessas células, o que foi considerado um marco para a citogenética tumoral. Esse rearranjo cromossômico corresponde a uma translocação recíproca, envolvendo a região q34 do cromossomo 9, onde é mapeado o gene *abl*, e a região q11 do cromossomo 22, onde é mapeado o gene *bcr*. A justaposição desses dois segmentos gera a formação de um gene quimérico *bcr-abl*, cujo resultado é a formação de uma proteína de fusão *bcr-abl* (210 KDa), com atividade tirosinoquinase aumentada, passando a transduzir sinais, constitutivamente, para a proliferação celular (FADERL *et al.*, 1999; HEIM; MITELMAN, 1995 *apud* ALVARENGA *et al.*, 2010). Observe, a seguir, a alteração genética no cromossomo Ph.

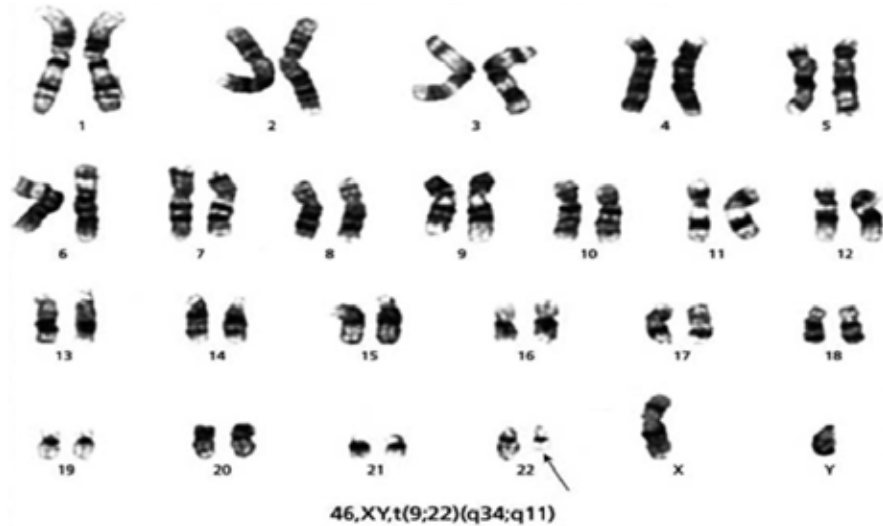
As causas que levam a essa alteração são, geralmente, desconhecidas. Uma pequena proporção de pacientes pode ter a doença relacionada à irradiação. Isso ficou relativamente claro em estudos no Japão, com sobreviventes da bomba atômica. Verificou-se, nessa população, um maior risco de leucemia, assim como de outros tipos de câncer (O'BRIEN *et al.*, 2007 *apud* HAMERSCHLACK, 2008).

FIGURA 32 – CROMOSSOMO PHILADELPHIA (Ph)



FONTE: Hoffbrand e Moss (2013, p. 193)

FIGURA 33 – CARIÓTIPO EXIBINDO A TRANSLOCAÇÃO T(9;22)(Q34;Q11) - A SETA MOSTRA O CROMOSSOMO PH



FONTE: Hoffbrand e Moss (2013, p. 194)

A maioria dos casos de LMC ocorre em adultos. A frequência desse tipo de leucemia é de 1 em 1 milhão de crianças até os 10 anos. Em adultos, a frequência fica em torno de 1 em 100.000 indivíduos (O'BRIEN *et al.*, 2007 *apud* HAMERSCHLACK, 2008).

O aparecimento de sinais e de sintomas na LMC é, geralmente, insidioso. Muitos pacientes são diagnosticados por acaso em exames clínicos ou de sangue realizados por motivos diversos ou até para *check-up*. Os pacientes podem referir cansaço, palidez, sudorese, perda de peso e desconforto do lado esquerdo do abdômen, devido ao aumento do baço (HAMERSCHLACK, 2008).

O diagnóstico dessa doença pode ser feito com o exame de sangue, sendo confirmado pela análise da medula óssea. O aspecto das células mostra uma grande proporção de glóbulos brancos maduros, em comparação com os imaturos (blastos). No hemograma, a principal característica é a presença de escalonamento, com a quantidade de células maduras sendo superior às mais jovens do sistema hierárquico hematopoético, já visto nesta unidade. Além disso, geralmente, no material obtido na medula óssea, pode-se determinar as anormalidades dos cromossomos. Técnicas, como o teste de FISH ou PCR, são mais sensíveis, sendo importantes não só para o diagnóstico e a avaliação da resposta ao tratamento, como para a diferenciação com outras doenças mieloproliferativas de apresentação semelhante (HAMERSCHLACK, 2008).

Segundo Failace (2009), o hemograma, na fase inicial, ainda assintomático, poderia mostrar só neutrofilia, com desvio à esquerda, e alguns mielócitos. Às vezes, basofilia. Com a evolução, o paciente começa a apresentar sinais de doença crônica: astenia, anorexia, emagrecimento e suores noturnos. O diagnóstico é suspeito ao se notar esplenomegalia. Nessa altura, o hemograma é esclarecedor: há anemia, trombocitose, grande leucocitose à custa de toda série mieloide, e basofilia, geralmente, acentuada. Mesmo após o tratamento, em alguns casos, a doença se torna refratária e evolui, tendo mudança no aspecto do hemograma e deterioração clínica. Surgem anemia progressiva, trombocitose e grande basofilia. A seguir, o hemograma se converte, aos poucos, em um quadro semelhante ao de leucemia aguda: persiste basofilia, surgem anemia, trombocitopenia e um número crescente de blastos. Em raros casos, a transformação blástica é súbita e avassaladora, sendo, na maioria dos casos, mieloides.

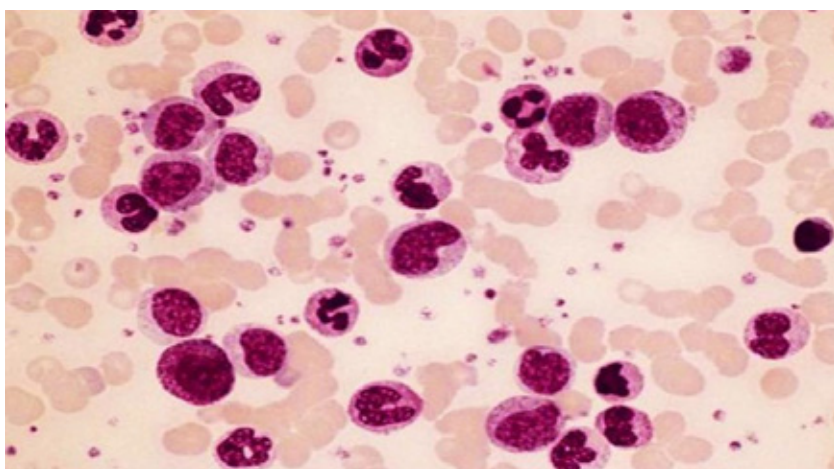
Segundo Faderl *et al.* (1999 *apud* ALVARENGA *et al.*, 2010), a LMC progride através de três fases distintas, caracterizadas por piora do quadro clínico e das características laboratoriais: fase crônica, fase acelerada e crise blástica. O avanço da doença torna o tratamento mais difícil a cada fase. Em 85% dos pacientes, o diagnóstico é realizado na fase crônica. Essas fases podem ser diferenciadas através dos tipos celulares encontrados na medula ou no sangue periférico.

Na fase crônica, a intensidade dos sintomas e dos achados laboratoriais depende do grau de comprometimento da medula. Geralmente, o hemograma apresenta leucócitos acima de 25.000/uL, atingindo, com facilidade, valores entre 100.000 e 300.000 leucócitos/uL, podendo, mais raramente, ser superior a 400.000 leucócitos/uL. A contagem diferencial dos leucócitos demonstra hiperplasia da série mieloide, demonstrada por neutrofilia, com presença de, praticamente, todas as fases de maturação (mieloblastos, pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes e polimorfonucleares), predominando, entre as células mais imaturas,

pró-mielócitos sobre os mieloblastos (geralmente, a quantidade de blastos e de pró-mielócitos é inferior a 10%) e mielócitos sobre os dois. Os outros granulócitos, basófilos e eosinófilos, também se encontram, em geral, aumentados, sendo, a presença de basofilia (relativa e absoluta), uma característica muito particular na LMC. A série vermelha mostra uma anemia normocítica e normocrômica, variando o grau, proporcionalmente, ao aumento do número de leucócitos. Em situações de leucocitose, pode haver um consumo excessivo de folato, derivando para uma anemia macrocítica do tipo megaloblástica. Outro achado, não específico da LMC, mas muito comum, é a presença de eritroblastos, com precursores mieloides. Trombocitose é o achado mais frequente, podendo, às vezes, a contagem ser superior a 1.000.000 de plaquetas/uL. No entanto, trombocitopenia pode acontecer em menos de 10% dos casos, além de a contagem se encontrar dentro dos valores de referência (GREER *et al.*, 2004; LICHTMANN *et al.*, 2006 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Segue a distensão de sangue periférico com LMC, mostrando vários estágios de granulopoese, incluindo pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes e neutrófilos segmentados.

FIGURA 34 – LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA - LMC



FONTE: Hoffbrand e Moss (2013, p. 195)

A medula demonstra hiper celularidade com hiperplasia granulocítica. Os megacariócitos se encontram, normalmente, aumentados em número, porém, diminuídos em tamanho e com menor número de núcleos. O número de blastos não ultrapassa 5% das células nucleadas. A prova da Fosfatase Alcalina Leucocitária (FAL) é um instrumento que pode auxiliar muito no diagnóstico da LMC, pois se encontra diminuída ou ausente, devido a uma proliferação descontrolada e neoplásica, e não em resposta a um estímulo infeccioso (GREER *et al.*, 2004; LICHTMANN *et al.*, 2006; ZAGO *et al.*, 2004 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

Embora, após a fase crônica, possa ocorrer transformação blástica de forma súbita e imediata, na maioria das vezes, ocorre uma intensificação da doença, denominada de fase intermediária ou acelerada. O sangue periférico pode demonstrar, entre os diversos achados, leucocitose refratária ao tratamento, aumento da basofilia e da presença de células blásticas e/ou pró-mielócitos, anemia progressiva associada à trombocitose proeminente e anomalia de Pelger-Huet adquirida. O exame de medula óssea pode apresentar displasia, fibrose e anormalidades citogenéticas adicionais, além do cromossomo Philadelphia (GREER *et al.*, 2004; ZAGO *et al.*, 2004; BAIN, 2003 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

A fase avançada (crise blástica) se caracteriza pela perda da maturação e pela diferenciação granulocítica e substituição por essas células sem maturação (blastos) na medula óssea e no sangue periférico, com o número de células blásticas superior a 20%. A transformação blástica pode comprometer a linhagem mieloide (65% dos casos) e a linfóide (35% dos casos), ou ocorrer em ambas (bi fenotípica), porém, essa última, em menos de 5% dos casos. É necessária a realização da imunofenotipagem para a caracterização da linhagem envolvida, tendo em vista a diferença de comportamento e resposta ao tratamento (GREER *et al.*, 2004; LICHTMANN *et al.*, 2006; ZAGO *et al.*, 2004; BAIN, 2003 *apud* SILVA *et al.*, 2016).

De acordo com Hamerschlak (2008, s.p.):

A LMC evolui, na maioria dos pacientes, para uma fase mais turbulenta e com maior dificuldade de controle, chamada de fase acelerada. Nessa fase, há um aumento ainda maior do baço e aumento das células imaturas, dos blastos. Finalmente, a doença evolui para a chamada fase blástica ou aguda, na qual predominam as células blásticas na medula óssea e no sangue. Em, aproximadamente, 25% dos pacientes, essa etapa se manifesta como uma leucemia linfóide aguda, enquanto que, em 75%, a manifestação é de leucemia mieloide aguda.

Citogeneticamente, a fase crônica da LMC é caracterizada por uma única alteração cromossômica, o cromossomo Ph. Quando a doença evolui, novas alterações cromossômicas são adicionadas ao clone Ph. As anomalias cromossômicas mais comuns são aquisição de um novo cromossomo Ph, trissomia de 8, isocromossomo do braço longo do 17 e trissomia do 19.

A aquisição dessas alterações cromossômicas contribui para um aumento do potencial proliferativo e a diminuição do potencial para expressão dos programas de diferenciação celular, caracterizando, portanto, a fase terminal da doença ou a crise blástica. Dessa forma, a análise citogenética é importante para o diagnóstico, como fator prognóstico e monitorização da resposta terapêutica (HEIM; MITELMAN, 1995; SCHUCH *et al.*, 2003 *apud* ALVARENGA *et al.*, 2010).

4.2 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa crônica, de etiologia ainda não esclarecida, caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos B. Associa-se, frequentemente, a fenômenos autoimunes, principalmente, relacionados às células do sistema hematopoiético, em especial, citopenias (LUCENA *et al.*, 2014), ocorrendo, geralmente, em pacientes com idade acima dos 50 anos, aumentando a incidência à medida que avança a idade, sendo rara antes dos 40 anos, e não descrita em crianças ou adolescentes.

Na LLC, as alterações em nível de DNA produzem um crescimento descontrolado das células linfocitárias na medula óssea, o que leva a um número aumentado de linfócitos no sangue (HAMBLIN, 2000 *apud* HAMERSCHLAK, 2008). Esse aumento de células na medula óssea não impede a produção de células normais, como ocorre na LLA, o que explica o curso insidioso da doença e a descoberta, geralmente, com exames laboratoriais rotineiros.

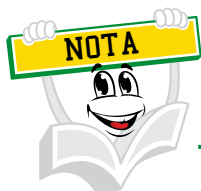
A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) clássica é uma proliferação clonal de linfócitos B, com acúmulo de linfócitos pequenos, de aspecto maduro, na medula óssea, no sangue, nos órgãos linfoides e, eventualmente, noutros órgãos (FAILACE, 2009, s.p.).

Segundo Hamerschlak (2008), observa-se maior prevalência familiar, sendo que a chance de aparecimento dessa doença é três vezes mais frequente entre parentes de primeiro grau do que entre pessoas não relacionadas entre si. Os sintomas da LLC se desenvolvem gradualmente, com pacientes apresentando mais cansaço e falta de ar ao realizarem atividades físicas. Pode haver perda de peso, além da presença de infecções recorrentes na pele, na urina, nos pulmões e em outros locais. Muitos apresentam aumento dos gânglios. Alguns pacientes mantêm, no decorrer do tempo, as contagens de glóbulos brancos, com pequenas alterações ou aumento modesto, geralmente, não sendo tratados.

O diagnóstico da LLC é feito por meio do hemograma. Na maioria das vezes, é confirmado pela análise da medula óssea ao mostrar aumento do número de linfócitos. O material obtido do sangue e/ou da medula óssea deve ser submetido à imunofenotipagem que, além de confirmar o diagnóstico, diferencia outras condições, benignas e malignas, de aumento de linfócitos, propiciando a escolha de alternativas de tratamento.

A biópsia de medula óssea, o estudo de cromossomos e a presença, na imunofenotipagem, da característica ZAP 70, podem ser úteis para a avaliação prognóstica. É fundamental, também, a análise das imunoglobulinas, que representam os anticorpos dos indivíduos. A razão dessa análise se dá ao fato de que os linfócitos doentes, presentes nesse tipo de leucemia, não a fabricam adequadamente, o que torna os portadores da doença mais susceptíveis a infecções (KEATING *et al.*, 1998; CHESON *et al.*, 1988 *apud* HAMERSCHLAK, 2008).

Pode ocorrer, na LLC, o desenvolvimento de autoanticorpos, principalmente, contra eritrócitos (na maioria dos casos, são imunoglobulinas anti-D), desencadeando, nesses pacientes, uma anemia hemolítica com teste de Coombs positivo. Anticorpos contra neutrófilos e plaquetas também são comuns, podendo agravar a neutropenia e a trombocitopenia que, geralmente, já se fazem presentes (GREER *et al.*, 2004 *apud* SILVA *et al.*, 2016, s.p.).

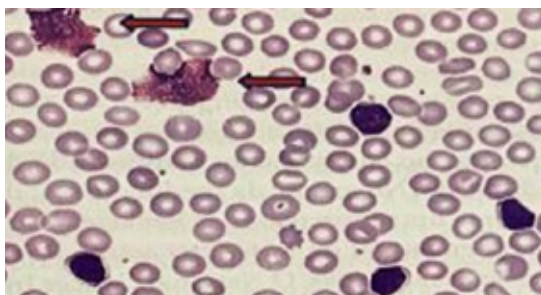


A ZAP-70 é uma proteína quinase, normalmente, expressa nos linfócitos T e nas células NK, mas ausente nos linfócitos B. No entanto, está expressa nas células B de pacientes com LLC que não apresentam mutação nos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (genes IgVH). Além disso, observa-se que a expressão da ZAP-70 é estável nesses pacientes ao longo do tempo, diferentemente da expressão de CD38, outro marcador considerado de prognóstico nessa doença. O teste de coombs é um tipo de exame de sangue que avalia a presença de anticorpos específicos que atacam as células vermelhas do sangue, provocando a destruição e podendo levar ao surgimento de um tipo de anemia, conhecida como hemolítica.

Entre os linfócitos de aspecto normal, geralmente, podem ser notados alguns um pouco maiores e nucleolados (pró-linfócitos) e restos celulares de linfócitos amassados na distensão (manchas de *Gumprecht*). Linfocitoses com mais de 30% de pró-linfócitos, com linfócitos de núcleo clivado ou linfócitos grandes e atípicos, são contrárias ao diagnóstico de LLC do tipo usual. Sugerem variantes, linfomas leucêmicos ou linfocitoses reacionais. Com o envolvimento extenso da medula óssea, surgem anemia e trombocitopenia progressivas. O número de linfócitos no sangue pode ultrapassar 400.000/uL (FAILACE, 2009).

Observe a linfocitose em sangue periférico, com presença de linfócitos pequenos e maduros e manchas de *Gumprecht*.

FIGURA 35 – LINFOCITOSE EM SANGUE PERIFÉRICO



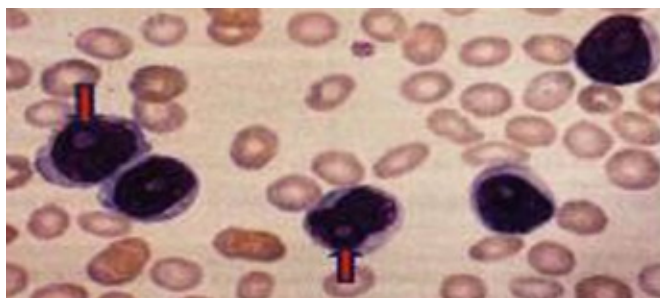
FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 301)

De acordo com Silva *et al.* (2016, s.p.):

Laboratorialmente, a LLC se caracteriza por linfocitose crônica relativa (acima de 70% de linfócitos maduros) e absoluta (acima de 5.000 linfócitos/uL), persistente no sangue periférico, predominando, no esfregaço, a morfologia de linfócitos maduros e pequenos. No entanto, na grande maioria dos casos, pode haver variação de morfologia, sendo, às vezes, pró-linfócitos (células maiores, com citoplasma mais abundante, núcleo com condensação cromatínica visível, porém, com nucléolo bem aparente) ou linfócitos atípicos (com citoplasma mais abundante e cromatina mais frouxa ou, ainda, do tipo plasmocitoide) [...]. A leucometria, normalmente, encontra-se entre 25.000 e 100.000 leucócitos/uL, podendo, no entanto, chegar a valores superiores, a 300.000 leucócitos/uL. A trombocitopenia é o achado mais comum, porém, contagens normais de plaquetas, e, mais raramente, trombocitose, também podem ser encontradas. Anemia normocítica e normocrômica pode estar presente, no entanto, com elevado grau de variabilidade. No exame da medula óssea, deve estar evidente uma hiperplasia da linhagem linfoide, com percentual de linfócitos acima de 30% entre as células nucleadas.

Segue a presença de pró-linfócitos, com nucléolos evidentes apontados pelas setas. O aumento dessas células no sangue periférico é indicativo de agravamento da doença.

FIGURA 36 – PRÓ-LINFÓCITOS



FONTE: Silva *et al.* (2016, p. 301)



Os quatro tipos de leucemias (LLA, LMA, LLC e LMC) são capazes de ser tratados com o transplante de células-tronco (TCT), e cada um possui tratamentos específicos, como quimioterápicos, para LLA e LMA, fármacos e anticorpos combinados com quimioterapia, para LLC, e inibidores de tirosinoquinase, para LMC. Acadêmico, a imunofenotipagem por citometria de fluxo foi citada algumas vezes como método diagnóstico e diferencial das leucemias. Para que você entenda melhor do que se trata, assista ao vídeo a seguir: <https://www.youtube.com/watch?v=Mitt6ljn1TE>.

LEITURA COMPLEMENTAR

Mónica Pinho
Catarina Rodrigues
Lúcia Guedes
Érico Costa
Ermelinda Gonçalves

Resumo: Introdução: A neutropenia febril permanece uma complicação grave dos tratamentos de quimioterapia, representa uma causa importante de morbi-mortalidade e recurso aos serviços de saúde, e pode comprometer a eficácia dos tratamentos antineoplásicos. Os dados disponíveis na literatura, acerca de doentes oncológicos internados por neutropenia febril, são escassos. O objetivo do estudo é a caracterização dos doentes internados num serviço de Medicina Interna com neutropenia febril pós-quimioterapia. Material e Métodos: Estudo observacional transversal decorrido entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014 num Serviço de Medicina Interna. Foram incluídos doentes oncológicos sob quimioterapia internados com o diagnóstico de neutropenia febril. A colheita dos dados demográficos e clínicos foi feita a partir dos dados do processo clínico em papel e informatizado. A análise dos dados foi feita com recurso ao SPSS versão 23.0. Resultados: Foram selecionados 187 episódios de internamentos num total de 156 doentes; 54,5% pertencia ao género masculino e a idade mediana foi de 67 anos. A maioria dos doentes (63,0%) apresentava doença oncológica em estadio avançado e 39,0% com neutropenia severa. Os fatores de crescimento foram utilizados em 80,8% dos internamentos. Colheram-se hemoculturas em 77,9% dos episódios, com 20,0% de bacteriemias confirmadas. Os microrganismos Gram-negativos foram os agentes mais frequentes. O uso da associação de, pelo menos, dois antibióticos, mostrou uma tendência decrescente, e os carbapenemes foram os mais requisitados. A taxa de mortalidade foi de 17,0%, dos quais, em 62,5%, havia neutropenia profunda, e, 75,0%, doença oncológica estadio IV. Conclusão: A criação de protocolos e a auditoria permitem avaliar o trabalho realizado no serviço e melhorar os cuidados de saúde prestados.

Palavras-chave: Antibacterianos. Antineoplásicos/Efeitos Adversos. Beta-lactâmicos. Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos. Hospitalização. Neutropenia Febril/Induzida Quimicamente. Neutropenia Febril Induzida por Quimioterapia.

Introdução

Nas últimas décadas, tem-se assistido a uma incidência e prevalência crescentes de doenças oncológicas e a um progresso notável ao nível da sobrevivência desses doentes à custa de diagnósticos mais precoces e desenvolvimento nos tratamentos cirúrgico e médico. Não obstante, com os avanços nas áreas do tratamento biológico e da imunoterapia, a quimioterapia (QT) continua a ocupar um papel central nas abordagens adjuvante e paliativa desses doentes, sendo, a neutropenia, uma consequência importante e um dos principais fatores de risco para infeção. Trata-se de uma causa importante de morbi-mortalidade, comprometendo a eficácia dos tratamentos antineoplásicos, uma vez que pode implicar adiamentos e reduções de dose e, por outro lado, representar um aumento da utilização dos recursos médicos.

Embora existam algumas variações, de acordo com a European Society for Medical Oncology (ESMO), a neutropenia febril (NF) se define como a presença de temperatura oral $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $> 38,0^{\circ}\text{C}$ em duas medições consecutivas, com um intervalo de duas horas entre si e uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/\text{L}$, ou que seja expectável, que venha a diminuir para valores inferiores a $0,5 \times 10^9/\text{L}$. A estratificação dos doentes permite orientar a estratégia terapêutica de forma individualizada. O método de estratificação mais amplamente utilizado é o índice de prognóstico MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), prospetivamente validado e que permite, em base exclusivamente clínica, determinar o risco de mortalidade. Os doentes de alto risco devem ser internados para antibioterapia endovenosa, podendo, os de baixo risco, ser tratados em ambulatório, com antibioterapia oral após um breve período de observação. Um diagnóstico atempado e a instituição precoce de tratamento antibiótico são essenciais para que a abordagem seja bem-sucedida.

A mortalidade associada à NF tem vindo a diminuir, de forma constante, ao longo dos anos, contudo, mantém-se significativa, variando entre 5% a 20%.

No Serviço de Medicina Interna (SMI) do nosso hospital, existe um protocolo, desde 2010, que visa à uniformização da abordagem do doente neutropênico, sendo, o cumprimento, avaliado sistematicamente. É feita a monitorização da estratificação de risco dos doentes, além da prescrição de antibiótico, de acordo com a gravidade clínica, e o uso adequado de fatores de crescimento de colónias de granulócitos/*Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF). São escassos os estudos disponíveis na literatura acerca de doentes oncológicos internados por NF, pelo que o objetivo deste estudo foi a caracterização desses doentes e da abordagem em regime de internamento em um SMI.

Procedeu-se a um estudo observacional transversal que decorreu entre janeiro de 2008 e dezembro de 2014, em um SMI de um hospital periférico português.

Os resultados desse estudo mostram que a maioria dos doentes internados por NF apresenta doença oncológica avançada, o que lhes confere, desde logo, uma maior suscetibilidade a intercorrências infecciosas. Além do estadió da neoplasia, a localização, o tratamento antineoplásico (esquema e intensidade do regime) e as características inerentes ao doente (idade, história prévia de NF, baixo status funcional e comorbidades) são outros fatores de risco para o desenvolvimento de NF.

No decorrer do estudo, o número de internamentos por NF apresentou uma tendência decrescente, que pode estar relacionada com uma melhoria na prevenção e à evolução dos tratamentos antineoplásicos, permanecendo, contudo, estável, o número de internamentos por neutropenia profunda, que, por si só, confere alto risco de complicações e justifica a necessidade de internamento.

Neste estudo, foram utilizados G-CSF na maioria dos internamentos. A utilização dos G-CSF, enquanto terapêutica adjuvante de antibioterapia no tratamento da NF, não está preconizada por rotina pela menor evidência clínica em comparação com o papel na profilaxia, efeitos secundários associados e custos inerentes. Uma metanálise da Cochrane de 2005, que incluiu 1518 doentes de 13 ensaios clínicos, demonstrou redução no tempo de internamento e no tempo de recuperação da contagem de neutrófilos, contudo, sem impacto na sobrevivência global. Com o objetivo de prevenir a NF, que, frequentemente, ocorre no primeiro ciclo de QT, as guidelines europeias e americanas recomendam o uso de G-CSF em ambulatório, nos doentes sob esquemas de QT que conferem risco de NF superior a 20%. Por outro lado, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propõe, ainda, a avaliação de alguns critérios que conferem risco alto de complicações infecciosas e/ou se relacionam com outcomes clínicos desfavoráveis que podem auxiliar na decisão de utilizar G-CSF, incluindo idade > 65 anos, sépsis grave, neutropenia severa ou prolongada (> 10 dias), pneumonia, infecções fúngicas invasivas ou outras infecciosas identificadas, episódios prévios de neutropenia febril.

O estudo microbiológico é um passo fundamental na instituição de antibioterapia adequada, estando descritas taxas de isolamento de agentes microbiológicos em doentes neutropênicos de 20%. Além disso, o conhecimento da frequência e dos padrões de resistência dos agentes patogênicos causadores de infecção de cada instituição se reveste de fundamental relevância para um tratamento de sucesso. As linhas de orientação europeias e americanas recomendam o rastreio séptico com colheita de, pelo menos, dois sets de hemoculturas, uma da via do Cateter Venoso Central (CVC), se presente, e outra proveniente de venopunção periférica, ou duas em diferentes locais de venopunção, na ausência de CVC. O pedido de outros exames microbiológicos deve ser orientado pelos sintomas/sinais do doente. Apesar das recomendações, nesta análise, verificou-se um número elevado de uroculturas solicitadas de forma inadequada, uma vez que os sintomas urinários foram pouco prevalentes. Por outro lado, as hemoculturas do CVC foram efetuadas raramente, apesar da elevada rentabilidade (isolamentos positivos em 2/3 dos pedidos).

A classe de antibióticos mais comumente utilizada foi a dos carbapenemes, seguida dos aminoglicosídeos e das cefalosporinas de terceira geração, o que se adequa aos esquemas de antibioterapia empírica recomendados pela Infectious Diseases Society of American (ISDA) no tratamento da NF com necessidade de internamento, considerados doentes de alto risco. De acordo com o protocolo de serviço em vigor, a atribuição de alto risco às diferentes situações clínicas era dependente de vários critérios, além da neutropenia profunda, critério avaliado nessa análise, como a presença de insuficiência renal ou hepática, mucosite grave ou patologia pulmonar crônica. Assim, a presença de outros critérios que não foram objeto dessa análise pode justificar o elevado uso de carbapenemes. Ainda, uma meta-análise, que comparou o tratamento da NF com antibioterapia em monoterapia ou com associação de diferentes antibióticos, mostrou eficácia sobreponível, contudo, esse resultado não foi tão claro nos casos de neutropenia

severa ou bacteriemia documentada, o que pode justificar que, na maioria dos internamentos em análise, tenha se optado pela associação de, pelo menos, duas classes diferentes de antimicrobianos.

A mortalidade associada à NF tem vindo a diminuir, contudo, mantém-se significativa, com taxas de mortalidade que variam entre os 5% e 20%, aumentando de forma proporcional em relação à gravidade da infeção e às comorbidades do doente. A taxa de mortalidade verificada no estudo está de acordo com o descrito na literatura. Contudo, ao comparar com a taxa de mortalidade dos restantes doentes admitidos no SMI, no mesmo período, esta mostrou ser superior (17% *versus* 12%). A maioria dos óbitos apresentava neutropenia severa (neutrófilos = 100 mm³) e doença oncológica avançada, assim, conferiam um alto risco de complicações.

Sendo, os doentes oncológicos, um grupo particularmente vulnerável a complicações infecciosas, a identificação precoce de um evento infeccioso e a abordagem atempada e eficiente pode melhorar os outcomes clínicos, através da evolução favorável do evento agudo e da menor interferência possível no tratamento dirigido à doença oncológica. A criação de protocolos e a auditoria permitem uniformizar a abordagem, avaliar o trabalho realizado no serviço com o objetivo de melhorar os cuidados de saúde prestados.

FONTE: <https://bit.ly/2R0JFjm>. Acesso em: 4 abr. 2021.

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu que:

- As leucemias são as neoplasias malignas que atingem os leucócitos, caracterizadas pela proliferação descontrolada das células hematopoéticas na medula óssea e/ou nos tecidos linfoides.
- Em um hemograma anormal sugestivo de leucemia, pode-se notar alterações, como presença de células imaturas; quantidades anormais de blastos ou uma proliferação excessiva de células aparentemente maduras; anemia; alterações nas plaquetas, chamadas de trombocitopenia ou trombocitose; ou, ainda, muito frequente, a diminuição de todos os componentes hematológicos, conhecida como pancitopenia.
- As leucemias podem ser agrupadas com base em quão rapidamente a doença evolui e se torna grave, sendo classificada como crônica (que, geralmente, agrava-se lentamente), ou aguda (que, geralmente, agrava-se rapidamente).
- As leucemias também podem ser agrupadas, baseando-se nos tipos de leucócitos que afetam: linfoides ou mieloides.
- Leucemia Linfóide Crônica (LLC) afeta células linfoides e se desenvolve vagarosamente, sendo que a maioria das pessoas diagnosticadas com esse tipo de doença tem mais de 55 anos, raramente, afetando crianças. No hemograma, há linfocitose. Podem ser notados alguns um pouco maiores e nucleolados (pró-linfócitos) e restos celulares de linfócitos amassados na distensão (manchas de *Gumprecht*).
- Leucemia Mieloide Crônica (LMC) afeta células mieloides e se desenvolve vagarosamente, a princípio, acometendo, principalmente, adultos. A contagem diferencial dos leucócitos demonstra hiperplasia da série mieloide, através da neutrofilia, com a presença de, praticamente, todas as fases de maturação (mieloblastos, pró-mielócitos, mielócitos, metamielócitos, bastonetes e polimorfonucleares), predominando, entre as células mais imaturas, pró-mielócitos sobre os mieloblastos, e mielócitos sobre os dois. Os outros granulócitos, basófilos e eosinófilos, também se encontram, em geral, aumentados, sendo, a presença de basofilia, uma característica muito particular na LMC.

- Leucemia Linfóide Aguda (LLA) afeta células linfóides e se agrava rapidamente; é o tipo mais comum em crianças, mas também ocorre em adultos. Os achados, no hemograma, geralmente, são anemia, neutropenia e trombocitopenia. A contagem leucocitária pode variar muito, sendo comum encontrarmos mais de 20% de blastos.
- Leucemia Mieloide Aguda (LMA) afeta as células mielóides e avança rapidamente, ocorrendo em adultos e em crianças.
- Na LMA, há anemia, e a presença de eritroblastos é comum. A trombocitopenia, geralmente, está presente, com contagem abaixo de 50.000 plaquetas/uL em 50% dos casos. A contagem global de leucócitos, geralmente, é acima de 25.000 leucócitos/uL e abaixo de 100.000 leucócitos/uL. A presença de blastos é variável, sendo, no entanto, maior que 20% na contagem diferencial. É comum a presença de bastonetes de Auer nos blastos e nos pró-mielócitos.



Ficou alguma dúvida? Construímos uma trilha de aprendizagem pensando em facilitar sua compreensão. Acesse o QR Code, que levará ao AVA, e veja as novidades que preparamos para seu estudo.





- 1 No hemograma solicitado para um menino de 11 anos, foi relatada leucocitose, com presença de 25% de blastos na contagem diferencial, anemia e diminuição do número de plaquetas. Diante desses achados e da suspeita de uma leucemia, foram solicitados exames complementares, como a imunofenotipagem e a análise do líquido. Qual a leucemia mais provável de ser a responsável pelos achados? Cite alguns dos sintomas que podem estar relacionados.

- 2 Paciente homem, de 62 anos, referiu cansaço e dor no lado esquerdo do abdômen ao médico, que solicitou um hemograma para avaliar melhor o estado de saúde. Esse paciente viveu, por muitos anos, em uma região do Japão próxima a usinas nucleares, o que, com os sintomas, levou o médico a suspeitar de uma leucemia crônica. Qual o tipo de leucemia condiz com o relato e quais seriam as alterações mais prováveis de serem encontradas nesse hemograma?

- 3 O diagnóstico clínico das leucemias agudas, geralmente, é feito por acaso, em um exame de rotina médico, o hemograma. Apesar de esse exame não ser utilizado para uma classificação definitiva, com relação aos achados comuns no hemograma de leucemias agudas, assinale a resposta CORRETA:
 - a) () Presença de células imaturas, quantidades anormais de blastos ou uma proliferação excessiva de células aparentemente maduras.
 - b) () Ausência de anemia.
 - c) () Sem alterações nas plaquetas.
 - d) () Raramente, há diminuição de todos os componentes hematológicos.

- 4 O conhecimento e o domínio das leucemias pelo analista clínico, pode fazer muita diferença no diagnóstico inicial, pois não deixam determinadas alterações passarem despercebidas, podendo induzir o médico a desconfiar da doença, caso não se tenha nenhuma suspeita definitiva ainda, ou auxiliá-lo na decisão de qual conduta tomar. Acerca das características dessa neoplasia maligna, julgue as sentenças a seguir e assinale a resposta CORRETA:
 - I- A LMA se caracteriza pelo crescimento descontrolado e exagerado das células indiferenciadas, chamadas de blastos. Essas células não apresentam as funções normais dos glóbulos brancos.

- II- A LLA tem, como causa, o acúmulo de mutações somáticas em células precursoras da linhagem linfóide B ou T (linfoblastos), levando a um descontrole da proliferação celular, interrupção na diferenciação e resistência à indução apoptótica.
- III- A maioria dos casos de LMC ocorre em adultos. A frequência desse tipo de leucemia é de um em um milhão de crianças até os 10 anos.
- IV- A LLC ocorre, geralmente, em pacientes com idade acima dos 50 anos, aumentando a incidência à medida que avança a idade, sendo rara antes dos 40 anos, e não descrita em crianças ou adolescentes.

- a) () V, V, V, V.
- b) () V, F, V, V.
- c) () V, F, V, F.
- d) () F, F, F, F.

5 Segundo o INCA (2021), no início da leucemia crônica, as células leucêmicas ainda conseguem fazer algum trabalho dos glóbulos brancos normais. Lentamente, a doença se agrava, e conforme o número de células leucêmicas aumenta, aparecem inchaço nos linfonodos (ínguas) ou infecções. Quando surgem, os sintomas são brandos, agravando-se gradualmente. Acerca dos sintomas que podem surgir nas leucemias crônicas, assinale a resposta CORRETA:

- a) () Cansaço, palidez, sudorese e perda de peso são raros.
- b) () Pode haver desconforto do lado esquerdo do abdômen, devido ao aumento do coração.
- c) () Presença de infecções recorrentes na pele, na urina, nos pulmões e em outros locais é comumente relatada.
- d) () É um achado comum, para muitos pacientes, a diminuição dos gânglios.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, T. F. *et al.* Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 1, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000200009&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

AMAMOTO, M. ZAP-70: aspectos práticos. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 27, n. 4, p. 236-240, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000400004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 4 fev. 2021.

BARBOSA, C. M. P. L. *et al.* Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 78, n. 6, p. 481-484, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v78n6/7806481.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2017.

BITTENCOURT, R. I. *et al.* Leucemia mieloide aguda: o olhar dos anos 2000 no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São José do Rio Preto, v. 30, n. 3, p. 1, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000300008&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

CARVALHO, Q. G. da S. *et al.* Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. **Rev. Esc. Enferm**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 1, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342011000600024&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. de. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.

HAMERSCHLAK, N. **Manifestações reumáticas associadas a doenças oncohematológicas**. 2008. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/773-Einstein%20Suplemento%20v6n1%20pS89-97.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2017.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LEITE, D. T. **Hematologia**. São Paulo: DCL, 2012.

LICINIO, M. A.; SILVA, M. C. S. da. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda - Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, São Paulo, v. 32, n. 6, p. 1, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000600012&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

LUCENA, J. M. de *et al.* Vasculite associada à ANCA e leucemia linfocítica crônica: uma rara associação. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 1, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042014000100059&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

MORAIS, E. F. de *et al.* Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. **Braz. J. Otorhinolaryngol**, São Paulo, v. 80, n. 1, p. 1, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942014000100078&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

NEHMY, R. M. Q. *et al.* A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfocítica aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 11, n. 3, p. 1, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292011000300010&lang=pt. Acesso em: 9 jun. 2018.

PALMER, L.; BRIGGS, C.; MCFADDEN, S.; ZINI, G.; BURTHEM, J.; ROZENBERG, G.; PROYTCHIEVA, M.; MACHIN, S. J. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. **Int J Lab Hematol**, v. 37, n. 3, p. 287-303, 2015.

PINHO, M. *et al.* Sete anos de neutropenias febris num serviço de medicina interna. **Medicina Interna**, Lisboa, v. 26, n. 2, p. 97-106, 2019. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2019000200005&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 4 fev.2021.

SILVA, H. da *et al.* **Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos**. Porto Alegre: Artmed, 2016.

SILVEIRA, N. A.; ARRAES, S. M. A. A. **A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão**. 2008. Disponível em: <http://eduem.uem.br/laboratorio/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/19208>. Acesso em: 11 jun. 2018.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, P. R.; PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. Ribeirão Preto: Atheneu, 2001.

HEMOSTASIA, TROMBOPOESE E COAGULAÇÃO

OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

A partir do estudo desta unidade, você deverá ser capaz de:

- desenvolver o conhecimento de todos os conceitos básicos relativos à hemostasia, trombopoese e coagulação;
- investigar as principais patologias associados aos distúrbios da hemostasia;
- compreender, de forma clara, o processo dos distúrbios da hemostasia e a forma pela qual se realizam os diagnósticos laboratoriais;
- aplicar os conceitos no entendimento do coagulograma e dos exames correlatos;
- compreender os conceitos gerais de hemoterapia, com ênfase nas informações necessárias e nas práticas dos grupos sanguíneos e de uso racional de sangue, além de descrever os processos de trabalho de um hemocentro.

PLANO DE ESTUDOS

Esta unidade está dividida em cinco tópicos. No decorrer da unidade, você encontrará autoatividades com o objetivo de reforçar o conteúdo apresentado.

TÓPICO 1 – HEMOSTASIA PRIMÁRIA

TÓPICO 2 – HEMOSTASIA SECUNDÁRIA E FIBRINÓLISE

TÓPICO 3 – DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

TÓPICO 4 – TÉCNICAS DE EXAMES LABORATORIAIS – HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

TÓPICO 5 – HEMOTERAPIA E BANCO DE SANGUE



Preparado para ampliar seus conhecimentos? Respire e vamos em frente! Procure um ambiente que facilite a concentração, assim absorverá melhor as informações.

HEMOSTASIA PRIMÁRIA

1 INTRODUÇÃO

A hemostasia é o conjunto de ações pelo qual o corpo controla a fluidez sanguínea sem coagulação e sem extravasamentos. Teoricamente, o mecanismo de hemostasia pode ser dividido em três estágios. O primeiro é chamado de hemostasia primária, e ocorre logo após a lesão do vaso sanguíneo. O segundo estágio compreende a coagulação através dos tampões plaquetários. O terceiro estágio estimula o mecanismo da fibrinólise e a reparação do tecido lesionado.

O sistema hemostático consiste em uma série de eventos que envolve vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas de coagulação, fibrinólise e anticoagulantes naturais. O objetivo é prevenir o sangramento causado por injúrias aos vasos sanguíneos. A primeira reação à hemostasia inclui os componentes do endotélio vascular e as plaquetas, o que leva à agregação plaquetária e tem um efeito de hemostasia de curto prazo, uma forma de fibrina através de proteínas de coagulação. Essa rede de fibrina permite o acúmulo de hemácias no local da lesão, formando um coágulo. Finalmente, o sistema fibrinolítico dissolve, gradualmente, o trombo, para restaurar o fluxo sanguíneo normal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

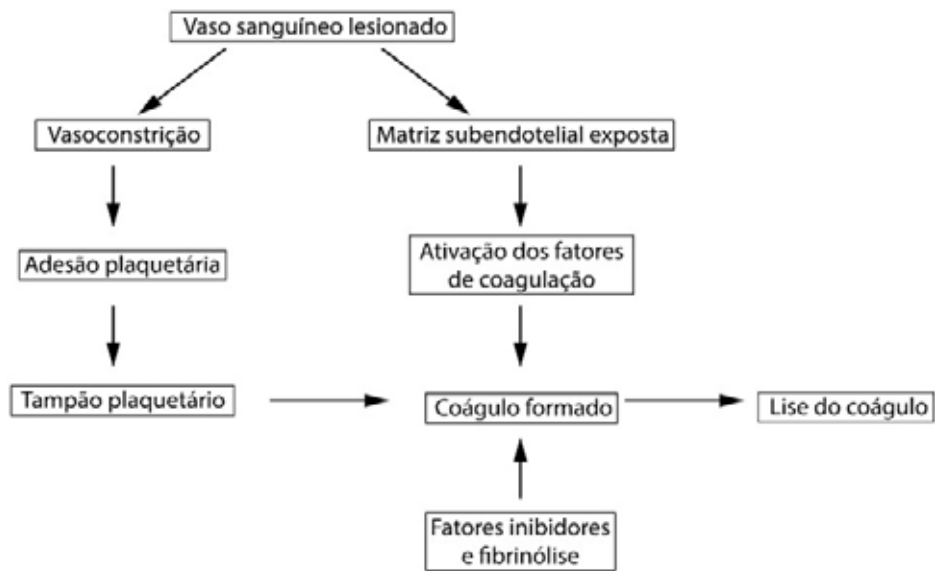
Após um vaso sanguíneo ser lesionado, o primeiro evento que ocorre na hemostasia é a vasoconstrição, que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo para o local lesionado. O próximo passo é formar um coágulo com plaquetas e fatores de coagulação para que o sangue não extravase dos vasos sanguíneos. Após a regeneração do vaso sanguíneo lesado, o sistema fibrinolítico passa a funcionar, dissolvendo o coágulo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

2 HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Como mencionado anteriormente, a hemostasia é um bloqueio físico do sangramento de um vaso sanguíneo lesado. Possui três fases: hemostasia primária tem efeito vasoconstritor inicial, e as plaquetas se depositam na lesão, iniciando o processo de hemostasia. Em condições fisiológicas normais, as plaquetas não se movem e não aderem ao endotélio vascular.

Uma vez que as alterações patológicas iniciam, as plaquetas reagem a fatores estimulantes, desencadeando a formação de coágulos sanguíneos nas células endoteliais. Isso, denominamos de hemostasia secundária. O fluxo sanguíneo na área lesada tem o fluxo reduzido, o que leva à agregação plaquetária e a outros componentes da coagulação (CAGNOLATI *et al.*, 2014).

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DA HEMOSTASIA



FONTE: Adaptada de Lorenzi (2006)

Para que a hemostasia inicie, é necessária a participação das plaquetas e do endotélio vascular, criando um trombo plaquetário que tende a se dissolver rapidamente. Forma-se a fibrina, que auxilia no efeito desse trombo primário. Por fim, o sistema fibrinolítico dissolve esse trombo para que o fluxo sanguíneo volte ao estado normal (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Após o vaso sofrer uma lesão, diversos fatores passam a agir para controlar possíveis danos. Um desses fatores é o fvW (fator de von Willebrand), que atua com o colágeno do endotélio. Logo após, o GPIb/IX (glicoproteína plaquetária) se conecta ao fvW, com agilidade, permitindo adesão plaquetária aos vasos sanguíneos em uma taxa de velocidade alta. Da mesma forma, a dissociação do GPIb/IX com fvW também ocorre ligeiramente. Para que a adesão plaquetária seja fixa e não se mova da matriz subendotelial, a GPIIb/IIIa (glicoproteína plaquetária) se liga ao fvW após o início da ativação plaquetária (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Ao iniciar a ativação plaquetária, passa-se a liberar grânulos citoplasmáticos, como adenosina-difosfato (ADP), tromboxane A2 (TXA2) e serotonina. A adenosina-difosfato é a responsável pela ativação de mais plaquetas e pela transformação da conformação discoide para esférica, com o surgimento

de pseudópodes. Essas plaquetas, uma vez ativadas, agregam-se entre si, e formam um tampão plaquetário na superfície do endotélio, criando um coágulo. Nesse momento, as plaquetas liberam uma lipoproteína denominada de fator plaquetário 3 (PF3), cuja função é manter a superfície fosfolipídica ativada para que ocorram as reações da cascata da coagulação (CAGNOLATI *et al.*, 2014).

Após a hemostasia primária, dá-se início à cascata da coagulação. Nesse momento, revisaremos alguns componentes que integram o processo de hemostasia.



O inglês William Harvey publicou, em 1628, o seu primeiro livro, intitulado de *Exercício Anatômico sobre o Movimento do Sangue nos Animais*, que trazia informações da circulação do sangue e formava os primeiros conceitos de hemostasia.

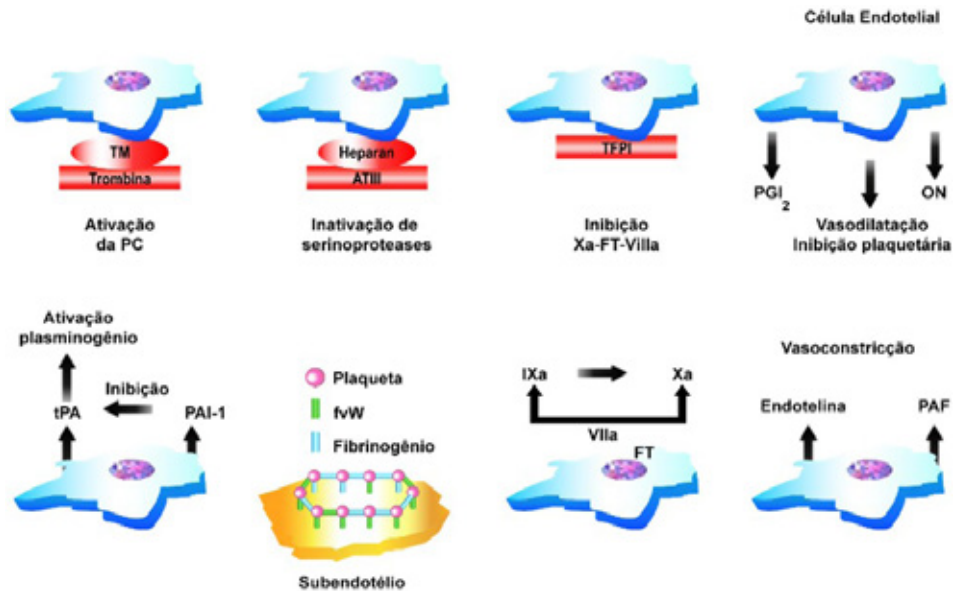
3 CÉLULAS ENDOTELIAIS

As principais células constituintes dos vasos sanguíneos são células endoteliais, células musculares lisas e componentes do tecido conjuntivo, como fibroblastos. As células endoteliais constituem a superfície interna dos vasos sanguíneos e permitem o intercâmbio com a matriz extracelular. A matriz extracelular, ou subendotélio, é composta por diversas proteínas de adesão, como colágeno (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Além do endotélio e da matriz extracelular, os vasos sanguíneos também possuem uma camada intermediária composta por fibras de colágeno, fibroblastos e células musculares lisas. As fibras colágenas são proteínas que dão início à adesão plaquetária; estimulam o fator XII, cuja função é desencadear a via intrínseca da cascata da coagulação, concomitantemente, desencadeia o mecanismo da fibrinólise (LORENZI, 2006).

O endotélio vascular é uma estrutura metabolicamente ativa, que permite o intercâmbio entre os constituintes do sangue e o extravascular. As células endoteliais regulam o tônus vascular e garantem uma superfície antimicrobiótica para o fluxo sanguíneo, porém, quando lesadas, expressam propriedades trombogênicas. O endotélio também participa de processos inflamatórios e imunológicos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

FIGURA 2 – PAPEL DO ENDOTÉLIO NA COAGULAÇÃO



FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2001)

O endotélio desempenha papel importante em outros processos homeostáticos, como troca de gases e de material nutricional para células dos tecidos adjacentes. Em atividade típica, as células endoteliais expressam a função anticoagulante, pois não permitem o contato do meio interno com o externo, além de secretar substâncias anticoagulantes, como heparan sulfato, trombomodulina, prostaciclina (PGI₂), ativadores do plasminogênio e inibidor do fator tissular (TF). Após a lesão vascular ou os estímulos inflamatórios, as células endoteliais apresentam função procoagulante, como fator de von Willebrand (vWF), fibronectina, Fator Tissular (FT) etc. O endotélio participa de processos inflamatórios e imunológicos (LORENZI, 2006; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

De acordo com Zago, Falcão e Pasquini (2001), de forma natural, as células endoteliais desempenham atividades antitrombótica e anticoagulativa, a fim de manter a fluidez do sangue sem a formação de trombos ou de coágulos. Entretanto, quando as células endoteliais são lesadas ou expostas a alguns fatores químicos, iniciam a expressão de fatores trombogênicos, como proteoglicanos, trombomodulina, proteína S e inibidor da via tecidual.

3.1 FATORES TROMBOGÊNICOS

Os fatores trombogênicos são aqueles que facilitam ou estão envolvidos no desenvolvimento do trombo ou do coágulo.

3.1.1 Proteoglicanos

Presentes nas células endoteliais e na matriz subendotelial, os glicosaminoglicanos heparan sulfato e dermatan sulfato aumentam as atividades do cofator II de heparina e da antrombina III, que, consequentemente, inativam a trombina e outras serinoproteases (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3.1.2 Trombomodulina

Proteína presente nas células endoteliais, a trombomodulina se liga à trombina, e o complexo trombina-trombomodulina ativa a proteína C. Por sua vez, a proteína C, já ativada, reduz a formação de trombina, ao inibir os fatores Va e VIIIa. A formação do complexo trombina-trombomodulina reduz as capacidades de a trombina agregar plaquetas e ativar os fatores V, XIII e fibrinogênio. A trombomodulina inibe indiretamente o complexo protrombinase, ao se ligar com o fator Xa. A trombina, ligada à trombomodulina, é rapidamente degradada (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3.1.3 Proteína S

É uma glicoproteína dependente da vitamina K, sintetizada, principalmente, no fígado e nas células endoteliais, megacariócitos e células de Leydig. Exerce a função de cofator da proteína C (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3.1.4 Inibidor da via do fator tecidual (*Tissue Factor Pathway Inhibitor* – TFPI)

O TFPI é um inibidor de protease presente no plasma em baixas concentrações, sintetizado no fígado e nas células endoteliais. O TFPI inibe a coagulação. O complexo VIIa-fator tecidual é inativado, pelo TFPI, na presença do fator Xa (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

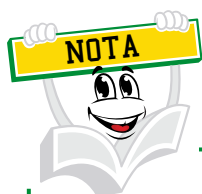
O endotélio exerce influência sobre o tônus muscular, pressão arterial e fluxo sanguíneo através da liberação de componentes químicos que têm função vasodilatadora, por exemplo, o óxido nítrico e a prostaciclina, e função vasoconstritora, como a endotelina. A seguir, estudaremos, com detalhes, cada um desses componentes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3.2 ÓXIDO NÍTRICO

É um produto de radical livre, gerado pela oxidação da L-arginina em L-citrulina. Tem o poder de produzir a hemodilatação, cuja secreção é estimulada pela trombina, adenosina 5'-difosfato, bradicinina, substância P e agonistas sanguíneos. Outras funções incluem inibição da adesão e agregação plaquetária (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3.3 PROSTACICLINA (PGI₂)

É uma molécula de estrutura lipídica sintetizada pelas células endoteliais e células musculares lisas. Trombina, histamina e bradicinina são exemplos de agonistas fisiológicos, da síntese da PGI₂, nas células endoteliais. A PGI₂ possui vários efeitos sobre os vasos e as células endoteliais: vasodilatação, inibição da ativação e agregação plaquetária, relaxamento das células musculares lisas dos vasos e bloqueio da interação dos monócitos com células endoteliais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).



Um agonista é uma substância que se liga a um receptor, ativando-o, a fim de produzir uma resposta biológica. O agonista fisiológico é capaz de criar as mesmas respostas biológicas, mas não se liga ao receptor.

3.4 FATOR DE ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA (PAF)

Promove a vasoconstrição e a adesão de leucócitos na superfície celular. Na sua constituição, possui fosfolipídios (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3.5 ENDOTELINA

A endotelina compreende uma família de peptídeos originados por células diferenciadas. O endotélio sintetiza endotelina-1, que promove o aumento do cálcio intracelular, dilata o tônus do músculo liso vascular e estimula a vasoconstrição (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4 PLAQUETAS

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são originadas na medula óssea, a partir de fragmentos do citoplasma de células denominadas de megacariócitos. Quando estão na corrente sanguínea, a morfologia se assemelha com discos achatados e anucleados. Presume-se que o tempo de vida útil no sistema circulatório seja de oito a 12 dias. A quantidade normal de plaquetas em um adulto saudável varia entre 140.000 e 450.000 por milímetro cúbico de sangue, e os números podem estar acima (trombocitose) ou abaixo (trombocitopenia). Esses valores de referência sofrem oscilações, de acordo com a padronização de cada laboratório. Muitas patologias podem levar a esses quadros, causando coagulações indevidas ou hemorragias, de acordo com o quadro clínico. A principal função é a manutenção da hemostasia.

Embora pequenas, as plaquetas são as células do sangue responsáveis por elaborados processos biológico-químicos envolvidos na hemostasia, na trombose e na coagulação. Os órgãos que mediam a remoção plaquetária do sistema circulatório são o baço, o fígado e a medula óssea.

A partir da perspectiva morfológica, as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de cor azul-claro com grânulos vermelho-púrpura, de forma ovoide, sem núcleo, cujo tamanho varia de 2,9 a 4,3 μm , e, a espessura, entre 0,6 a 1,2 μm . Esse tamanho das plaquetas também é variável em relação ao indivíduo.

Conhecem-se quatro tipos de grânulos nas plaquetas: os **α -grânulos** são os predominantes nas plaquetas e são ricos em β -trombomodulina, fator plaquetário 4, fibrinogênio etc. O fator de von Willebrand se encontra nas estruturas tubulares periféricas aos grânulos. Os **corpos densos**, por sua vez, são ricos em nucleotídeos de adenina (ATP e ADP), cálcio, magnésio e serotonina. Os **lisossomos** são pequenos grânulos ricos em enzimas, como β -hexosaminidase e β -glicerofosfatase. Por fim, os **micro peroxissomos** são pequenas estruturas ricas em catalases. A membrana plasmática das plaquetas é rica em fosfolipídios e glicoproteínas, sendo, essas últimas, receptores para diversos fatores, como o de von Willebrand e o fibrinogênio, e responsáveis pelas funções de adesão, agregação e ativação plaquetária.

As plaquetas são formadas por porções do citoplasma das células que lhes dão origem, os megacariócitos. São divididas em três zonas: zona periférica, zona sol-gel e zona das organelas (LORENZI, 2006).

A zona periférica tem características que a denominam de porções externas da célula, encontrando-se antígenos, glicoproteínas e enzimas. A função é a interação intra, além da extracelular. Importantes proteínas plasmáticas e fatores de coagulação (V, XI e fibrinogênio) se fixam a essa superfície e regulam a adesão das plaquetas já estimuladas. As glicoproteínas, que permeiam pela área mais interna, têm função de receptoras de fatores de coagulação e fibrinogênio, contribuindo para a adesão e a agregação plaquetária (LORENZI, 2006).

Zona sol-gel ou citosol, mais conhecida como esqueleto da plaqueta, conecta os microtúbulos aos microfilamentos. Possui função de movimento, logo, faz contração, o que ocasiona a mudança da morfologia plaquetária (LORENZI, 2006).

Na zona de organela, encontram-se diversas estruturas organelares, como corpos densos, grânulos, lisossomos, mitocôndrias, partículas de glicogênio, aparelho de Golgi, sistema tubular denso e sistema de canalículos abertos (LORENZI, 2006).

5 TROMBOPOETINA

Desde 1958, o termo trombopoetina (TPO) designa um fator de crescimento presente no plasma e que regula o desenvolvimento da série megacariocítica. Entretanto, as tentativas de isolar esse fator, a partir do plasma, não tiveram sucesso. Assim, somente após a clonagem do protocone c-mpl, com o receptor, foram possíveis o isolamento, a identificação da molécula e a análise das funções (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O c-mpl é um protocógene presente na membrana celular, atuando como um receptor transmembrana polipeptídico, presente apenas em plaquetas, megacariócitos e células CD34+ na medula óssea. Quando o c-mpl é bloqueado, ocorre a inibição das unidades formadoras de colônia de megacariócitos, sem afetar as linhagens eritropoética e granulocítico-macrofágica. A supressão da expressão do gene c-mpl, em camundongos, reduz 80 a 90% a contagem de plaquetas, sem alteração das outras duas linhagens. Assim, é definida a importância do receptor Mpl, além do ligante na regulação da megacariopoese e na produção de plaquetas.

Apenas em 1994, foi identificado o ligante para o receptor Mpl, por cinco grupos independentes. Esse ligante está presente em pequenas quantidades no plasma e recebe várias designações: ligante do Mpl, trompoetina, fator de desenvolvimento do megacariócito (MGDF) ou megapoetina. Essa molécula estimula a proliferação e a diferenciação das células progenitoras de megacariócitos.

A TPO é o principal hormônio envolvido na megacariocitopoese, responsável pela maturação dos megacariócitos, desempenhando as seguintes funções:

- Formação de grânulos específicos nas plaquetas.
- Desenvolvimento das membranas de demarcação no megacariócito.
- Expressão de proteína específica da membrana plaquetária, como glicoproteínas (GP) IIb/IIIa e IbIXV, receptores de fibrinogênio e do fator de von Willebrand, respectivamente.
- Endomitose e o resultante estado de poliploidia.
- Formação de plaquetas a partir de megacariócitos isolados em cultura livre de soro.

A TPO atua, sinergicamente, para aumentar o desenvolvimento do megacariócito com outras citocinas, como a interleucina 3 (IL-3). A TPO influencia, também, a sobrevivência das células hematopoiéticas primitivas.

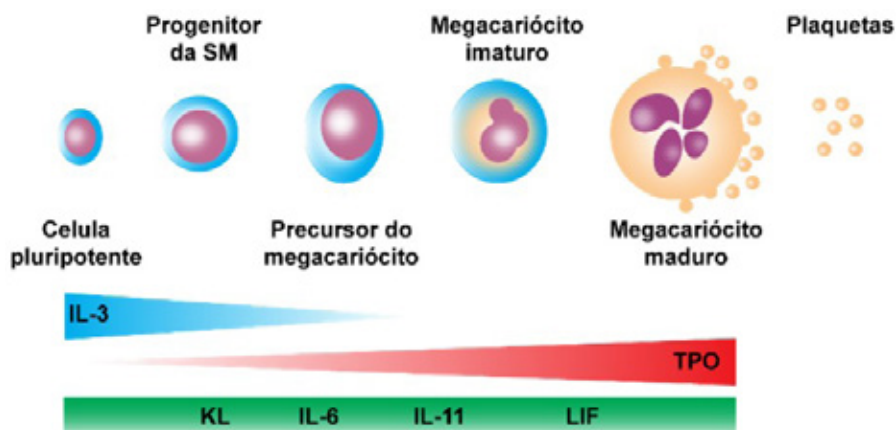
A molécula mais importante, dentro do processo de maturação da megacariocitopoese, é a trombopoetina (TPO). A TPO é um fator de crescimento que se encontra no plasma, regulando a produção plaquetária. A TPO é uma proteína com 332 aminoácidos muito glicosilada. A região de glicosilação controla a produção, excreção, potência e grande estabilidade da TPO.

Além das funções isoladas, a TPO age, sinergicamente, com outras citosinas, governando o processo de maturação e a produção das plaquetas, como descrito no início desta unidade. TPO é produzida pelos hepatócitos e sinusoides hepáticos e em células do túbulo proximal no rim. O nível plasmático varia, interessantemente, com a massa de megacariócitos e plaquetas. O receptor Mpl está presente em megacariócitos e plaquetas, e o nível de TPO é regulado pela captação do plasma pelos receptores (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Na verdade, o nível de TPO se correlaciona melhor com a massa total de megacariócitos e de plaquetas do que com o grau de trombocitopenia. Em pacientes com anemia aplástica, púrpura megacariocítica e trombocitopenia estão associadas à redução da massa de megacariócitos e plaquetas, e o nível de TPO é muito elevado. Em contraste, para pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica, surgem níveis normais ou pouco elevados de TPO. Esses dados sugerem que a TPO é produzida, continuamente, pelas células hepáticas e renais, sendo, o nível plasmático, determinado pelo grau de ligação e catabolismo, pelos receptores presentes em plaquetas e megacariócitos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O modelo teórico de maturação do setor megacariocítico mostra a ação de diferentes citocinas em diferentes fases de maturação da linhagem. A IL-3 atua nos estágios mais precoces e não tem ação nos estágios tardios. Já a TPO atua desde o início, mas é mais importante nos estágios finais de maturação. Outras citocinas, como o KL (ligantes do c-kit ou *steel fator*), atuam em todo o processo, mas, apenas de modo sinérgico, com a IL-3 e a TPO. Embora essas citocinas não sejam específicas para a linhagem megacariocítica, vários estudos clínicos foram conduzidos para avaliar o efeito na trombopoese (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

FIGURA 3 – MATURAÇÃO DAS CÉLULAS SANGÜÍNEAS



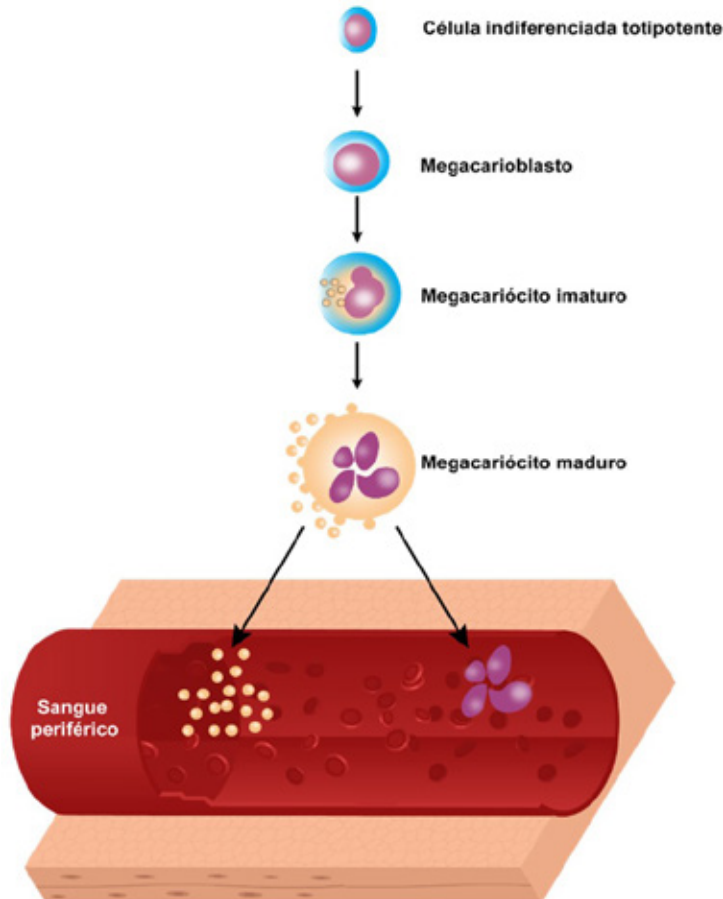
FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2001)

5.1 TROMBOCITOPOESE E/OU TROMBOPOESE

A produção de plaquetas, ou trombocitopoese, é originada na medula óssea, a partir de um processo denominado de megacariocitopoese. A partir de uma célula pluripotente, origina-se um megacariócito maduro. A diferenciação específica é promovida pelas interleucinas 3, 6 e 11, trombopoetina (sendo o principal fator de diferenciação), LIF (*leukemia inhibitory factory* – fator de inibição da leucemia) e KL (*steel factor* – ligante do c-kit). Durante a ação dessas substâncias, dá-se a origem dos precursores do megacariócito, megacariócito imaturo e, posteriormente, maduro. A partir dos megacariócitos maduros, fragmentos do citoplasma celular são liberados, formando as plaquetas. Esses fragmentos são liberados na corrente sanguínea e cumprem o papel na hemostasia dos vasos sanguíneos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Uma das características mais importantes da maturação do megacariócito é a poliploidia, decorrente da replicação do DNA sem que ocorra divisão do citoplasma, a chamada endomitose. A evolução do megacarioblasto para megacariócito maduro envolve vários ciclos de duplicação do DNA, sem a correspondente divisão celular, levando a célula a acumular DNA de ordem de 32-64n (ao invés do habitual 2n), isto é, acompanhada de um aumento extraordinário do volume da célula e do núcleo. As plaquetas são formadas pela fragmentação do citoplasma do megacariócito. Após a endomitose, o citoplasma do megacariócito se expande e desenvolve membranas de demarcação e grânulos específicos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

FIGURA 4 – PROCESSO DA TROMBOCITOPOESE



FONTE: A autora

5.2 CARACTERÍSTICAS E FUNÇÕES DAS PLAQUETAS

Como estudado anteriormente, as plaquetas são pequenos pedaços do citoplasma de megacariócitos que se soltam e caem na circulação sanguínea. Esses fragmentos não possuem núcleo, têm forma de disco com um diâmetro, normalmente, entre 2 a 3 μm , e um volume de 7 fL.

Após serem liberadas da medula óssea, as plaquetas são sequestradas no baço por 24-48 horas. O baço contém cerca de 30% da massa circulante plaquetária. O período de vida é de, aproximadamente, oito a 14 dias (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

As plaquetas são oriundas de fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos maduros, então, a constituição bioquímica advém desses locais. A membrana celular é lipoproteica, composta por fosfolipídios, como colesterol, glicolipídios e glicoproteínas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

A exposição dessa superfície fosfolipídica, carregada negativamente durante a ativação plaquetária, oferece um microambiente ideal para vários estágios da hemostasia. O citoesqueleto contribui para manter a forma discoide das plaquetas não ativadas, sendo composto por um sistema circunferencial de microtúbulos de constituição proteica e por filamentos de actina.

No citoplasma das plaquetas, encontram-se algumas organelas, como mitocôndrias, lisossomos, grânulos (corpúsculos densos) e grânulos- α . Dentro dos corpúsculos densos, muitas substâncias essenciais para a função plaquetária são encontradas, como adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e cálcio. Nos grânulos- α , encontram-se substâncias importantes para a adesão plaquetária, como fator 4 plaquetário (FP4) e β -trombomodulina. Essas proteínas, normalmente, são encontradas no plasma sanguíneo, e não, necessariamente, são produzidas pelos megacariócitos. Além destas, os grânulos- α secretam proteínas-chave para a formação dos coágulos, como fvW, fibronectina, vitronectina e trombospondina, que se encontram em altas concentrações no local da lesão vascular, propiciando a formação do trombo plaquetário rapidamente. Ainda, dentro dos grânulos- α , são incluídas proteínas presentes no processo de coagulação, além de inibidores da fibrinólise.

Além dos grânulos, algumas proteínas são expressas na membrana plaquetária. De acordo com Zago, Falcão e Pasquini (2001), essas proteínas funcionam como receptores de proteínas de adesão, envolvidos em diversos estágios da função plaquetária.

A principal função das plaquetas é a realização do bloqueio de hemorragia dentro de um vaso sanguíneo lesionado. Sob circunstâncias normais, as plaquetas não aderem ao endotélio, porém, após a lesão vascular, são capazes de responder, rapidamente, às propriedades trombogênicas das células endoteliais. A primeira camada de plaquetas se liga ao endotélio, através do estágio inicial de adesão (adesão plaqueta-endotélio) enquanto o subsequente crescimento do trombo depende da ativação e da agregação plaquetárias.

A parte inicial da agregação plaquetária ocorre no momento da hemostasia primária. Além dessa função específica, as plaquetas também exercem uma participação na formação da trombina, quando a membrana fosfolipídica carregada negativamente se associa aos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X). A própria trombina é um dos principais agonistas da ativação plaquetária, que também gera fibrina, que deve reforçar o trombo plaquetário, consolidando o tampão hemostático.

6 ATIVAÇÃO E AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Com o rompimento de um vaso sanguíneo, ocorre a exposição de componentes pró-coagulantes do subendotélio (matriz extracelular, fibronectina, proteoglicanos e colágeno). Após esse acontecimento inicial, o fvW atua como uma

ponte de adesão entre o complexo GP-Ib-V-IX (glicoproteínas Ib, V e IX), contido nas superfícies das plaquetas, e o colágeno exposto. Durante essa interação, a ligação mais forte ocorrida é entre a fvW e a glicoproteína GP-Ib. Isso faz com que a plaqueta se fixe no endotélio rompido, dando origem ao tampão plaquetário (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Após a agregação, dá-se início à ativação. No início da ativação, ocorre a mudança da forma discoide para a forma esférica, e isso faz com que as plaquetas emitam pseudópodes promovidos pela contração do citoesqueleto celular. O conteúdo dos grânulos plaquetários é liberado através do sistema canicular. O aumento do cálcio iônico intraplaquetário é modulado pela redução do mediador intracelular AMPc (adenosina monofosfato cíclico com o aumento do ADP), proveniente da via das prostaglandinas, além do aumento do cálcio iônico. Ainda, são expostos fosfolipídios na membrana plaquetária, receptores de fatores de coagulação dependentes da vitamina K.

Analisando a dinâmica das plaquetas, pode-se afirmar que o tempo de vida útil dura cerca de 10 dias na circulação sanguínea. A maioria é removida após esse período, e uma parte é consumida no processo da hemostasia. A marcação das plaquetas com cromo 51 permite as primeiras avaliações da dinâmica das plaquetas, substituído pelo radioisótopo ^{111}In (Índio), que se incorpora melhor na plaqueta e tem vantagens técnicas, por permitir uma ótima visualização. A medida da sobrevivência das plaquetas é feita, coletando-se o sangue venoso do paciente, ao qual se adiciona o ^{111}In . As plaquetas marcadas são, novamente, infundidas no paciente, e a radioatividade remanescente é medida em amostras de sangue colhidas diretamente. Essa técnica permite o estudo de pacientes com trombocitopenia de até 10.000 plaquetas/mL. Como a ligação do ^{111}In não é específica às proteínas da plaqueta, a obtenção de plaquetas livres de plasma é importante e relevante no sucesso do ensaio. O processamento das plaquetas pode, ainda, causar danos à célula, prejudicando a função, assim, vários ajustes técnicos são feitos, de modo a minimizar o efeito. Entretanto, essa não é uma metodologia disponível em laboratórios clínicos, além de o uso de elementos radioativos representar risco, especialmente, para crianças e grávidas.

Imediatamente após a infusão das plaquetas marcadas, cerca de 25% a 35% delas não são retiradas da circulação e concentradas no baço. Não se observa redução imediata da radioatividade em pacientes esplenectomizados. Por outro lado, a proporção pode alcançar a cifra de 90% em pacientes com grande esplenomegalia. As plaquetas acumuladas no baço podem ser mobilizadas por meio da injeção de adrenalina, pelo exercício físico e pela aférese. Os dados obtidos com essa técnica mostram que as plaquetas vivem cerca de 10 dias e sugerem que cerca de 7.000 plaquetas/mL são consumidas diariamente, com finalidade hemostática.



Assista: <https://vimeo.com/285160847>.

A coloração de fragmentos de RNA e de DNA, com fluorocromos, como o tiazol-orange, permite a caracterização das chamadas “plaquetas reticuladas”, que podem ser quantificadas por citometria de fluxo. São plaquetas jovens e contêm mRNA. Estudos clínicos mostram que a porcentagem de plaquetas reticuladas está aumentada em pacientes com elevada produção de plaquetas. Entretanto, problemas metodológicos ainda não permitiram que essa técnica fosse adequadamente padronizada para o uso no laboratório clínico de rotina. A porcentagem de plaquetas reticuladas em indivíduos normais tem uma ampla variação, de 0,9 a 11.6%.

A sobrevida das plaquetas está reduzida em algumas condições clínicas, como trombocitopenia induzida por drogas, diabetes, aterosclerose coronariana e Aids, enquanto a esplenectomia prolonga a vida das plaquetas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

RESUMO DO TÓPICO 1

Neste tópico, você aprendeu que:

- A hemostasia é o conjunto de ações que controla a coagulação.
- A hemostasia possui três fases: primária, secundária e fibrinólise.
- O endotélio e as plaquetas são os principais percursores da hemostasia.
- As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos, portanto, não possuem núcleo.
- A síntese da plaqueta se inicia na medula óssea, que cria células pluripotentes, que dão origem a megacarioblasto. Por fim, surgem as plaquetas.
- A vida útil de uma plaqueta é de cerca de 10 dias.
- Os valores de referência para contagem de plaquetas estão entre 140.000/ μ L a 450.000/ μ L, podendo variar, de acordo com a padronização de cada laboratório.
- A função das plaquetas é a de atuar na manutenção e na integridade vascular, na formação do tampão plaquetário e na estabilização da hemostasia.
- A trombopoetina é o principal hormônio envolvido na megacariocitopoese, responsável pela maturação dos megacariócitos.
- A trombocitopoese é a denominação da síntese de produção das plaquetas.



- 1 A hemostasia é o conjunto de ações pelo qual o corpo controla a fluidez sanguínea sem coagulação e sem extravasamentos. Quando ocorre uma lesão vascular, a fim de estancar o sangramento, diversos processos são iniciados. Dentre eles, a interação entre o fvW (fator de von Willebrand), a elastina e, a seguir, a GPIb/IX (glicoproteínas plaquetárias) se liga ao fvW. Essa ligação se caracteriza pela lenta velocidade de associação, permitindo a adesão plaquetária em vasos pelos quais o sangue circula em baixa velocidade. Entretanto, a interação GPIb/IX e o fvW apresentam uma alta taxa de dissociação, e as plaquetas aderidas à parede vascular se movem, constantemente, na direção do fluxo sanguíneo. Verdadeiro ou Falso?

- 2 O sangue é formado por plasma e por alguns tipos celulares, como hemácias, leucócitos e plaquetas. Entretanto, muitos autores não consideram as plaquetas como células, uma vez que elas são fragmentos de outras células precursoras. Diante do exposto e com o seu conhecimento, cite a célula que faz a síntese das plaquetas:
 - a) () Fragmentos de megacariócitos.
 - b) () Fragmentos de monócitos.
 - c) () Fragmentos de hemácias.
 - d) () Fragmentos de leucócitos.
 - e) () Fragmentos de megamacrófagos.

- 3 Acerca dos elementos figurados do sangue, serão feitas as afirmativas a seguir:
 - I- Os leucócitos são os elementos figurados mais numerosos na corrente sanguínea e desempenham importante papel na defesa do organismo.
 - II- As hemácias são elementos figurados anucleados, presentes na circulação, e desempenham importante papel no transporte de gases.
 - III- As plaquetas são elementos celulares menos numerosos, presentes na circulação, atuando nos processos de coagulação sanguínea.

Qual é a opção CORRETA?

- a) () I, II e III são verdadeiras.
- b) () Somente I e II são verdadeiras.
- c) () Somente II e III são verdadeiras.
- d) () Somente II é verdadeira.
- e) () Somente III é verdadeira.

HEMOSTASIA SECUNDÁRIA E FIBRINÓLISE

1 INTRODUÇÃO

A fase secundária da hemostasia compreende os fenômenos que se destinam à formação de um coágulo consistente, capaz de obliterar a lesão vascular, que se forma em uma etapa posterior, graças à deposição de uma rede de fibrina entre as plaquetas agregadas. A fibrina se forma pela ativação dos fatores de coagulação sanguínea, que se tornam ativados pelas próprias plaquetas e por células do vaso lesado. Por sua vez, esse mecanismo de coagulação é regulado por uma série de fatores, que impede o crescimento descontrolado do trombo ou do coágulo no interior do vaso (LORENZI, 2006).

Completada a hemostasia, o vaso deve ser recanalizado para que o fluxo sanguíneo se restabeleça normalmente. A última etapa da hemostasia compreende o mecanismo da fibrinólise, ou seja, a dissolução da fibrina formada, que se dá por ação de enzimas elaboradas pelas células endoteliais. Dentre essas enzimas, a plasmina, que promove a dissolução completa do coágulo, também circula em condições normais, sob a forma inativa ou plasminogênio (LORENZI, 2006).

A fibrinólise permite que qualquer coágulo que se forma na circulação seja lisado, evitando as complicações tromboembólicas (LORENZI, 2006).

2 SÍNTESE DA COAGULAÇÃO E CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

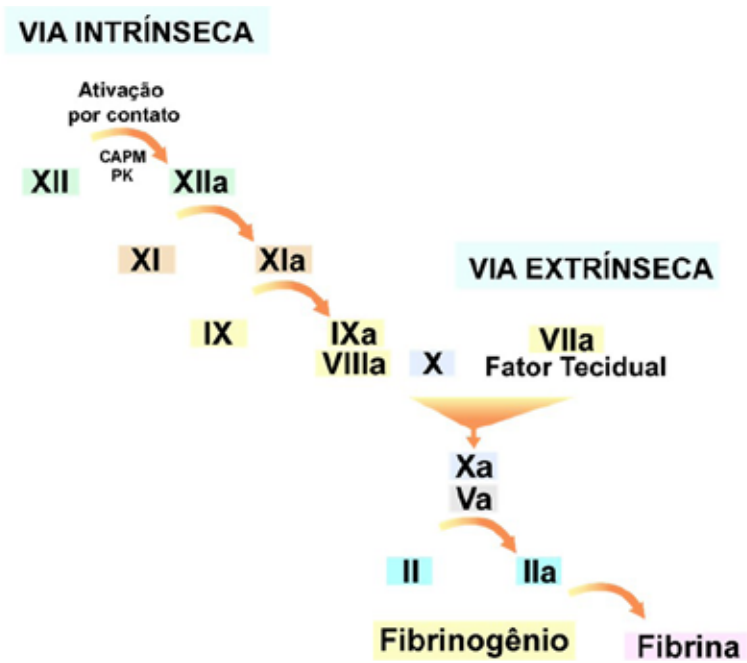
Como visto, a formação do coágulo de fibrina, no local que ocorre uma lesão endotelial, é um processo crucial para a integridade do vaso sanguíneo e para a homeostase vascular. Para evitar a perda excessiva de sangue, os mecanismos devem ser regulados, de modo que se contrapõem à perda sanguínea, ao mesmo tempo, evitando a formação de trombos intravasculares de fibrina.

- A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Progressos significativos ocorreram nas últimas décadas, concernentes à compreensão da fisiologia desse sistema e dos mecanismos que o regulam (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

2.1 CASCATA DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

A cascata da coagulação foi proposta por Macfarlane, Davie e Ratnoff (1964), para explicar a fisiologia da coagulação do sangue. A coagulação ocorre por meio da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, gerando a formação da trombina que, então, converte a molécula de fibrinogênio em fibrina. Esse esquema divide a coagulação em uma via extrínseca (envolvendo componentes do sangue, mas, também, elementos que, usualmente, não estão presentes no espaço intravascular) e uma via intrínseca (iniciada por componentes presentes no intravascular), que convergem no ponto de ativação do fator X. Na via extrínseca, o fator VII plasmático (na presença do cofator, o fator tecidual ou tromboplastina) ativa diretamente o fator X. Na via intrínseca, a ativação do fator XII ocorre quando o sangue entra em contato com uma superfície, contendo cargas elétricas negativas. Tal processo é denominado de “ativação por contato”, e requer a presença de outros componentes do plasma: pré-caliceína (uma serinoprotease) e cininogênio de alto peso molecular (um cofator não enzimático). O fator XIIa ativa o fator XI, que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença do fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e, subsequentemente, a formação da fibrina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

FIGURA 5 – CASCATA DA COAGULAÇÃO



FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2001)



O modelo de 1964, da cascata de coagulação, é dividido em três fases: via intrínseca, via extrínseca e via comum, sendo o formato mais didático para se entender melhor o funcionamento desse processo, embora, atualmente, tenha-se conhecimento de que a hemostasia atua de forma dinâmica, e não linear.

A descrição clássica de 1964, da cascata de coagulação, mostra que um fator ativa o outro, e assim sucessivamente, até que ocorra a formação da trombina. Os fatores de coagulação são descritos em algarismos romanos, na ordem de descoberta, e não na sequência em que agem na coagulação. Quando esses fatores são ativados, inclui-se a letra “a”, após o algarismo romano, para demonstrar essa atividade. As etapas da cascata podem ser divididas em vias: intrínseca, extrínseca e comum. Somente na via comum, ocorre a ativação do fator X. Quando ativado (Xa), faz a transformação de protrombina em trombina. Essa ação gera a conversão de fibrinogênio em fibrina, além da estabilização da rede de fibrina, pela ação do fator XIIIa (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2.1.1 Via intrínseca

Inicia-se após a ativação do fator XII pelo contato com o colágeno na matriz subendotelial. Na sequência, ocorre a ativação do fator XI (que também pode ser ativado pela trombina), além da pré-caliceína e do cininogênio, este que é importante para a aderência do fator XI ao sítio do fator XIIa. Em forma de cascata, o fator XI ativa o fator IX. Como forma de continuidade, o fator IXa e o fator VIIa se unem aos fosfolipídios e formam uma ponte de cálcio, que, por sua vez, ativa o fator X – fator da via comum (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

2.1.2 Via extrínseca

Na via extrínseca, o fator tecidual ou a tromboplastina desencadeia as reações da coagulação. Conjuntamente ao fator VII, forma-se um complexo de íons-cálcio, ativando o fator X, além do fator IX, da via intrínseca.

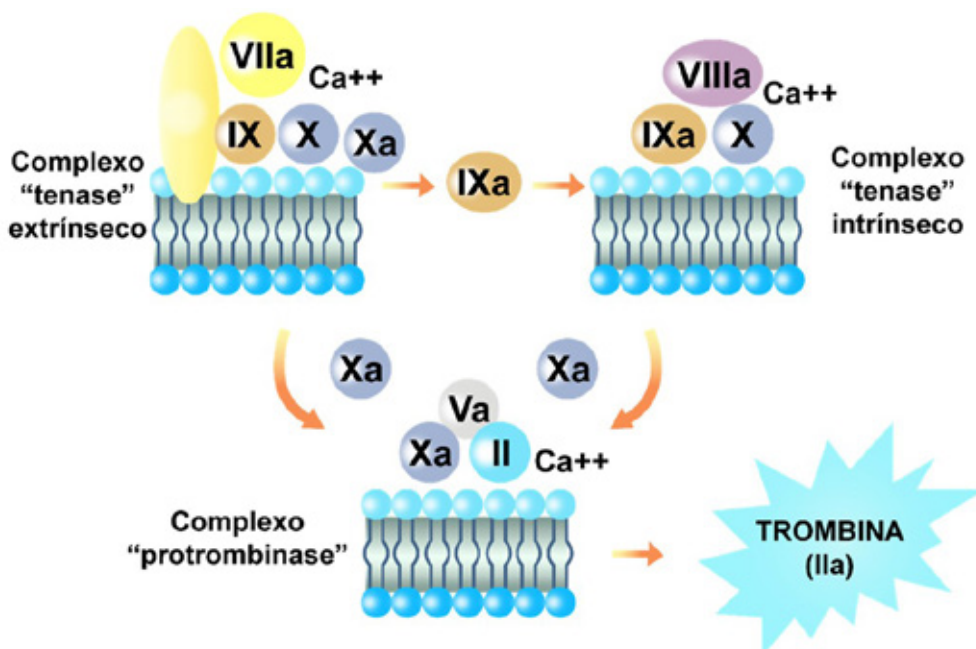
2.1.3 Via comum

Na via comum, o fator Xa ativa a protrombina que, por sua vez, converte-se em trombina. Isso ocorre independentemente se o processo de coagulação tenha se iniciado pela via extrínseca ou pela intrínseca. Em seguida, a trombina converte fibrinogênio em fibrina, além de ativar o fator XIII, responsável pela polimerização da fibrina.

2.2 PAPEL DOS FOSFOLIPÍDIOS

Nas superfícies celulares, contendo fosfolipídios, encontram-se diversas enzimas da coagulação, que tem o papel de converter substratos pró-cofatores em cofatores. Os tipos celulares que apresentam esse papel são: tecidos vasculares lesados, células inflamatórias e plaquetas ativadas, sendo que essa última classe apresenta grande contribuição, ligando os complexos fator IXa/fator VIIIa (complexo tenase) e fator Xa/fator Va (complexo protrombinase). Além das plaquetas, íons cálcio auxiliam em todo o processo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

FIGURA 6 – CASCATA DA COAGULAÇÃO E LIPÍDEOS



FONTE: Adaptada de Franco (2001)

A figura anterior demonstrou a superfície da membrana celular e os complexos pró-coagulantes. A coagulação se inicia após a ligação do fator tecidual (FT), que, conseqüentemente, ativa os fatores IX e X. O complexo fator IXa/fator VIIIa ativa o fator X, e o fator Xa forma um complexo com o fator Va. Já o fator Va converte o fator II (protrombina) em fator IIa (trombina).

2.3 PAPEL DO FATOR TECIDUAL

O início da coagulação pela via extrínseca se dá pela exposição do sangue a substâncias que não se encontram, normalmente, no interior dos vasos sanguíneos. Geralmente, isso é ocasionado por lesões vasculares. Após esse contato, ocorre a expressão do Fator Tecidual (FT), expondo-o na região intravascular, levando ao início da formação do coágulo de fibrina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O FT é uma glicoproteína transmembrana que funciona como receptor e cofator para o fator VII da coagulação. Após se ligarem, o Fator VII se ativa (FVIIa), que, por sua vez, ativa os fatores IX e X. O fator X se ativa (FXa) e se une ao Fator Va, e, conseqüentemente, forma a trombina e a fibrina. Embora a quantidade de trombina sintetizada seja insatisfatória para formar um coágulo, é capaz de retroalimentar a coagulação ao ativar os fatores V, VIII e XI.

2.4 MECANISMOS REGULADORES DA COAGULAÇÃO

O sistema de coagulação deve ser regulado para evitar uma ativação acentuada do sistema, evitando a formação inadequadamente excessiva de fibrina e a conseqüente oclusão vascular. Os principais inibidores da coagulação são: TFPI (*Tissue Fator Pathway Inhibitor*), proteína C (PC), proteína S (PS), e antitrombina (AT).

TFPI: O complexo fator VIIa/FT atua sobre dois substratos principais: os fatores IX e X da coagulação, ativando-os. Essas reações são reguladas pelo inibidor da via do fator tecidual (TFPI) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Proteína C e Proteína S - A Proteína C, presente na superfície do receptor, no endotélio, é ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina (TM). A proteína C ativada forma um complexo com a proteína S (cofator dependente da vitamina K), a fim de degradar os fatores de coagulação VIIa e Va, que são necessários à produção da trombina. O resultado dessa degradação é a inibição parcial da síntese de nova protrombina e, conseqüentemente, a formação de coágulos. O complexo formado pelas proteínas C e S é um anticoagulante natural.

Antitrombina: Proteína plasmática responsável por inibir a trombina e diversos fatores da coagulação, como Xa, IXa e XIa. Essa atividade inibitória é acelerada pela heparina, assim, a antitrombina é um inibidor de enzimas pró-coagulantes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3 SISTEMA FIBROLÍTICO

Após ocorrerem a formação do coágulo de fibrina e a regeneração do endotélio lesionado, o coágulo de fibrina deve ser solubilizado e degradado para retornar à corrente sanguínea sem causar prejuízos sistêmicos. Para isso, entra em ação o sistema fibrinolítico, ou também conhecido como sistema plasminogênio/plasmina.

A fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina pela plasmina. O sistema fibrinolítico, ou sistema plasminogênio/plasmina, é composto por diversas proteínas (proteases séricas e inibidores), que regulam a geração de plasmina, uma enzima ativa produzida a partir de uma pró-enzima inativa, plasminogênio, que tem, como funções, degradar a fibrina e ativar metaloproteinases de matriz extracelular (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Todas as enzimas do sistema fibrinolítico são serino-proteases, então, os inibidores são designados de serpinas, inibidores de proteases séricas. “São conhecidos dois ativadores fisiológicos do plasminogênio: o ativador do plasminogênio do tipo tecidual (t-PA = *Tissue-Type Plasminogen Activator*) e o ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA = *Uroquinase-Type Plasminogen Activator*). Os dois ativadores têm alta especificidade de ligação com o substrato (plasminogênio), e promovem hidrólise de uma única ponte peptídica, que gera a formação de uma serino-protease ativa, a plasmina (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

A plasmina degrada, além da fibrina, fibrinogênio, fator V e fator VIII, porém, em condições fisiológicas, esse processo ocorre de forma específica para a fibrina, então, toda a ativação é localizada, excluindo o restante do sistema, assim, a fibrina intravascular é removida de modo equilibrado. Essa especificidade dependente de fibrina é resultado de interações moleculares específicas entre os ativadores do plasminogênio, o plasminogênio, a fibrina, e os inibidores da fibrinólise (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

RESUMO DO TÓPICO 2

Neste tópico, você aprendeu que:

- A fibrinólise permite que qualquer coágulo que se forma na circulação seja lisado, evitando as complicações tromboembolíticas.
- A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina.
- A coagulação ocorre por meio da ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, o que gera a formação da trombina que, então, converte a molécula de fibrinogênio em fibrina.
- O modelo de 1964, da cascata de coagulação, é dividido em três fases: via intrínseca, via extrínseca e via comum.
- Os principais inibidores da coagulação são: TFPI (*Tissue Fator Pathway Inhibitor*), proteína C (PC) proteína S (PS), e antitrombina (AT).
- O sistema fibrinolítico é, também, conhecido como sistema plasminogênio/plasmina.
- A fibrinólise pode ser definida como a degradação da fibrina pela plasmina.
- Na via intrínseca, atuam os fatores XII após contato com o colágeno, que ativa o fator XI, que, consequentemente, ativa o fator IX, que, por sua vez, ativa o fator X.
- Na via extrínseca, o FT desencadeia as reações de cascata, atuando com o fator VII, que ativa o fator X, que, por si, pode ativar o fator IX da via intrínseca.
- Na via comum, o fator Xa ativa a protrombina, que, por sua vez, converte-se em trombina. A trombina transforma o fibrinogênio em fibrina e ativa o fator XIII.



- 1 Considerando aspectos gerais da hemostasia e da coagulação, julgue os itens subsequentes acerca da fibrinólise:
 - a)(☐) Desagregação da fibrina mediada pela plasmina (enzima produzida a partir do fibrinogênio).
 - b)(☐) Desagregação da fibrina mediada pelo plasminogênio.
 - c)(☐) Agregação da fibrina mediada pela plasmina (enzima produzida a partir do fibrinogênio).
 - d)(☐) Agregação da fibrina mediada pelo plasminogênio.

- 2 A antitrombina é uma glicoproteína anticoagulante natural. Com relação à antitrombina, podemos afirmar que:
 - a)(☐) Trata-se de um inibidor primário específico apenas para a trombina.
 - b)(☐) Tem efeito inibitório sobre os fatores de coagulação da via extrínseca e da via comum.
 - c)(☐) É um inibidor primário da trombina, além de ter efeito inibitório sobre os fatores IXa, Xa e XIa.
 - d)(☐) Inibe a coagulação, clivando e inativando a trombina e os fatores de coagulação VIIa e VIIIa.

- 3 A coagulação do sangue é um processo dinâmico, que envolve proteínas plasmáticas, lipídeos e íons em uma série de reações bioquímicas e enzimáticas. Quanto a esse processo, é CORRETO afirmar:
 - a)(☐) Os fatores de coagulação são cisteíno-proteases, que circulam no sangue sob a forma inativa.
 - b)(☐) Dentre os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, pode-se citar o grupo do fibrinogênio, que compreende os fatores I, V, VIII e XIII.
 - c)(☐) O fator X, ou fator de Von Willebrand, facilita a agregação plaquetária, por formar ponte entre o colágeno subendotelial e as plaquetas.
 - d)(☐) O plasminogênio é um inibidor fisiológico da hemostasia primária.
 - e)(☐) A via comum da cascata de coagulação é aquela em que o fator IIa transforma o fator I em fibrina.

DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios da hemostasia abrangem diversas condições clínicas, caracterizadas por hemorragias ou trombozes. São classificadas como hereditária, adquirida ou idiopática. Geralmente, estão relacionadas a doenças hematológicas ou sistêmicas (REZENDE, 2010).

Distúrbios de coagulação são disfunções na capacidade do organismo de controlar a formação de coágulos no sangue. Essas disfunções podem gerar hemorragia, através de uma coagulação deficiente, ou trombozes, através de uma coagulação excessiva. A principal causa dos distúrbios de coagulação é a síntese insuficiente de proteínas (fatores de coagulação). Outros fatores que auxiliam nos distúrbios de coagulação são deficiência de vitamina K, doença hepática, Coagulação Intravascular Disseminada (CID) e desenvolvimento de anticoagulantes circulantes (REZENDE, 2010).

Nos diferentes contextos mencionados, a avaliação clínico-laboratorial é essencial para determinar as causas. Para que isso ocorra, depende do histórico do paciente, de exames físicos específicos para distúrbios da hemostasia e da solicitação e da interpretação adequadas de exames de avaliação laboratorial do sistema hemostático.

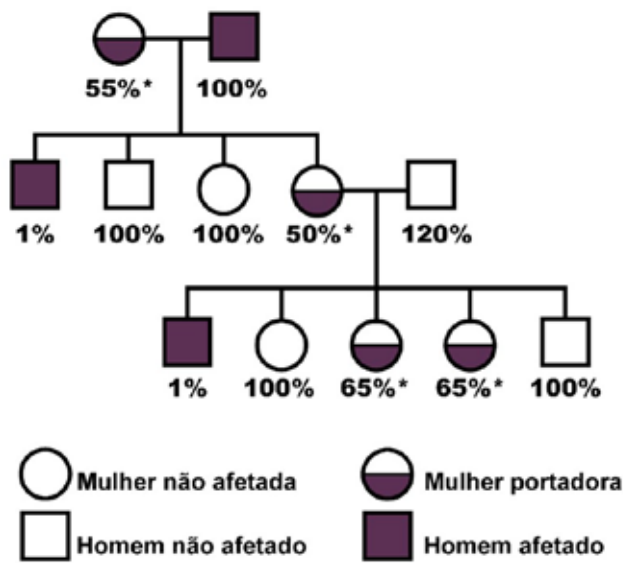
2 DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA HEMOSTASIA

Os distúrbios hereditários mais frequentes, no processo de hemostasia, são: hemofilia A, hemofilia B, doença de von Willebrand, trombofilia, e as demais doenças são consideradas raras.

2.1 HEMOFILIA A

A hemofilia A é um dos mais comuns distúrbios de coagulação com etiologia hereditária. Dá-se pela deficiência do Fator VIII. A prevalência é de 30 a 100 casos por um milhão de pessoas. A herança é ligada ao sexo, mas um terço dos pacientes não tem história familiar, e a doença ocorre de mutação recente (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

FIGURA 7 – HERANÇA LIGADA AO SEXO



FONTE: Adaptada de Hoffbrand e Moss (2013)

Os sintomas da hemofilia A consistem em sangramentos, de maneira geral, são internos, mas podem ocorrer na pele e em mucosas. Em lesões, o término do extravasamento extravascular de sangue é mais demorado. O tratamento é realizado com a reposição intravascular do fator VIII (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Há rearranjos grosseiros do gene do Fator VIII, em contraste com a grande heterogeneidade dos defeitos genéticos associados aos quadros de hemofilias A leve e moderada. Em cerca de 40% dos casos de hemofilia A grave, uma inversão, envolvendo uma mutação no gene íntron 22 do Fator VIII, é identificada consistentemente. Essa inversão decorre da recombinação homóloga entre a região, contendo o gene F8A no íntron 22, e uma das suas cópias, localizadas a mais de 400Kb a 5' do gene do fator VIII. Dependendo da cópia do gene A envolvida na recombinação, dois tipos principais de inversão são identificados: o tipo 1 envolve a cópia distal e, o tipo 2, envolve a cópia proximal do gene F8A. Um terceiro tipo de inversão, usualmente, é identificado pelo método de *Southern blot*, utilizando, como sonda, parte da região homóloga envolvida na recombinação. A inversão parcial do íntron 22 explica cerca de 40% dos casos de hemofilia A grave. Em decorrência dessa alta frequência, o rastreamento inicial de mutações de hemofilia A é feito, procurando-se a inversão e envolvendo o íntron 22, utilizando-se a técnica de *Southern blot* (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

2.2 HEMOFILIA B

A hemofilia B consiste na deficiência da produção do fator IX. A herança e os aspectos clínicos da deficiência do IX são idênticos aos da hemofilia A (deficiência no fator VIII). De fato, as duas doenças só podem ser diferenciadas

pelos testes específicos de coagulação. A incidência dessa doença é igual a um quinto da hemofilia A. O fator IX é codificado por um gene junto com o fator VIII, próximo ao braço longo do cromossomo X (HOFFBRAND; MOSS, 2013).



Você sabia que o Brasil é o terceiro maior país do mundo com casos de pacientes com alguma coagulopatia? O país fica atrás dos Estados Unidos e da Índia, e tem 6,3% da população mundial com hemofilia A.

2.3 DOENÇA DE VON WILLEBRAND (VWD)

Nesta doença, o VWF está com as funções comprometidas, e isso ocorre devido a uma mutação nula ou de sentido ocorrida no gene responsável pela síntese. O VWF é produzido em células endoteliais e megacariócitos. É uma proteína com dois papéis: promover a adesão de plaquetas ao subendotélio, em condições de fluxo tumultuado, e é a molécula portadora do Fator VIII, protegendo-o da destruição prematura. Essa última função explica a diminuição do Fator VIII na VWD (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A VWD é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum. De modo geral, a doença é autossômica dominante com expressão variável, dependendo do tipo de mutação e dos efeitos genéticos epistáticos. Em geral, há sangramentos de mucosa, perda sanguínea excessiva depois de cortes e escoriações superficiais, e hemorragias pós-traumáticas e pós-operatórias (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Para o tratamento em sangramentos leves, podem ser usados agentes antifibrinolíticos, como ácido trexâmico, para sangramento leve. Em pacientes com uma baixa constante de VWF, utiliza-se a reposição. Normalmente, é feita a reposição do fator VIII também.

2.4 OUTROS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DE FATORES DE COAGULAÇÃO

Todas as deficiências genéticas de fatores de coagulação (deficiência de fibrinogênio, protrombina, fatores V e VII e combinados, fatores X, XI e XIII). A herança é autossômica recessiva em todas, menos na deficiência do Fator XI, na qual há penetrância variável. Essa deficiência é vista, sobretudo, em judeus asquenazes, e ocorre em ambos os sexos. O risco de hemorragia não se relaciona

com a severidade da deficiência, isto é, com a dosagem plasmática do fator XI, só há sangramento exagerado após traumatismo, como cirurgia. O tratamento é feito com antifibrinolíticos e concentrado de Fator XI, ou plasma fresco congelado. A deficiência do Fator XIII produz tendência hemorrágica grave, caracteristicamente como sangramento do coto umbilical ao nascimento. Concentrados específicos e preparações recombinantes de fatores VII e XIII são, atualmente, disponíveis (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.5 DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO ADQUIRIDOS

Os distúrbios adquiridos são mais comuns do que os hereditários. Estes provêm de patologias de bases em alguns órgãos ou deficiência na alimentação. A seguir, estudaremos os distúrbios mais comumente encontrados (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.5.1 Deficiência de vitamina K

A vitamina K, lipossolúvel, é obtida de vegetais verdes e da síntese bacteriana no intestino. A deficiência pode estar presente no nascimento (doença hemorrágica do recém-nascido) ou em outras situações, durante a vida. Pode ser causada por dieta inadequada, má absorção, ou inibição de vitamina K por fármacos, como os dicumarínicos, que agem como antagonistas da vitamina K. Esses fármacos ocasionam diminuição dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S, pois métodos imunológicos mostram níveis normais dessas proteínas. As proteínas não funcionais são chamadas de PIVKA (*Proteins Formed In Vitamin K Absence*). A conversão de fatores PIVKA nas formas biologicamente ativas é um evento pós-tradução, envolvendo carboxilação de resíduos de ácido glutâmico na região N-terminal, em que esses fatores mostram grande homologia de sequência. Os dicumarínicos interferem na ação da redutase da vitamina K, levando à deficiência funcional (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Quando ocorre o nascimento, por muitos fatores, como imaturidade das células hepáticas, falta de bactérias intestinais para síntese de vitamina K, e baixa quantidade de leite materno, pode-se ocorrer hemorragias. Essa manifestação é denominada de doença hemorrágica do recém-nascido, podendo ocorrer até os dois primeiros meses de vida. Para tratar de todas as deficiências de vitamina K, faz-se a injeção desta no recém-nascido e nos adultos (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.5.2 Hepatopatias

Anormalidades no fígado podem contribuir para alterações nos mecanismos homeostáticos, tirando a normalidade do processo e levando a hemorragias. Inúmeras causas podem levar a esses distúrbios, conforme Hoffbrand e Moss (2013):

- Obstrução das vias biliares gera a diminuição da absorção de vitamina K, diminuindo a síntese de fatores II, VII, IX e X pelas células parenquimatosas do fígado.
- Em doenças hepatocelulares graves, além das deficiências desses fatores, quase sempre há diminuição dos níveis de Fator V e fibrinogênio, e aumento dos níveis do ativador do plasminogênio.
- É observada a anormalidade funcional do fibrinogênio (desfibrinogenina) em muitos pacientes.
- Diminuição da produção de trombina pelo fígado contribui para a trombocitopenia.
- Hiperesplenismo associado à hipertensão, frequentemente, causa trombocitopenia.
- Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) pode ser relacionada à liberação da tromboplastina das células hepáticas lesadas e a concentrações baixas de antitrombina, proteína C e α_2 -antiplasmina. Além disso, há diminuição da remoção de fatores de coagulação ativos e aumento da atividade fibrinolítica.

2.5.3 Outros distúrbios da coagulação adquiridos

Além dos dois citados anteriormente, existem outros distúrbios relacionados com a coagulação, com causas e inúmeras patologias de base, que geram processos patológicos sistêmicos.

2.6 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

Deposição intravascular disseminada e inapropriada de fibrina, com consumo de coagulação e plaquetas, ocorre como consequência de muitas doenças que liberam materiais coagulantes na circulação ou causam lesão endotelial disseminada ou agregação de plaquetas. Pode se associar à hemorragia fulminante ou síndrome trombótica ou disfunção de órgãos, ou ter evolução menos grave e mais crônica. A apresentação clínica principal é a hemorrágica, mas, em 5 a 10% dos casos, há lesões trombóticas, como gangrena das extremidades.

O evento básico da CIVD é uma atividade aumentada da trombina na circulação, que ultrapassa a capacidade de remoção pelos anticoagulantes naturais. Isso pode surgir por liberação do Fator Tecidual (TF) na circulação a partir de tecidos lesados, de células tumorais ou da regulação para cima de Fator Tecidual em monócitos circulantes ou células endoteliais, como resposta a citosinas pró-inflamatórias, como interleuquina-1, fator de necrose tumoral e endotoxinas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O tratamento depende da doença de base que desenvolveu a CIVD, e os pacientes podem apresentar processos trombóticos ou sangramentos. Para pacientes com sangramento, usa-se a infusão de plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas, indicado para pacientes com sangramento extensivo. Em pacientes com trombose, usam-se heparina e fármacos antiplaquetários para conter o processo trombótico (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Muitas doenças podem estar associadas com distúrbios da coagulação, assim, principalmente, causam a CIVD. Observe as principais doenças que culminam na CIVD (HOFFBRAND; MOSS, 2013):

TABELA 1 – CAUSAS DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

CAUSAS
Anormalidades vasculares
Infecções por vírus, parasitas e bactérias
Influência hepática (menor incidência)
Lesão tecidual generalizada
Neoplasias malignas
Pancreatite (menor incidência)
Venenos de serpentes (menor incidência)

FONTE: Adaptada de Hoffbrand e Moss (2013)

2.7 DEFICIÊNCIA NA COAGULAÇÃO CAUSADA POR ANTICORPOS

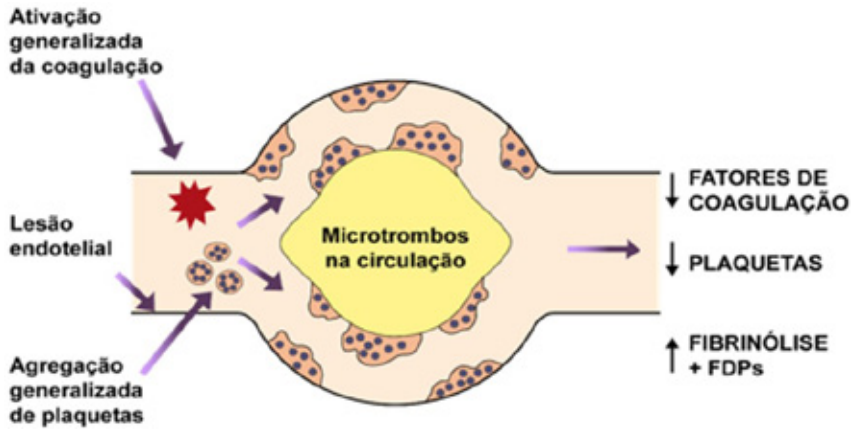
Anticorpos circulantes contra fatores de coagulação, ocasionalmente, são vistos, com incidência aproximada de um por milhão, aumentando, marcadamente com a idade. Aloanticorpos contra fator VIII se desenvolvem entre 5 a 10% dos hemofílicos. Autoanticorpos contra fator VIII, independentes de hemofilia, também podem causar graves síndromes hemorrágicas (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.8 SÍNDROME DA TRANSFUSÃO MACIÇA

Muitos fatores podem contribuir para o distúrbio hemorrágico após a transfusão maciça. A perda de sangue gera a diminuição dos níveis de plaquetas, de fatores da coagulação e de inibidores. A reposição com concentrado de eritrócitos dilui ainda mais esses fatores (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

O tratamento mais indicado para essa questão é a reposição de plaquetas, para evitar uma perda sanguínea abundante (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

FIGURA 8 – PATOGÊNESE DA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA



FONTE: Adaptada de Hoffbrand e Moss (2013)

RESUMO DO TÓPICO 3

Neste tópico, você aprendeu que:

- Os distúrbios hereditários mais frequentes no processo de hemostasia são: hemofilia A, hemofilia B e doença de von Willebrand.
- A hemofilia A é um dos mais comuns distúrbios da coagulação com etiologia hereditária, dando-se pela deficiência do Fator VIII.
- A herança da hemofilia A é ligada ao sexo.
- Os sintomas da hemofilia A consistem em inúmeros tipos de sangramentos, de maneira geral, são internos, mas podem ocorrer na pele e em mucosas.
- A hemofilia B consiste na deficiência da produção do fator IX. A herança e os aspectos clínicos da deficiência do IX são idênticos aos da hemofilia A.
- O Brasil é o terceiro maior país do mundo com casos de pacientes com alguma coagulopatia.
- A VWD é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum.
- VWD é uma doença autossômica dominante. Em geral, há sangramentos de mucosa, perda sanguínea excessiva depois de cortes e escoriações superficiais, e hemorragias pós-traumáticas e pós-operatórias.
- Todas as deficiências genéticas de fatores de coagulação (deficiência de fibrinogênio, protrombina, fatores V e VII e combinados e fatores X, XI e XIII) são raras.

AUTOATIVIDADE



- 1 Distúrbios de coagulação do sangue são disfunções na capacidade do organismo de controlar a formação de coágulos de sangue que podem gerar hemorragias e trombozes. Quais são os distúrbios hereditários da hemostasia mais comuns?
 - a) () Hemofilia A, hemofilia B e deficiência de vitamina K;
 - b) () Hemofilia A, coagulação intravascular disseminada e deficiência de vitamina K;
 - c) () Hemofilia A, hemofilia B e doença de von Willebrand.
 - d) () Hemofilia A, coagulação intravascular disseminada e hemofilia B.

- 2 A hemofilia é uma doença hereditária determinada por um gene recessivo ligado ao cromossomo sexual X. A respeito dessa anomalia, marque a alternativa INCORRETA:
 - a) () As mulheres são responsáveis por transmitir a hemofilia para os filhos do sexo masculino.
 - b) () A hemofilia em mulheres é um caso bastante raro.
 - c) () Um homem hemofílico pode ser filho de pai normal.
 - d) () Quando o pai é hemofílico, o filho do sexo masculino, com certeza, deve ter a doença.

- 3 Supondo que um homem normal se case com uma mulher portadora de hemofilia, qual a probabilidade de esse casal gerar uma criança de sexo feminino hemofílica?
 - a) () 100% de chance.
 - b) () 75% de chance.
 - c) () 25% de chance.
 - d) () 0% de chance.

TÉCNICAS DE EXAMES LABORATORIAIS - HEMOSTASIA E COAGULAÇÃO

1 INTRODUÇÃO

É importante o conhecimento das etapas da hemostasia e da coagulação para compreender, avaliar e interpretar os resultados dos exames laboratoriais e conduzir o tratamento da melhor forma diante de um distúrbio desse sistema.

Em resumo, a hemostasia se processa em duas etapas: primária e secundária. Na hemostasia primária, cria-se um tampão plaquetário que, temporariamente, é capaz de suspender o sangramento. Para todo esse processo, existem inúmeras etapas que necessitam da ajuda de diversos fatores. Inicialmente, o endotélio lesado permite o encontro do colágeno, do Fator Tecidual e de diversas proteínas com as plaquetas, que iniciam um movimento agregatório. Para isso, é necessária a participação do fator de Von Willebrand (FvW).

A hemostasia secundária estabelece inúmeras reações químicas que transformam pró-enzimas em uma rede de fibrina para estabilizar o processo de coagulação. Por sua vez, a atuação dos fatores de coagulação e de íons, como o Ca^{++} , modula o processo, que gera a coagulação completa do tecido lesionado.

O controle do sistema de coagulação e hemostasia é moderado por anticoagulantes, como proteína C, proteína S, antitrombina e inibidor da via do fator tecidual. A partir desses anticoagulantes, ativa-se o plasminogênio, que sintetiza a plasmina, proteína responsável por degradar a fibrina e pelo retorno da hemostasia ao estado inicial.

O déficit ou carência parcial dos elementos mencionados pode induzir a desordens hemorrágicas congênitas ou adquiridas. Para avaliar essas desordens, existem testes laboratoriais que visam: a) estudar a função das plaquetas através de metodologias, como a da agregação plaquetária, que avalia a presença de trombopatias; b) identificar e classificar a doença de von Willebrand e demais condições que envolvem o fator de von Willebrand; c) estudar os diferentes fatores de coagulação quanto à presença da deficiência herdada, como nas hemofilias A e B. Observe os principais exames laboratoriais de coagulação e de hemostasia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

TABELA 2 – EXAMES LABORATORIAIS DA HEMOSTASIA

Teste	O que avalia?
Hemostasia primária	
Agregação plaquetária	Resposta plaquetária a agentes agonistas
Citometria de fluxo	Trombopatias congênitas e agregação plaquetária
Contagem de plaquetas	Número de plaquetas e volume plaquetário
Fator de von Willebrand	Diagnóstico da doença de von Willebrand
Tempo de sangramento	Avaliação global da hemostasia primária
Coagulação	
Tempo de protrombina TP	Fatores VII, X, II e Fibrinogênio
Tempo da Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA)	Fatores XII, XI, IX, VIII, X, II e Fibrinogênio
Tempo de Trombina (TT)	Fibrinogênio e polimerização da fibrina
Dosagem de fibrinogênio	Fibrinogênio
Tromboelastografia	Atividade global da coagulação e da fibrinólise
Teste da geração da trombina	Avaliação da capacidade de gerar trombina
Sistemas reguladores da coagulação	
Antitrombina	Atividade plasmática da antitrombina
Proteína C	Atividade plasmática da proteína C
Proteína S	Atividade plasmática da proteína S
Resistência à proteína C ativada	Efeito da proteína C no fator V
Sistema fibrinolítico	
Tempo de lise da euglobulina	Atividade global da fibrinólise
Ativador tecidual do plasminogênio: t-PA	Atividade plasmática do t-PA

Inibidor do ativador tecidual do plasminogênio: PAI-1	Quantificação da proteína
Produtos de degradação da fibrina D-dímero	Quantificação da proteína

FONTE: Adaptada de Zago, Falcão e Pasquini (2013)

2 EXAMES QUE AVALIAM A HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Acadêmico, preparado para aprofundar o seu conhecimento nos exames realizados com a finalidade de avaliar a hemostasia primária? Vamos lá?!

2.1 CONTAGEM DE PLAQUETAS

A avaliação da contagem de plaquetas é um dos métodos utilizados para a avaliação da hemostasia primária. A contagem de plaquetas é, usualmente, realizada em sangue total anticoagulado com EDTA, usando-se equipamentos eletrônicos, como o analisador hematológico. Esses equipamentos avaliam, também, a distribuição do volume plaquetário, observando a presença de plaquetas grandes. A enumeração das plaquetas pode ser feita em lâmina, por diversas metodologias, como as de Fônio, Bárbara H. O'Connor, Nosanchuk e Chang & Bennett, cuja acurácia é menor (HOFFBRAND; MOSS, 2013).



Assista a um vídeo que tratará do método de Fônio em <https://www.youtube.com/watch?v=7EMLQV9P6SQ>.

A contagem de plaquetas apresenta dificuldades em todos os métodos utilizados, devido às características das plaquetas e à rápida desintegração. As plaquetas são contadas por métodos diretos e indiretos. Nos métodos diretos, a amostra deve ser diluída e a contagem é realizada na câmara de Neubauer ou aparelho eletrônico. Nos métodos indiretos, as plaquetas são contadas em esfregaço sanguíneo, posteriormente, enumeradas pelo número de eritrócitos por mm^3 de sangue (COMAR; DANCHURA; SILVA, 2009).

O método de Fônio é de metodologia indireta, utilizado para quantificação e qualificação de plaquetas, considerado econômico e de fácil execução. Baseia-se na contagem de plaquetas no esfregaço sanguíneo, corado por Giemsa, Write ou coloração panóptica, sendo contado o número total de plaquetas em 1000 hemácias observadas por campo. A amostra utilizada é sangue anticoagulado com EDTA, e o procedimento detalhado se encontra a seguir (HOFFBRAND; MOSS, 2013):

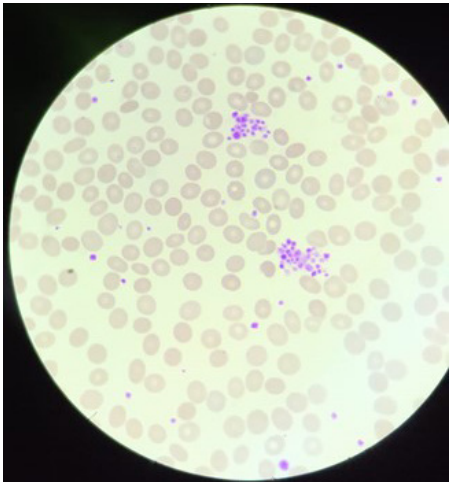
- a) Transferir, com o auxílio da pipeta de *pasteur*, uma gota da amostra sanguínea para uma lâmina.
- b) Fazer o esfregaço, utilizando uma lâmina extensora; esperar a lâmina secar e proceder à coloração da amostra na lâmina com corantes, como Giemsa, Write ou panóptico.
- c) Prosseguir com a microscopia de imersão, e contar as plaquetas referentes a 1000 hemácias observadas. Pode-se dividir por campos analisados.
- d) Efetuar os cálculos, relacionando o número de plaquetas encontradas ao número de eritrócitos contados.

Por exemplo: Analisados cinco campos com, aproximadamente, 200 eritrócitos, contou-se o total de 90 plaquetas. O número de eritrócitos da amostra do paciente era de 3.750.000 mm³, assim, o número de plaquetas por mm³ é de 337.500.000.

90 plaquetas..... 1000 eritrócitos contados
X=..... 3.750.000 eritrócitos mm³
X= 337.500 plaquetas/mm³

VALOR DE REFERÊNCIA: 140.000 a 450.000 plaquetas/mm³

FIGURA 9 – ACHADOS DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA



FONTE: A autora



As plaquetas foram descobertas pelo biólogo italiano Giulio Bizzozero, em 1882. Ele demonstrou que as plaquetas são o primeiro elemento a aderir aos vasos danificados.

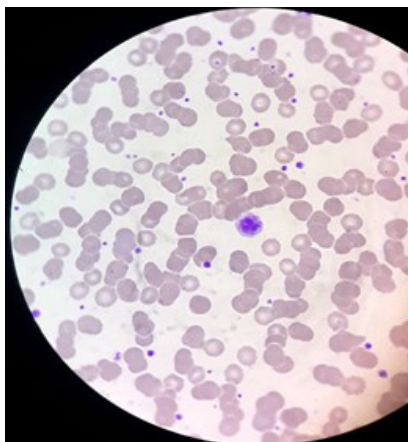
A automação nos laboratórios trouxe facilidades nos exames hematológicos e possibilitou a utilização de índices plaquetários para a análise de determinadas desordens da hemostasia. O índice mais utilizado é o Volume Plaquetário Médio (VPM).

O Volume Plaquetário Médio, conhecido como VPM, não é utilizado apenas nos casos de trombose e de hemostasia, mas, também, em uma série de doença, como diabetes, doenças da tireoide e doenças vasculares. É testado com a contagem de plaquetas, de forma *in vivo* (FARIAS; DAL BÓ, 2010).

É determinado a partir da média aritmética do volume das plaquetas. Os valores de VPM são contrários aos da contagem plaquetária em casos normais. Esse índice mensura o tamanho das plaquetas através do volume. Segundo Farias e Dal Bó (2010), são denominadas macroplaquetas aquelas que apresentam um tamanho de 4 a 7 μm de diâmetro e plaquetas gigantes, as maiores que 7 μm , geralmente, 10 a 20 μm ". O uso do VPM, determinado pelos analisadores hematológicos, melhora a descrição de várias desordens plaquetárias.

[...] A avaliação do tamanho e da morfologia das plaquetas se torna útil no diagnóstico de pacientes com várias desordens plaquetárias, por isso, o VPM é de grande importância, particularmente, nas trombocitopenias e na trombocitose (FARIAS; DAL BÓ, 2010, s.p.).

FIGURA 10 – MACROPLAQUETAS



FONTE: A autora

2.2 RETRAÇÃO DE COAGÚLO

A retração é o processo final da coagulação e está intimamente ligada à atividade das plaquetas. Quando ocorre uma deficiência funcional das plaquetas, a retração se percebe diminuída, mesmo que os números de plaquetas estejam dentro dos parâmetros normais. Neste momento, o teste de retração encontra os melhores resultados. A retração do coágulo é usada como índice indireto de avaliação da atividade plaquetária. Para pacientes portadores de coagulopatias e aqueles em terapia com anticoagulantes, as amostras requerem mais tempo para que ocorra a retração do coágulo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

2.3 TEMPO DE SANGRAMENTO E TEMPO DE COAGULAÇÃO

É um indicador de alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas. O tempo de sangramento é um teste feito para determinar a capacidade de coagulação sanguínea "in vivo", normalmente, em pacientes que são submetidos a cirurgias. Basicamente, esse exame busca determinar a resposta das plaquetas a uma lesão tecidual, a capacidade de vasoconstrição, os defeitos adquiridos e os congênitos de distúrbios sanguíneos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Por ser um exame in vivo, é necessária uma pequena área do corpo ser lesada para que possa coletar a amostra. Existem, atualmente, diversas metodologias para aplicar esse exame, e as mais utilizadas são o teste de Duke e o teste de Ivy. O teste de Duke é realizado no lóbulo da orelha, em que uma pequena incisão é feita com o auxílio de uma agulha ou de lâmina descartável. Deve-se aguardar para que o sangramento estanque e, o tempo, contabilizado. É um teste pouco sensível, que pode não detectar alterações da hemostasia primária capazes de provocar sangramento intraoperatório. No intuito de corrigir a pouca sensibilidade do teste de Duke, desenvolveu-se a técnica de Ivy. O procedimento da técnica de Ivy consiste em inflar um manguito do esfigmomanômetro a 4 cm acima da prega do cotovelo, e fazer uma pequena incisão com material perfurocortante próprio, contabilizar o tempo até que se estanque o sangue (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O tempo de coagulação avalia os fatores que participam do processo intrínseco da coagulação, cujos resultados mostram o tempo gasto para que ocorra a hemostasia completa do sangue, desde que seja coletado e armazenado em condições padronizadas. Esse teste possui pouca sensibilidade. Caso o tempo de coagulação se apresente prolongado, pode indicar coagulopatias, como deficiência de fibrinogênio, hemofilia A, hemofilia B, doença de Von Willebrand, hepatopatia severa, deficiência de vitamina K, trombocitopenia, estágios avançados de CID, uremia e anticoagulantes circulantes.

Nas últimas décadas, progressos expressivos ocorreram, no que concerne à compreensão da fisiologia desse sistema e dos mecanismos que o regulam. A tradicional divisão da coagulação em intrínseco e extrínseco caiu em desuso, ao se analisar que a fisiologia da coagulação não ocorre *in vivo*. Todavia, essa visão de divisão ainda é importante para a avaliação dos testes laboratoriais, tendo em vista que alguns testes são sensíveis a fatores específicos, o que facilita a detecção das desordens hemorrágicas corretas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Os testes de coagulação se baseiam na formação do coágulo de fibrina após ocorrer um sangramento. Nos testes manuais, a fibrina pode ser visualizada no tubo. Nos testes que utilizam aparelhos eletrônicos, a fibrina é detectada por meio da fotometria. Os métodos coagulométricos mais usuais são: Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), Tempo de Trombina (TT) e dosagem de fibrinogênio (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3 EXAMES QUE AVALIAM A HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

Acadêmico, preparado para aprofundar o seu conhecimento nos exames realizados com a finalidade de avaliar a hemostasia primária? Vamos lá?!

3.1 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPa)

Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, TTPa, consiste na determinação do tempo gasto para ocorrer a coagulação do plasma citratado, após a adição de um ativador e na presença do reagente cefalina, cuja função é a substituição do fosfolipídio da membrana plaquetária. Coleta-se a amostra em tubo, contendo citrato de sódio (tampa azul). O citrato de sódio é um quelante de cálcio, e a ausência de cálcio livre no sangue impede a efetivação do mecanismo de coagulação sanguínea. Portanto, é o anticoagulante mais utilizado para a conservação dos exames que avaliam a coagulação (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

É um teste que avalia a via intrínseca e a via comum. Caso o paciente esteja com deficiência de fatores da via intrínseca ou da via comum, o TTPa se apresenta aumentado. Se o paciente estiver com uma trombofilia, o TTPa se apresenta diminuído (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Os valores em segundos variam com o ativador e a cefalina utilizados, de modo que a expressão dos resultados em segundos não é recomendada (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

3.2 TEMPO DE PROTROMBINA (TP)

O Tempo De Protrombina é um exame que avalia as vias extrínseca e comum, ou seja, as vias que abrangem os fatores VII, X, V, II e fibrinogênio. Portanto, no caso da deficiência de fibrinogênio e de qualquer um dos fatores citados, em pacientes em uso de anticoagulantes, doença hepática e deficiência de vitamina K, o tempo de protrombina aumenta porque os fatores II, VII e X dependem dessas vitaminas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O TP consiste na contagem do tempo de formação do coágulo de fibrina logo após a interação com a tromboplastina tecidual (fator III) e o cálcio. O tempo médio de referência desse teste é de 10 a 14 segundos. Para criar uma padronização nesse teste, a Organização Mundial de Saúde (OMS) instituiu o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) das tromboplastinas utilizadas em laboratório. Com isso, pode-se calcular a RNI (Razão Normalizada Internacional), que extrapola o TP do paciente com a média da TP de indivíduos saudáveis e com o ISI, específico para cada reagente, devendo ser informado pelo fabricante. Dessa forma, independentemente do tipo e da qualidade do reagente utilizado, o nível de anticoagulação, avaliado pelo RNI, é sempre o mesmo (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

3.3 TEMPO DE TROMBINA (TT)

Avalia-se, neste exame, a capacidade do sangue de converter fibrinogênio em fibrina. É o tempo necessário para que ocorra a coagulação do plasma após adicionar trombina. Esse espaço de tempo é modulado pela concentração de fibrinogênio e pela presença de heparina. Os valores de referência médios estão entre 15 a 18 segundos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

Normalmente, o exame TT é realizado quando há alteração em outros exames (TP ou TTPA). Se o tempo de coagulação for prolongado, ou seja, ultrapassar o limite máximo permitido pelo laboratório, demonstra deficiência em algum componente da coagulação.

Caso o tempo de coagulação esteja prolongado pela deficiência de fator, esse tempo deve ser corrigido, até que chegue aos valores de referência do laboratório.

3.4 FIBRINOGENIO

A incidência da deficiência de fibrinogênio hereditária é extremamente baixa. Geralmente, faz-se o exame de fibrinogênio quando ocorre uma hemorragia, na avaliação de risco coronário ou quando há alteração em outros exames de hemostasia (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A amostra coletada para diagnóstico laboratorial de fibrinogênio deve estar em tubo com citrato de sódio. O fibrinogênio pode ser medido por teste baseado no tempo de coagulação do plasma por alta concentração de trombina, ou método de Clauss, e por avaliação da densidade óptica do coágulo. Os valores da medida pelo método de coagulométricos são, em geral, menores do que aqueles obtidos pela avaliação da densidade óptica, mas ambos os métodos se correlacionam (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001).

O fibrinogênio pode estar aumentado nas seguintes situações: infecção, processos inflamatórios, neoplasias, pós-operatórios, síndrome nefrótica e gravidez.

RESUMO DO TÓPICO 4

Neste tópico, você aprendeu que:

- Pode-se dividir os exames laboratoriais da hemostasia em: hemostasia primária e hemostasia secundária.
- A avaliação da contagem de plaquetas é um dos métodos utilizados para a avaliação da hemostasia primária.
- A contagem de plaquetas é, usualmente, realizada em sangue total anticoagulado com EDTA.
- O método de Fônio é uma metodologia indireta, utilizada para quantificação e qualificação de plaquetas, considerada econômico e de fácil execução.
- As plaquetas foram descobertas pelo biólogo italiano Giulio Bizzozero, em 1882.
- O índice mais utilizado para determinar desordens de hemostasia é o Volume Plaquetário Médio (VPM).
- O Volume Plaquetário Médio, conhecido como VPM, não é utilizado apenas no caso de trombose e de hemostasia, mas, também, em uma série de doenças, como diabetes, doenças da tireoide e doenças vasculares.
- A retração é o processo final da coagulação e está intimamente ligada à atividade das plaquetas.
- Os métodos coagulométricos mais usuais são: Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), Tempo de Trombina (TT) e dosagem de fibrinogênio.



1 As fases da coagulação sanguínea são:

- a) () Fase vascular, fase plaquetária, fase plasmática.
- b) () Fase tamponamento, fase plaquetária, fase vascular.
- c) () Fase vascular, fase tamponamento, fase plasmática.
- d) () Fase leucocitária, fase plaquetária, fase vascular.
- e) () Fase leucocitária, fase plaquetária, fase vascular.

2 A base dos testes clínicos da coagulação é a utilização de ensaios funcionais que verifiquem a velocidade de formação do coágulo. Qualquer defeito ao longo da via de formação do coágulo dá um resultado anormal. Marque a alternativa que apresenta o exame laboratorial que, quando prolongado, pode indicar um defeito na via extrínseca da coagulação:

- a) () Tempo de tromboplastina parcial.
- b) () Tempo de protrombina.
- c) () Tempo de trombina.
- d) () Tempo de coagulação.

3 A avaliação do tamanho e da morfologia das plaquetas se torna útil no diagnóstico de pacientes com várias desordens plaquetárias, por isso, o VPM é de grande importância, particularmente, nas trombocitopenias e nas trombocitoses. Anormalidades clínicas significativas também podem ser detectadas, mesmo se a contagem de plaquetas estiver nos limites normais. Indique se a afirmativa é verdadeira ou falsa.

4 A dosagem dos fatores de coagulação e a contagem das plaquetas determinam se os diversos componentes da hemostasia estão dentro de limites compatíveis com a coagulação normal. O anticoagulante de escolha utilizado nos estudos dos fatores de coagulação é:

- a) () Oxalato de Sódio.
- b) () Citrato de Sódio.
- c) () Heparina.
- d) () EDTA.

HEMOTERAPIA E BANCO DE SANGUE

1 INTRODUÇÃO

A imuno-hematologia é uma disciplina associada à biologia, incluindo imunologia, hematologia, genética, biologia molecular e bioquímica. Neste tópico, serão apresentados os conhecimentos básicos de imuno-hematologia, além de demonstrar as propriedades dos antígenos e dos anticorpos dos principais grupos sanguíneos e os aspectos básicos dos testes laboratoriais imunológicos (GIRELLO; KUHN, 2002).

A imunologia é a área da ciência que estuda os mecanismos imunológicos relacionados às células e às moléculas do sistema imune. O enfoque deste tópico será o de introduzir as reações imunológicas (hipersensibilidade, autoimunidade e ação do sistema complemento) aos antígenos eritrocitários (STEPHENS et al., 2013).

A hemoterapia é o campo da medicina que envolve a obtenção e infusão de componentes sanguíneos a fim de tratar diversas condições de saúde. Ao falar em hemoterapia, logo nos remetemos as atuações em bancos de sangue e agências transfusionais, além dos serviços relacionados às células-tronco como transplantes de medula óssea. Em linhas gerais a hemoterapia e a hematologia caminham juntas (GIRELLO; KUHN, 2002).

2 HEMOTERAPIA

A definição de hemoterapia e os principais conceitos ligados a ela serão descritos a seguir:

A hemoterapia é uma especialidade médica, estruturada e subsidiária de diversas ações médico-sanitárias corretivas e preventivas de agravo ao bem-estar individual e coletivo, integrando, indissolivelmente, o processo de assistência à saúde. É o ramo da hematologia que se utiliza de sangue e dos derivados (hemocomponentes) para auxiliar na terapêutica de doenças hematológicas ou não, assim como no manejo de pacientes traumatizados, grandes queimados e no preparo cirúrgico (BRASIL, 2001).

Os componentes sanguíneos ou hemocomponentes são (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001):

- Concentrado de hemácias.
- Plasma fresco congelado.
- Concentrado de plaquetas (por produção randômica ou aférese).
- Crioprecipitado.

Já os derivados sanguíneos ou hemoderivados são fabricados através do plasma (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2001):

- Albumina.
- Imunoglobulinas.
- Fatores de coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protombínicos).

FIGURA 11 – PRODUÇÃO DE HEMOCOMPONENTES



FONTE: A autora

2.1 HISTÓRICO DA HEMOTERAPIA NO BRASIL

A hemoterapia brasileira, desde sempre, demonstra a busca por uma organização e por um modelo-característico no nosso país. As técnicas pioneiras de transfusão ficaram em evidência nas mãos de alguns cirurgiões no intento de salvar vidas. Surgiram, assim, os primeiros serviços de transfusão nos anos 1940; o advento da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH), em 1950; a Campanha da Doação Voluntária da SBHH, de 1980; e o Programa Nacional de Sangue com a criação de hemocentros. Hoje, a hemoterapia está acoplada à hematologia, serviços de hemoterapia de excelência na maioria dos hospitais e hemocentros de qualidade (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005).

O hemoterapeuta vai deixando um papel passivo, tornando-se um especialista de destaque nas comunidades médica, hospitalar e universitária, implementando tecnologia e conhecimento em benefício dos pacientes. A nova fronteira que é apresentada à hemoterapia no século XXI se relaciona a tudo aquilo que a medicina considera, hoje, como ciência de ponta, como a biologia molecular, a engenharia genética e a terapia celular (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005).

2.2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA HEMOTERAPIA

Dentre as principais atividades na hemoterapia, encontram-se a captação e a seleção de doadores, a pré-triagem, as triagens clínica e hematológica dos doadores, a coleta de sangue, o armazenamento, os exames imuno-hematológicos e a sorologia do sangue e da transfusão, além do direcionamento de doadores inaptos (BRASIL, 2004).

FIGURA 12 – ESQUEMA DAS ATIVIDADES NA HEMOTERAPIA



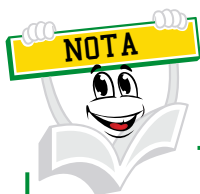
FONTE: A autora

A hemoterapia moderna se desenvolveu baseada no preceito racional de se transfundir somente o componente que o paciente necessita, baseado em avaliação clínica e/ou laboratorial, não havendo indicações de sangue total. A maioria das padronizações de indicação de hemocomponentes está baseada em evidências determinadas por meio da análise de grupos de pacientes, nunca devendo ser empíricas ou baseadas somente na experiência do profissional médico envolvido (BRASIL, 2015).

A transfusão sanguínea tem, como base, renovar as células sanguíneas responsáveis pelo transporte de oxigênio, manter a volemia e a hemostasia. Orienta-se uma prática transfusional não focada em exames laboratoriais, mas concentrada nas necessidades clínicas do paciente. Sabemos que, apesar de todas as medidas preventivas, ainda existem riscos no processo de transfusão de sangue (doença infecciosa, imunossupressão, aloimunização), devendo ser realizado somente quando existe indicação precisa, além de nenhuma outra opção terapêutica (BRASIL, 2015).

As solicitações para transfusões sanguíneas e os hemocomponentes devem ser feitos apenas por profissionais médicos, em formulários específicos que contenham informações suficientes para uma correta identificação do receptor.

No âmbito mundial, a doação de sangue não acompanha a demanda das transfusões, os hemocentros têm dificuldades de manter o estoque de sangue para atender às necessidades específicas e emergenciais, colocando em risco a saúde e a vida da população. Até o momento, apesar dos esforços científicos, ainda não se encontrou, para o sangue, um substituto na sua totalidade (RODRIGUES; REIBNITZ, 2011).



A doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada.

3 TRIAGEM CLÍNICA DOS CANDIDATOS A DOADORES DE SANGUE

A captação de doadores de sangue é a primeira fase do processo transfusional. Utiliza-se, como ferramenta, a comunicação social. Dentre elas, pode-se destacar algumas técnicas, como campanhas, cursos, reuniões e palestras, todos a favor de ações cidadãs solidárias, objetivando a disseminação do hábito de doação voluntária, trabalhando a informação, a conscientização e a formação da população (BRASIL, 2004).

Toda doação de sangue é de caráter altruísta, voluntário e não deve ter qualquer tipo de bônus ao doador. Portanto, a doação de sangue depende da filantropia do doador e do entendimento deste quanto às positivities em se doar e em se receber aquele sangue. Para se obter uma doação segura, há a necessidade de o doador manter uma boa saúde. Portanto, faz-se necessário criar o perfil epidemiológico do doador (VÁSQUEZ; IBARRA; MALDONADO, 2007).

3.1 CANDIDATO À DOAÇÃO

O candidato deve se apresentar ao serviço de hemoterapia, portando documento de identificação com foto. Idade entre 16 e 69 anos, desde que, se menor de idade, deve estar acompanhado dos pais e/ou responsáveis legais, e, após os 65 anos, o candidato à doação deve ter feito uma doação, pela primeira vez, antes de completar 60 anos. São aptas à doação de sangue pessoas saudáveis, além de ser necessário ter acima de 50kg. Os candidatos não devem possuir antecedentes e/ou grande vulnerabilidade para a transmissão de doenças veiculadas pelo sangue (BRASIL, 2015).

3.2 TRIAGEM CLÍNICA

Os candidatos à doação de sangue são encaminhados para uma triagem clínica, a partir da qual um profissional especializado deve coletar os dados a fim de tabular os critérios desejáveis para se ter uma doação saudável. Essa triagem

deve ocorrer nos instantes que antecedem a coleta de sangue do doador. Se apto à triagem clínica, o candidato à doação passa por outra triagem, esta, no entanto, é hematológica, e visa analisar o perfil das hemácias e das plaquetas do doador, além da saúde no momento da doação (BRASIL, 2015).

As triagens clínica e hematológica visam proteger a saúde do doador e a saúde do receptor. Dessa forma, devem ser verificados, dentre outros:

- Peso;
- Pressão Arterial (PA);
- Temperatura;
- Taxa de hemoglobina (Hb) ou de hematócrito (Ht).

Nessa triagem, os candidatos passam por uma entrevista com o profissional da saúde, de forma reservada, com um questionário padronizado por legislação, com perguntas de cunhos clínico e epidemiológico. A etapa que sucede a triagem clínica é a coleta do doador apto. Caso o candidato seja considerado impossibilitado, de forma temporária ou definitiva, é liberado após a orientação (BRASIL, 2004).

Além das medidas adotadas, o serviço hemoterápico deve disponibilizar, ao candidato à doação, uma forma sigilosa do próprio doador, e informar se deve ser excluído o material coletado. Dessa forma, caso o candidato tenha omitido alguma informação durante a entrevista, tem a oportunidade de corrigir, caso acredite que essa omissão possa trazer malefícios à saúde do receptor. Mesmo que o doador faça o voto de autoexclusão, a bolsa de sangue deve ser coletada e descartada posteriormente (CARRAZZONE; BRITO; GOMES, 2004).

3.3 COLETA DO SANGUE

Antes de encaminhar o candidato à sala de coleta de sangue, o profissional da triagem analisa, naquele momento, a saúde clínica do doador, e decide, com o doador, o tipo de doação que este pode fazer. Há duas formas de doação de sangue: a) coleta de sangue total, sendo coletada uma bolsa de sangue do paciente com cerca de 450mL, em um processo que dura cerca de 15 minutos; ou b) coleta por aférese, que permite a obtenção de um hemocomponente específico, conforme a necessidade do paciente: concentrado de plaquetas, plasma ou leucócitos etc.). O material utilizado nas coletas deve ser descartável (BRASIL, 2007).

3.4 EXAMES LABORATORIAIS DO DOADOR

Os principais e obrigatórios exames imuno-hematológicos e sorológicos que devem ser realizados na amostra do doador são (BRASIL, 2015):

Exames imuno-hematológicos:

- Tipagem sanguínea ABO (direta e reversa);
- Determinação do Fator Rh (pesquisa do antígeno D fraco, se necessário);
- Pesquisa De Anticorpos Irregulares (PAI).

Exames sorológicos:

- Doença de Chagas;
- Hepatite B;
- Hepatite C;
- Infecção pelo HIV/AIDS;
- Infecção pelo HTLV-I/II;
- Sífilis.

3.4.1 Doença de Chagas

O protozoário, mais comumente visto na América Latina, *Trypanosoma cruzi*, é o responsável pela Doença de Chagas. Esse protozoário causa graves distúrbios cardíacos e gastrointestinais em, aproximadamente, 30% dos pacientes parasitados, mesmo após um período maior de infecção (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

O *trypanosoma cruzi*, agente etiológico da Doença de Chagas, pode ser transmitido através do ato transfusional. A detecção, em exames laboratoriais, ainda gera lacunas, podendo passar despercebido. Há um agravamento, quando se analisam as indicações clínicas para as transfusões, e se percebe que há um aumento das transfusões sem a real necessidade. Com exceção dos hemoderivados, que são submetidos à esterilização (como a albumina, a imunoglobulina humana normal ou gamaglobulina), todos os demais hemocomponentes são passíveis de transmitir o *Trypanosoma cruzi* (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

As técnicas sorológicas, atualmente, empregadas para a detecção da infecção pelo *T. cruzi*, são (BRASIL, 2015):

- Elisa (ensaio imunoenzimático).
- Hemoaglutinação indireta (HAI).
- Imunofluorescência indireta (IFI).

Para a triagem de doadores de sangue, a Portaria da Consolidação nº 5 exige a realização de um teste imunoenzimático de alta sensibilidade. Devido à idiosincrasia, esse teste acusa, facilmente, a infecção pela Doença de Chagas, o que eleva essa doença a um patamar das principais doenças que causam inaptidão definitiva do doador (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

3.4.2 Hepatites B e C

As hepatites virais são doenças causadas por agentes etiológicos com tropismo, ou seja, que possuem capacidade de infecção seletiva, primeiramente, pelo fígado. Possuem características epidemiológicas, clínicas, imunológicas e laboratoriais semelhantes, mas apresentam particularidades importantes (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

Para fins da vigilância epidemiológica, as hepatites virais se agrupam, segundo o modo de transmissão: grupo com transmissão parenteral/sexual (a exemplo da hepatite B, da hepatite C – responsável por, aproximadamente, 90% das hepatites transmitidas pelas transfusões de sangue e hemoderivados – e hepatite D) e grupo com transmissão fecal-oral (a exemplo da hepatite A e da hepatite E) (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

O vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HVC) se localizam, preferencialmente, no plasma. Do ponto de vista transfusional, todos os indivíduos que tiverem antecedentes de hepatite viral, após os 10 anos de idade, são, definitivamente, inaptos para a doação de sangue (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

3.4.3 Hepatite B

Os principais marcadores sorológicos da hepatite B são:

- anti-HBe;
- anti-HBs, anti-HBc (anticorpo contra o antígeno do core).
- HBeAg (antígeno “e”).
- HBsAg (antígeno de superfície).
- IgM, anti-HBc (IgM + IgG).

O HbsAg (HBsAg) e o anti-HBc IgM caracterizam a infecção aguda. O anti-HBc IgG, o anti-HBe e o anti-HBs viabilizam a avaliação do desenvolvimento clínico da infecção. Em, aproximadamente, 5 a 10% dos casos de infecção pelo vírus da hepatite B, não há desenvolvimento de imunidade, configurando a evolução para a forma crônica (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

As medidas de controle sorológico reduzem a incidência de hepatite B transmitida pelo sangue. Na triagem de doadores, atualmente, são pesquisados, obrigatoriamente, conforme a Portaria da Consolidação nº 5/2017, os marcadores HBsAg e anti-HBc. Vale lembrar que o objetivo da realização desses testes é a proteção do receptor, e não o diagnóstico das hepatopatias entre os candidatos voluntários à doação de sangue (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

3.4.4 Hepatite C

Anti-HCV é um marcador sorológico utilizado para detectar a hepatite C. Geralmente, é encontrado cerca de 70 dias após a infecção. A detecção precoce só é possível através da biologia molecular, que permite a replicação e a identificação do DNA viral (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

Segundo a Portaria da Consolidação nº 5/2017, quando ocorrer soroconversão confirmada, isto é, comprovada pelos testes confirmatórios em doador de sangue que, em doações prévias, apresentar sorologia não reativa para a infecção pelo HCV, deve-se instaurar um processo de retrovigilância.

São inabilitados, de forma permanente, os candidatos que tenham doado a única unidade de sangue transfundida em um paciente que tenha apresentado soroconversão para hepatite C. São inabilitados, por um ano, como doadores de sangue ou hemocomponentes, os candidatos que, nos 12 meses precedentes, tenham sido expostos a homens ou a mulheres que tenham tido relação sexual com alguém com uma prova positiva de hepatite C (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

3.4.5 HIV

A síndrome de imunodeficiência adquirida (Sida), ou *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (Aids), é causada por um vírus chamado de *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). O Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) é encontrado, principalmente, nos leucócitos e no plasma. O diagnóstico laboratorial, que revela a presença de anticorpos contra o HIV no sangue, indica que a pessoa já esteve em contato com o vírus, mas não é suficiente para fazer o diagnóstico da Aids. O resultado positivo não significa doença (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

Embora a AIDS pós-transfusional seja rara, deve-se manter cuidado, além de um olhar atento para os receptores de sangue e para quem administra e manipula as bolsas de sangue e hemoderivados. Esse vírus é transmitido através do contato com o sangue ou plasma de indivíduos saudáveis, porém, infectados. Geralmente, esses indivíduos que aparentam estar saudáveis tendem a doar o sangue, fazendo uma veiculação da doença através da transfusão. O receptor da doação infectada pode permanecer assintomático ou manifestar a doença (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

São testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV (testes sorológicos): ensaio por imunoabsorção ligado à enzima (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay* – Elisa), ensaio imunoenzimático (*Enzyme Immuno Assay* – EIA), ensaio imunoenzimático com micropartículas (*Microparticle Enzyme Immuno Assay* – Meia) e ensaio imunoenzimático com quimioluminescência (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

São testes confirmatórios: 1) testes sorológicos (detecção de anticorpos anti-HIV): imunofluorescência indireta, imunoblot, Western Blot; 2) testes virais (detecção de RNA ou DNA do HIV): teste de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase (*Polimerase Chain Reaction* – PCR), além da amplificação sequencial de ácidos nucleicos (*Nucleic Acid Sequence Based Amplification* – Nasba) (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

Segundo a Portaria da Consolidação nº 5, devem ser realizados dois testes. Um dos testes deve ser imunoenzimático. O segundo teste pode ser por ensaio imunoenzimático com quimioluminescência ou por outra técnica com princípio metodológico ou antigênico distinto do primeiro teste. A infecção pelo HIV/Aids está entre as principais causas de inaptidão definitiva para doação de sangue.

Quando ocorre uma soroconversão, após a doação, é confirmada pelos testes descritos, e se inicia um processo de retrovigilância, a fim de determinar como e quando ocorreu, e quais os riscos receptores podem ter sido submetidos (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010).

Em determinadas situações, outros exames podem ser solicitados, além dos que já foram citados, como a sorologia para o citomegalovírus. Em regiões com grande percentual de transmissão de malária, deve ser realizado, também, o exame parasitológico do sangue, comumente conhecido por gota espessa. O resultado desses exames deve ser reportado aos serviços hemoterápicos, garantindo a qualidade do hemocomponente a ser transfundido e preconizando os hemocomponentes que devem ser mantidos ou descartados no hemocentro (BRASIL, 2007).

A biologia molecular tem permitido um melhor conhecimento a respeito dos sistemas antigênicos que envolvem a transfusão de hemocomponentes. Os laboratórios de imuno-hematologia processam os exames dos doadores e dos receptores, realizam controle de qualidade dos reagentes e encaminham os resultados para os setores responsáveis (OLIVEIRA; RIBEIRO; VIZZONI, 2013).

A fim de manter a qualidade e a segurança na transfusão de hemocomponentes, faz-se necessária a realização do controle imuno-hematológico, ou seja, exames do sangue total, hemocomponentes e hemoderivados, antes que ocorra a transfusão (BRASIL, 2015).

Presumindo que certos exames patológicos, como hepatite C, HTLV e Doença de Chagas, podem não ser detectados nas amostras dos doadores, essas doenças podem ser transmitidas e não acusar sintomas por anos. Dessa forma, o exame de prova de compatibilidade entre doador e receptor fica comprometido. Essas ocorrências indicam que pesquisas são necessárias para avaliar as características sorológicas pré-transfusionais. Testar patologias que podem ser transmitidas, através da transfusão, antes que ela ocorra, auxilia na tomada de decisão de medidas terapêuticas, amortizando os riscos de comorbidade (BRASIL, 2017).

4 PROCESSOS IMUNO-HEMATOLÓGICOS PARA TRANSFUSÃO

Essas informações são baseadas no Manual de Biossegurança da Secretaria da Saúde (2001), no Manual de Procedimentos para os Serviços de Saúde (2001), e na RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010.

4.1 TIPAGEM ABO: DIRETA E REVERSA



Assista a um vídeo dos tipos sanguíneos em <https://www.youtube.com/watch?v=paFneHgFy7o>.

A tipagem ABO é definida por meio das provas direta e reversa. A **prova direta** pesquisa se existem antígenos do sistema ABO nas hemácias do indivíduo. Utilizam-se os soros Anti-A, Anti-B e Anti-A,B. A **prova reversa**, por sua vez, demonstra a presença de anticorpos do sistema ABO no soro ou no plasma do indivíduo. Utilizam-se hemácias tipadas A e B. A prova reversa é uma contraprova essencial para a conclusão do exame. Se um anticorpo não for identificado na amostra, deve-se verificar vencimento, lote e controle de qualidade das hemácias comerciais utilizadas.



Por que o sistema ABO é considerado o mais importante na medicina transfusional?

A importância do sistema ABO na prática transfusional está relacionada à gravidade das reações transfusionais hemolíticas, devido à presença regular, no plasma do receptor, de anticorpos “naturais” contra os antígenos A e B. Os anticorpos “naturais” causam hemólise predominantemente intravascular, podendo levar o receptor à morte.

4.2 TIPAGEM RH – ANTÍGENO D (SISTEMA RHESUS)

O sistema Rh é o maior e mais complexo sistema de grupos sanguíneos, representando um dos sistemas de maior interesse clínico, pelo envolvimento na doença hemolítica perinatal, nas reações transfusionais hemolíticas e nas anemias hemolíticas autoimunes. Os principais antígenos do Sistema Rh são: D, C/c, E/e. Esses cinco antígenos são os que mais induzem à produção dos anticorpos que estão relacionados com a maioria dos problemas associados à aloimunização por transfusão e gestação.

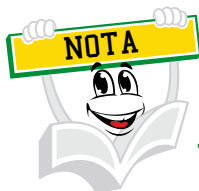
A determinação do Rh indica a presença do antígeno D do Sistema Rhesus nas hemácias do paciente. O controle do Rh é um reativo que não possui, na sua composição, anticorpos eritrocitários, principalmente, o anticorpo Anti-D. É realizado em paralelo, com os demais testes, para detectar erros ou patologias prévias existentes que podem gerar positividade do exame de controle (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A pesquisa do D fraco é realizada em amostras que não reagem aos testes de aglutinação com soro anti-D. A utilização se dá para o fim de detectar o anticorpo que se forma fracamente. Nesse exame, é necessário usar técnicas, como Coombs Indireto, para confirmar a positividade ou a negatividade (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

4.3 PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES (PAI)

Pesquisa de anticorpo irregular tem, como finalidade, encontrar, no soro do paciente, aloanticorpos irregulares. Esse aloanticorpos se voltam contra anticorpos importantes. Geralmente, são associados às reações transfusionais (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

A PAI é capaz de impedir a transfusão em um receptor que possui anticorpos clinicamente significantes com hemácias que apresentam o antígeno correlato. Essa pesquisa é realizada com o soro do paciente, através da técnica em tubos ou em cartelas de gel com meios para inoculação (LISS, PEG e ENZIMAS). Esses meios têm o objetivo de aumentar a sensibilidade do teste.



Anticorpos naturais: são anticorpos formados contra antígenos não presentes no organismo e sem necessidade de contato prévio.
Ex.: sistema ABO.

Anticorpos irregulares: são anticorpos formados a partir da exposição a um antígeno. A ocorrência não esperada. Ex.: aloimunização pelo sistema Rh.

Anticorpos completos: promovem aglutinação de hemácias em meio salino. Ex.: IgM.

Anticorpos incompletos: reagem com antígeno, mas não promovem aglutinação de hemácias. Ex.: IgG.

Anticorpos frios: reagem bem em temperaturas baixas – 4 a 18°C. Ex.: IgM.

Anticorpos quentes: reagem bem à temperatura corporal. Ex.: IgG.

4.4 PROVA DE COMPATIBILIDADE (PROVA CRUZADA)

A prova de compatibilidade, conhecida como prova cruzada, baseia-se na mistura ou no cruzamento do soro do receptor com as hemácias do doador. A aplicação desse teste de compatibilidade tem o intuito de procurar, no soro do receptor, anticorpos contra os antígenos específicos do grupo sanguíneo do doador, determinando a possibilidade de transfusão da bolsa de hemocomponentes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Para obter um resultado melhor e fidedigno, pode-se utilizar a adição de substâncias potencializadoras durante os testes de compatibilidade. A prova cruzada não impede que ocorra a aloimunização, nem mesmo detecta erros durante o processo. Caso aconteça de o resultado de uma tipagem ABO estar errado, a prova de compatibilidade determina incompatibilidade, e isso ocorre apenas no sistema ABO. Já no sistema Rhesus, isso não geraria problema ao receptor. Assim, o sangue de um doador Rh positivo que, anteriormente, havia sido classificado como Rh negativo, durante a prova de compatibilidade, deve ser considerado compatível (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

5 PRODUTOS HEMOTERÁPICOS

Os processos, desde a obtenção de produtos hemoterápicos, até a administração no receptor, são amplos, e possuem diversas etapas. Esses processos são fundamentados em normativas que os regulam e os fiscalizam. Os produtos obtidos são hemocomponentes (produtos gerados a partir da coleta de sangue total, por meios de processos físicos) e hemoderivados (produtos obtidos em escala industrial, a partir do fracionamento do plasma por processos físico-químicos (BRASIL, 2007).

5.1 SANGUE TOTAL (ST)

É o sangue do doador antes de ser submetido ao fracionamento para obtenção de hemocomponentes. Atualmente, não existe indicação clínica para a transfusão, portanto, a aplicabilidade foi alterada para hemocomponentes específicos a cada caso. Apresenta todos os componentes sanguíneos, porém, os fatores de coagulação e as plaquetas possuem quantidades insuficientes para garantir a serventia à hemoterapia (VERRASTRO, 2005).

5.2 CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (CH)

O CH é um dos tipos de hemocomponente obtido a partir do fracionamento da bolsa de sangue total. A separação ocorre após a centrifugação ou a sedimentação das hemácias contidas no ST e a remoção de cerca de 200 mL do plasma. O volume varia entre 220 a 280 mL. O conteúdo prevalente nesse volume é de hemácias, e, em pequenas quantidades, há leucócitos, plaquetas e plasma. A indicação clínica é para melhorar a oxigenação celular e o controle de anemias. A cada unidade de CH transfundida para um adulto de 70kg, aumenta a concentração de hemoglobina em 1 g/dL (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

O CH deve ser refrigerado entre 2°C e 6°C, em geladeira específica para esse hemocomponente. Se a bolsa do CH possuir solução anticoagulante, o hematócrito pode variar de 50% a 70%. Os CH podem ser desleucocitados com a utilização de filtros para leucócitos pela técnica de lavagem, com solução salina fisiológica, preferencialmente, em sistema fechado (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

FIGURA 13 – BOLSA DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS



FONTE: A autora

5.3 CONCENTRADO DE PLAQUETAS (CP)

O CP é um dos tipos de hemocomponente obtido a partir do fracionamento da bolsa de sangue total ou por aférese. Durante o processo de fracionamento, é possível retirar cerca de 50mL de CP. Já no processo de aférese por doador único, consegue-se um volume de cerca de 300 mL. Na sua composição, é possível encontrar, em pequenas quantidades, hemácias e leucócitos (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

5.4 CONCENTRADO DE GRANULÓCITOS (CG)

O CG é um dos tipos de hemocomponente obtido por aférese de um único doador. Consegue um volume aproximado de 300mL. Na sua composição é possível encontrar, em menores quantidades, plaquetas, linfócitos, monócitos e hemácias. Por possuir cerca de 20mL de hemácias, é necessário realizar a prova cruzada para garantir a segurança na transfusão (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

5.5 PLASMA COMUM (PC)

Também conhecido por plasma simples, o processo de congelamento se inicia após oito horas da coleta do Sangue Total (ST), com origem através da bolsa de um PFC e com validade vencida. Deve ser armazenado congelado em freezer em temperatura igual ou inferior a 20°C negativos, e tem a validade de cinco anos. O PC não pode ser utilizado para transfusão, e a finalidade é apenas para a produção de hemoderivados industriais (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER, *et al.*, 2002).

5.6 PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC)

O PFC é um dos tipos de hemocomponente obtido a partir do fracionamento da bolsa de sangue total. Esse hemocomponente deve ser congelado em até oito horas após a coleta e ficar armazenado a uma temperatura inferior a 20°C negativos, tendo a validade de 12 meses. Pode ser conservado por mais quatro anos, como matéria-prima para a indústria de fracionamento do plasma. Após o descongelamento, o PFC deve ser transfundido o mais rápido possível, não podendo exceder 24 horas, desde que armazenado entre 2-6°C (ACHKAR *et al.*, 2010).

De acordo com Brener *et al.* (2002), o conteúdo do PFC se resume a proteínas (albumina, globulinas, fatores de coagulação e outras proteínas), carboidratos e lipídeos, além de conter fatores anticoagulantes (antitrombina III, proteína C e proteína S) e fibronectina em níveis hemostáticos. O PFC deve ser armazenado em geladeiras próprias para uso em hemoterapia. O uso do PFC considerado pode ser indicado nas seguintes situações:

- Coagulopatia com reposição maciça de volume.
- Deficiência congênita de fator II, V, VII, X, XI ou XIII, com sangramento anormal; Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT).
- Deficiência dos fatores V e XI, com sangramento ativo ou como preparação de cirurgia, em que não há concentrado de fatores específicos disponíveis.
- Deficiências múltiplas de fatores de coagulação secundárias a CIVD.

- Doença hepática grave.
- Reversão rápida da anticoagulação pela warfarina.
- Transfusão maciça de hemácias associada à deficiência da coagulação.

O volume de uma bolsa de PFC fica em torno de 200mL. Sob as condições de temperaturas ideais (-20°C), é mínima a perda dos fatores V e VIII, os fatores lábeis da coagulação. Um mL de PFC contém, aproximadamente, uma unidade de atividade de fator de coagulação. O descongelamento deve ser realizado em banho-maria a 37°C . Após descongelado, pode ser armazenado por até seis horas, a uma temperatura que varia entre $2-6^{\circ}\text{C}$ (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

A velocidade de infusão, ou seja, o gotejamento do produto, deve estar de acordo com a prescrição médica. Deve ser transfundido entre 15 a 20 minutos, respeitando o estado clínico do paciente. O PFC deve ser administrado na dose de 10 a 20 mL/kg de peso na criança e de uma a duas bolsas no adulto, podendo variar em função da indicação (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

Não há necessidade de realizar o teste da prova cruzada para a transfusão de PFC, porém, deve-se transfundir o receptor com bolsa do mesmo tipo sanguíneo, minimizando riscos de hemólise e reações transfusionais. O PFC não deve ser utilizado para expansão de volume ou reposição proteica, visto que produtos mais seguros, que não oferecem risco de transmissão de doenças ou reações alérgicas aos receptores, estão disponíveis para esse fim, como a albumina sérica (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

5.7 CRIOPRECIPITADO (CRIO)

O CRIO é derivado do plasma após o processo de fracionamento e contém os fatores VIII e XIII, fibrinogênio, fibronectina e fator de Von Willebrand (BRENER *et al.*, 2002).

Para produção, o PFC deve ser descongelado a $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Em seguida, esse plasma precisa ser centrifugado com temperatura de $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e separado do material insolúvel ao frio em circuito fechado. O plasma sobrenadante é removido, deixando-se, na bolsa, a proteína precipitada (10 a 20 ml). Esse crioprecipitado resultante deve ser recongelado em até uma hora após a obtenção, a -20°C , e a validade é de um ano a partir da data de doação. Se permanecer conservado à temperatura de -30°C , a validade passa a ser de dois anos. Deve ser descongelado em banho-maria a 37°C . Após descongelado, pode ser armazenado por até seis horas, a 4°C . O produto deve conter 80 unidades internacionais de Fator VIII e 150 mg/dL de fibrinogênio em todas as unidades analisadas (ACHKAR *et al.*, 2010). Indicação do CRIO:

- Anormalidades do fibrinogênio, congênicas ou adquiridas.
- Deficiência de fator XIII.
- Deficiência de fibrinogênio congênita ou adquirida.

- Doença de Von Willebrand.
- No tratamento da hemofilia A.
- No tratamento da tendência hemorrágica associada à uremia.

O crioprecipitado possui a maior fonte de fibrinogênio disponível. Geralmente, pelo volume extraído do plasma, a bolsa de CRIO tende a ser pequena ou pode ocorrer um agrupamento de vários CRIO's em uma única bolsa, a qual chamamos de *pool*. O produto deve ser descongelado e ter a infusão iniciada rapidamente, devido à perda de atividade do Fator VIII em altas temperaturas (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

O Ministério da Saúde possui uma regulamentação que determina, aos pacientes com hemofilia, o tratamento apenas com o fator VIII industrializado. Após a infusão da bolsa, o paciente é monitorado, principalmente, o fibrinogênio, para evitar a ocorrência de hiperfibrinogenemia, que eleva o risco de sofrer um tromboembolismo (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002).

5.8 ALBUMINA HUMANA

Albumina humana é uma proteína presente no plasma, essencial para o funcionamento do organismo, sendo a mais abundante no corpo humano. A síntese, fora do corpo humano, dá-se através do plasma de doadores de sangue, e a fabricação é na escala industrial, devido à extensa utilização. Dessa forma, é considerada um hemoderivado. Foi desenvolvida na década de 40, e, hoje, é comercializada injetável e possui um alto custo. O processamento ocorre através da técnica de fracionamento do sangue total do doador. Nesse processo, é possível extrair os hemocomponentes (produtos sanguíneos – hemácias, plaquetas) e os hemoderivados (produtos que passam por processos de purificação e estabilização industriais). A transfusão desse produto é apontada como segura, desde que haja controle de qualidade nas amostras analisadas pelo laboratório, e boas práticas na administração do produto (ACHKAR *et al.*, 2010; BRENER *et al.*, 2002). São indicações do tratamento com a albumina humana:

- Usada no tratamento de pacientes que requerem expansão de volume.
- Usada, rotineiramente, como fluido de reposição em muitos procedimentos de plasmaféreses.
- Usada para induzir a diurese em pacientes com baixa dosagem de proteína total ou perda proteica.

LEITURA COMPLEMENTAR

TIPOS DE HEMOCOMPONENTES ESPECIAIS

Observe:

HEMOCOMPONENTES IRRADIADOS

A irradiação de hemocomponentes pode prevenir a doença do enxerto *versus* hospedeiro (geralmente, uma complicação imunológica fatal), associada à transfusão de sangue. Para prevenir essa complicação, os hemocomponentes (concentrado de hemácias e concentrado de plaquetas) são irradiados com raios-gama com dose de, no mínimo, 25GY, diminuindo ou findando a multiplicação dos linfócitos (ACHKAR *et al.*, 2010). Indicações:

- Durante a coleta de medula óssea ou células-tronco do sangue periférico.
- Pacientes submetidos ao TMO autólogo.
- Pacientes submetidos ao transplante de medula óssea autólogo ou alogênico.
- Pacientes tratados com análogos da purina, fludarabina, cladribine e deoxicoformicina.
- Portadores de imunodeficiências congênitas graves.
- Pós-transplante com células do cordão umbilical.
- Receptor com qualquer grau de parentesco com o doador.
- Transfusão de sangue ou componentes coletados em doadores com compatibilidade HLA com o receptor.
- Transfusão em prematuros, com peso inferior a 1200 g.
- Transfusão intrauterina.

HEMOCOMPONENTES LAVADOS

Técnica cujos hemocomponentes (concentrado de hemácias ou concentrado de plaquetas) são lavados com solução salina, com a finalidade de eliminar a maior quantidade possível de plasma (ACHKAR *et al.*, 2010). Indicações:

- Pacientes com ausência comprovada de imunoglobulina IgA.
- Pacientes com reações alérgicas graves.

COMPONENTES DESLEUCOTIZADOS

É um procedimento que utiliza filtros específicos com a finalidade de remover o total ou a parcial de leucócitos de glóbulos vermelhos (hemácias) e das plaquetas (ZAGO *et al.*, 2013). Indicações:

- Anemias hemolíticas hereditárias.
- Hemoglobinopatias.
- Pacientes candidatos a um transplante de medula óssea e receptores de medula óssea.
- Pacientes com sorologia não reagente para CMV.
- Prevenção de reações transfusionais febris não hemolíticas em pacientes poli transfundidos.
- Prevenções de complicações relacionadas à transfusão de hemocomponentes causadas pela exposição do receptor aos leucócitos do doador.
- Síndromes de imunodeficiência congênitas.

PROCEDIMENTOS ESPECIAIS EM IMUNO-HEMATOLOGIA

Seguem em destaque:

AFÉRESE

Trata-se da obtenção de um componente específico do sangue através de uma máquina coletora, que separa os componentes por meio de centrifugação, permitindo a coleta seletiva de um ou mais dos componentes. Ao realizar procedimentos de aférese, um médico deve estar presente e a equipe deve ser treinada para lidar com qualquer situação emergencial. Ainda, o local deve estar equipado para suprir as necessidades desse atendimento emergencial (ZAGO *et al.*, 2013). Deve-se ter os seguintes cuidados com o doador:

- Realizar hemograma completo com contagem plaquetária antes da coleta por aférese;
- O doador de aférese deve ter uma contagem de plaquetas acima de 150.000/mm³.

PLAQUETAFÉRESE

É a remoção, para fins transfusionais, de plaquetas. São empregados os métodos da coleta de sangue (ACHKAR *et al.*, 2010). Deve-se ter os seguintes cuidados com o doador:

- intervalo mínimo entre duas plaquetaféreses de 48 horas;
- intervalo entre uma plaquetaférese e uma doação de sangue total com, no mínimo, oito semanas;
- testes sorológicos com normas técnicas estabelecidas para o sangue total, sendo realizados previamente ao procedimento;
- testes sorológicos com validade de, no máximo, dez dias. Após a coleta, o dia da coleta como sendo o primeiro dia.

PLASMAFÉRESE TERAPÊUTICA

É um procedimento especial que consiste na remoção do plasma, com finalidade terapêutica. A plasmaférese deve ser executada, exclusivamente, por profissional capacitado e treinado. O produto obtido na aférese terapêutica é exclusivo para pacientes que necessitam de reposição de proteínas da coagulação, e não deve ser usado para fins transfusionais em outros pacientes (ZAGO *et al.*, 2013).

RESUMO DO TÓPICO 5

Neste tópico, você aprendeu que:

- A hemoterapia é o campo da medicina que envolve a obtenção e a infusão de componentes sanguíneos, a fim de tratar de diversas condições de saúde.
- Com apenas uma doação sanguínea, é capaz de serem fracionados quatro hemocomponentes.
- As doações de sangue são altruístas e voluntárias. Não podem gerar ônus e nem bônus ao doador.
- Os principais exames imuno-hematológicos realizados no doador e no paciente são: tipagem sanguínea ABO (direta e reversa); determinação do Fator Rh (pesquisa do antígeno D fraco, se necessário); e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI).
- Os principais exames sorológicos realizados com a amostra do doador são: doença de Chagas; hepatite B; hepatite C; infecção pelo HIV/AIDS; infecção pelo HTLV-I/II; e sífilis.
- Os componentes sanguíneos ou hemocomponentes são concentrados de hemácias, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e crioprecipitado.
- Os derivados sanguíneos ou hemoderivados, fabricados através do plasma, são albumina, imunoglobulinas e fatores de coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protombínicos).



Ficou alguma dúvida? Construímos uma trilha de aprendizagem pensando em facilitar sua compreensão. Acesse o QR Code, que levará ao AVA, e veja as novidades que preparamos para seu estudo.





- 1 Com relação ao controle imuno-hematológico, faça as associações corretas, de acordo com os principais conceitos:

Conceitos:

- a)(☐) É a área da ciência que estuda os mecanismos imunológicos relacionados às células e às moléculas do sistema imune, assim como reações imunológicas (hipersensibilidade, autoimunidade e ação do sistema complemento) aos antígenos eritrocitários.
- b)(☐) São anticorpos formados contra antígenos não presentes no organismo e sem necessidade de contato prévio.
- c)(☐) Tem, como objetivo, pesquisar, no soro do paciente, a presença de aloanticorpos irregulares voltados contra antígenos clinicamente significantes de importância transfusional e/ou gestacional.
- d)(☐) É o estudo dos antígenos presentes nas hemácias ou eritrócitos (células vermelhas do sangue), dos anticorpos correspondentes e do significado clínico. Relaciona-se à hemoterapia ou medicina transfusional.
- e)(☐) Consiste na mistura do soro do receptor com as hemácias do doador, com a finalidade de investigar, no soro ou plasma do receptor, a presença de anticorpos contra os antígenos de grupos sanguíneos presentes nas hemácias do doador.

Testes:

- 1) PROVA DE COMPATIBILIDADE
- 2) IMUNO-HEMATOLOGIA
- 3) PESQUISA DE ANTICORPOS IRREGULARES
- 4) ANTICORPOS NATURAIS
- 5) IMUNOLOGIA

- 2 Com relação à triagem sorológica, dentro da imuno-hematologia, julgue as afirmativas a seguir como verdadeiras ou falsas:

- (☐) A Aids pós-transfusional, por ser extremamente rara, não deve ser motivo de preocupação permanente para os indivíduos que manipulam ou administram sangue ou derivados, mesmo que a doença possa ser transmitida pelo sangue ou plasma de indivíduos saudáveis, mas infectados.

- () A doença de chagas é causada pela infecção com um protozoário parasita, o trypanosoma cruzi, que é encontrado, principalmente, na América Latina. O risco de desenvolvimento de complicações cardíacas ou gastrintestinais severas, apresentado pelos indivíduos infectados, é de cerca de 30%. É comum as complicações surgirem muito tempo depois da infecção inicial. Embora o seguimento de doadores soropositivos não tenha encontrado evidências de transmissão da doença, os parasitas são detectáveis na circulação sanguínea, e, potencialmente transmissíveis, décadas após a imigração, fortalecendo a lógica da avaliação de doadores.
- () As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos com tropismo primário pelo tecido hepático, que apresentam características epidemiológicas, clínicas, imunológicas e laboratoriais semelhantes, porém, com importantes particularidades. Para fins de vigilância epidemiológica, as hepatites virais se agrupam, segundo o modo de transmissão: o grupo com transmissão parenteral/sexual (a exemplo da hepatite B, da hepatite C, responsável por, aproximadamente, 90% das hepatites transmitidas pelas transfusões de sangue e derivados e a hepatite D) e o grupo com transmissão fecal-oral (a exemplo da hepatite A e da hepatite E). O vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV) se localizam, preferencialmente, no plasma. Do ponto de vista transfusional, todos os indivíduos que tiverem antecedentes de hepatite viral, após os 10 anos de idade, são, definitivamente, inaptos para a doação de sangue.
- () O principal marcador sorológico da hepatite C é o anti-HCV, detectado, aproximadamente, 70 dias após a infecção. A medida de ALT é variável ao longo do tempo. Dessa forma, apenas utilizando métodos de biologia molecular que permitam a identificação do DNA viral é possível detectar, mais precocemente, a infecção.

Assinale a alternativa compatível:

- a) () V – F – V – F.
- b) () F – V – F – V.
- c) () F – V – V – V.
- d) () V – F – F – F.

- 3 A transfusão sanguínea gera alguns riscos para o paciente, entretanto, se a transfusão for realizada com cuidado e precauções, o risco é quase nulo. Com relação aos benefícios da transfusão sanguínea, julgue se as afirmativas são verdadeiras ou falsas:

- () A transfusão de sangue reduz os sintomas associados à anemia, como cansaço e falta de ar, e pode salvar vidas.
 - () A transfusão sanguínea não gera nenhum benefício ao paciente.
 - () Em caso de acidente, em que o paciente perde muito sangue, não é indicado realizar transfusão sanguínea porque os riscos são maiores do que os benefícios.
 - () É a forma de reposição de sangue durante cirurgias ou a perda excessiva de sangue em acidentes graves.
-
- a) () V – F – F – V.
 - b) () F – V – V – F.
 - c) () F – F – V – V.
 - d) () F – F – V – F.

REFERÊNCIAS

ACHKAR *et al.* **Guia de condutas hemoterápicas**. 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. **Manual técnico de hemovigilância – investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de informação: sangue e hemoderivados: rede física, produção, gastos públicos com hemoterapia e consumo de hemoderivados**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. OPAS. **Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde–Opas, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. **Portaria Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**. Capítulo II: do sangue, hemocomponentes e hemoderivados. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. **RDC nº 57, de 16 de dezembro de 2010**. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRENER, S.; CAIAFFA, W. T.; PROIETTI, F. A.; SAKURAI, E. Fatores associados à aptidão clínica para a doação de sangue – determinantes demográficos e socioeconômicos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 1, p. 108-119, 2002.

CAGNOLATI, D. *et al.* **Hemostasia e distúrbio da coagulação**. 2014. Disponível em: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf. Acesso em: 24 fev. 2021.

CARRAZZONE, C. F. V.; BRITO, A. M. de; GOMES, Y. M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 93-98, 2004.

COMAR, S. R.; DANCHURA, H. S. M.; SILVA, P. H. Contagem de plaquetas: avaliação de metodologias manuais e aplicação na rotina laboratorial. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 6, p. 431-436, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600011&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 18 abr. 2021.

FARIAS, M. G.; DAL BÓ, S. Importância clínica e laboratorial do volume plaquetário médio. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 4, p. 275-281, 2010.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001.

GIRELLO, A. L.; KÜHN, T. I. B. **Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária**. 2002.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, A. H. P. **Fundamentos em hematologia**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

JUNQUEIRA, P. C.; ROSENBLIT, J.; HAMERSCHLAK, N. História da hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 3, p. 201-207, 2005.

LORENZI, T. F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

OLIVEIRA, M. B. S. C.; RIBEIRO, F. C.; VIZZONI, A. G. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, 2013.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 4, p. 534-553, 2010.

RODRIGUES, R. S. M.; REIBNITZ, K. S. Estratégias de captação de doadores de sangue: uma revisão integrativa da literatura. **Texto e Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 20, n. 2, p. 384-391, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072011000200022&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 24 abr. 2021.

STEPHENS, P. R. S. *et al.* **Hematologia e imunologia aplicadas em imuno-hematologia**. 2013. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13401/2/Conceitos%20B%C3%A1sicos%20e%20Aplicados%20em%20Imuno-Hematologia_Hematologia%20e%20Imunologia.pdf. Acesso em: 24 fev. 2021.

VÁSQUEZ, M.; IBARRA, P.; MALDONADO, M. Conocimientos y actitudes hacia la donación de sangre en una población universitaria de Chile. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 22, n. 1, p. 323-328, 2007.

VERRASTRO, T. **Hematologia e hemoterapia**: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. 2005.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, P. R.; PASQUINI, R. **Hematologia**: fundamentos e prática. Ribeirão Preto: Atheneu, 2001.