



ANÁLISE DE HEMOGRAMA DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Carolino, Mariane Paes¹
SANTOS, Jucély Menegucci¹
SOUZA, Beatriz Santos de²

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA), é uma neoplasia clonal dos glóbulos brancos, onde ocorre uma proliferação de linfoblastos na medula óssea. Os linfoblastos são capazes de substituir as células hematopoiéticas normais e conseqüentemente dificultando a produção delas. Os pacientes acometidos com a LLA apresentam como principais sinais clínicos anemia, palidez, sangramento gengival, linfonodopatia, dor óssea e hepatoesplenomegalia. O presente trabalho teve como finalidade elaborar uma revisão de literatura a fim de evidenciar as alterações no hemograma de pacientes acometidos com LLA, bem como apresentar alguns relatos de casos de pacientes e destacar a relevância do hemograma no diagnóstico clínico. As formas de tratamento protocolos terapêuticos constituídos nas seguintes etapas: indução de remissão, tratamento preventivo, intensificação tardia e manutenção de terapia. Esses modelos de protocolos terapêuticos têm como intuito restaurar a função do sistema hematopoiético, evitando assim, a propagação de células persistentes as drogas e prevenindo o retorno desta neoplasia.

Palavras-chave: LLA; Hemograma; Leucemia.

ABSTRACT: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a clonal neoplasm of white blood cells, where there is a proliferation of lymphoblasts in the bone marrow. Lymphoblasts are able to replace normal hematopoietic cells and consequently hinder their production. Patients affected with ALL present as main clinical signs anemia, pallor, gingival bleeding, lymphadenopathy, bone pain and hepatosplenomegaly. The forms of treatment are therapeutic protocols consisting of the following stages: induction of remission, preventive treatment, delayed intensification and maintenance of therapy. These models of therapeutic protocols are intended to restore the function of the hematopoietic system, thus preventing the spread of persistent cells to drugs and preventing the return of this neoplasm.

Keywords: ALL; Blood count; Leukemia.

¹ Docentes nos cursos de Biomedicina e Estética e Cosmeotologia da Faculdade De Ensino Superior do Interior Paulista - FAIP

² Discente no curso de Biomedicina da Faculdade De Ensino Superior do Interior Paulista – FAIP.

1. INTRODUÇÃO

As leucemias são neoplasias caracterizadas pela produção exacerbada de células hematopoiéticas na medula óssea. Este tipo de patologia constitui a faixa etária entre 1 a 14 anos, sendo considerada a terceira causa de morte por doença no Brasil. (ALMEIDA, 2009). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as leucemias correspondem aproximadamente 5,2% dos casos de câncer no Brasil, embora seja uma das neoplasias com menos significância clínica, o percentual vem aumentando todos os anos. (HILARIO *et al.* 2021)

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença maligna e clonal dos leucócitos, manifestando de maneira agressiva no indivíduo. Há um acúmulo de linfoblastos na medula óssea, desse modo, as células hematopoiéticas normais são substituídas, impedindo a produção delas. Após sua instalação, a LLA progride aceleradamente, com isso, destaca-se a necessidade do início de um tratamento logo após o diagnóstico. (FICHEL, 2012) A LLA ocorre com mais frequência em crianças de 2 a 10 anos, cerca de 70%, geralmente do sexo masculino e caucasianas, sendo menos comum entre adultos, cerca de 30% (HILARIO *et al.* 2021).

Até a década de 1970, a divisão das leucemias agudas era em leucemias linfóides, não linfóides e monocíticas. No ano de 1976, foi declarada a classificação FAB (Franco-Americano-Britânico) fundamentada na morfologia dos blastos e nas reações citoquímicas e enzimáticas. Um tempo depois, nos anos 90, foi criada a classificação pela OMS (Organização Mundial da Saúde), sendo modificada em 2008, onde diferenciou as patologias em categorias e determinou as mesmas de acordo com a morfologia, aspectos genético-moleculares, imunofenótipo e síndromes clínicas. (PINHEIRO, 2018)

Nesse contexto, o hemograma é o primeiro exame onde nota-se alguma alteração, porém, não é possível classificar o tipo de leucemia somente com ele. Na série branca, é analisada principalmente o índice de leucometria, onde o paciente pode apresentar níveis variáveis ou comuns dos glóbulos brancos. A série vermelha é caracterizada pela anemia normocítica e normocrômica e a os índices plaquetários são definidos por plaquetopenia. (FICHEL, 2012)

Para o diagnóstico de leucemias agudas, é realizado a investigação citoquímica e morfológica das células leucêmicas. Estudos de imunofenotipagem e citometria de

fluxo são técnicas avançadas que auxiliam no diagnóstico definitivo da LLA, permitindo assim, a identificação dos subgrupos da patologia. (COSTA, 2014)

O quadro clínico da LLA pode ser bem diferenciado, sendo transformado mediante ao desenvolvimento da patologia. Os principais sinais clínicos são decorrentes do acúmulo dessas células jovens localizadas na medula óssea. Em consequência desse acúmulo, as células hematopoiéticas normais são prejudicadas na sua produção, ocasionando infecções, anemia e hemorragias. (COSTA, 2014) O paciente com LLA pode apresentar uma redução da resistência do sistema imunológico devido à falta de nutrientes no organismo, com isso, há uma maior exposição à outras doenças como as anemias (CAVALCANTE *et al.* 2017).

As causas relacionadas ao desenvolvimento da LLA são desconhecidas, entretanto, não é descartado a hipótese de que a leucemia esteja relacionada a danos em seus cromossomos, em consequência da exposição de fatores químicos e físicos. (COSTA, 2014) Além disso, os fatores imunológicos e genéticos se destacaram relacionados ao desenvolvimento da patologia. (HILARIO *et al.* 2021).

O tratamento dos pacientes é baseado em quimioterapia, onde será avaliado a condição clínica, citogenética e imunológica afim de verificar se há comprometimento ou extensão de outros órgãos. No tratamento, é utilizado protocolos terapêuticos que são fundamentados em três etapas: indução, consolidação e manutenção. Um dos medicamentos mais manipulados é o MTX (Metotrexato), que é responsável pela inativação da proliferação das células neoplásicas, cuja administração é em alta concentração na etapa de consolidação. Assim como muitos medicamentos, o MTX apresenta efeitos colaterais, danificando os revestimentos das mucosas. (CAVALCANTE, *et al.* 2017)

Portanto, o desenvolvimento do presente trabalho é caracterizado como uma revisão de literatura, o qual evidencia as alterações presentes no hemograma de pacientes com Leucemia Linfóide Aguda. Além disso, apresenta um comparativo entre resultados laboratoriais de pacientes acometidos com a patologia e destaca a importância do hemograma no auxílio do diagnóstico. Como a LLA é um tipo de patologia que ocorre de maneira agressiva, destaca-se a relevância de um diagnóstico clínico precoce a fim de um tratamento mais assertivo.

2. HEMOGRAMA

2.1 Hematopoiese

A hematopoiese é o processo onde as células sanguíneas são diferenciadas, proliferadas e liberadas com a finalidade de realizarem suas funções biológicas para o nosso corpo. Esse processo se inicia através da célula-tronco, denominada "stem cell", uma célula precursora hematopoiética que é responsável por coordenar estas ações. (COSTA, 2014)

Esse processo se inicia na vida intra-uterina, mais precisamente no saco vitelino, e acontece durante toda a vida do indivíduo. Após ser iniciada nessa região do saco vitelino, ela é modificada gradativamente para o fígado e introduzida de maneira definitiva na medula óssea. (COSTA, 2014)

A parte celular do sangue é composta por três elementos de diferentes linhagens, mas originárias de uma única célula-mãe, designada pluripotentes, totipotentes ou células-tronco. Esta célula produz células filhas que seguem dois caminhos: algumas permanecem como células pluripotentes, manter essa população (que é constante) enquanto as demais são mais avançadas. Eles ainda são indiferenciados, capazes de se multiplicar, porém, foram orientados para único, ou apenas para determinadas linhas celulares. Estas células são chamadas de progenitoras. (COSTA, 2014)

As células progenitoras derivadas de células-tronco hematopoiéticas podem ser dedicadas à linhagem mieloide formada por eritrócitos, monócitos, granulócitos e megacariócitos. No que se refere a linhagem linfoide, é formada por linfócitos B, linfócitos T e células natural killer. (COSTA, 2014)

2.1.1 Conceito

O hemograma é o exame responsável pela avaliação das células sanguíneas e através dos dados clínicos são permitidas conclusões diagnósticas e prognósticas de várias patologias. Considerado um dos exames mais solicitados nas consultas médicas. Em vista disso, o hemograma é um conjunto de dados que não deve ser admitido erros ou conclusões duvidosas, por ser um importante fator no diagnóstico e controle da evolução de patologias infecciosas, crônicas em geral, cirúrgicas, dentre outras. (NAOUM *et al.* 2008; FAILACE *et al.* 2015)

No hemograma é realizado a análise qualitativa e quantitativa das células sanguíneas e plaquetas. Todavia é de suma importância a avaliação microscópica nas descobertas de alterações e anomalias, pois através deste consegue-se um diagnóstico diferencial e preciso. (COSTA *et al.* 2020)

Sua divisão é fundamentada em série vermelha (eritrograma), série branca (leucograma) e plaquetas (plaquetograma). (HILARIO *et al.* 2021)

O eritrograma é constituído pela contagem dos eritrócitos (CE), dosagem de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e Amplitude e Distribuição dos Glóbulos Vermelhos (RDW). (NAOUM *et al.* 2008)

O leucograma é avaliado pelos seguintes índices: contagem total de leucócitos (CTL), contagem diferencial de leucócitos (CDL), como os neutrófilos (bastonetes e segmentados), eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. Para contagem diferencial dos leucócitos é utilizado em porcentagem (%) ou valor relativo e $10^3/\text{mm}^3$ em valor absoluto. (NAOUM *et al.* 2008)

O plaquetograma é analisado de maneira quantitativa (CP: $10^3/\text{mm}^3$) e ao utilizar contadores automatizados, consegue-se obter o índice PDW (%) que permite visualizar o resultado da amplitude da superfície das plaquetas quantificadas, assim como o MPV (fm^3) que determina o volume médio das plaquetas. (NAOUM *et al.* 2008)

As avaliações da série branca, série vermelha e plaquetas do hemograma são representadas tanto de maneira quantitativa quanto de forma qualitativa, sendo consideradas a forma e o tamanho das células, além de coloração e inclusões nucleares e citoplasmáticas, dentre outros. Essas considerações são cruciais para auxiliar no diagnóstico clínico, tem-se como exemplo a presença de linfócitos reativos que podem estar associados a viroses e a presença de drepanócitos em esfregaço de sangue periférico indicando associação com doença falciforme. (NAOUM *et al.* 2008)

2.1.2 Análise da série vermelha

A série vermelha é constituída pela contagem das hemácias, dosagem de hemoglobina e pelos índices hematimétricos, como VCM, HCM, CHCM e RDW. A morfologia dos eritrócitos é realizada através do exame microscópico. Dessa forma, essas duas categorias são significativas para diagnóstico de principais causas de

anemias. A quantificação das hemácias orienta na classificação laboratorial das anemias e a morfologia eritrocitária auxilia na classificação das causas e dos tipos de anemias. (NAOUM *et al.* 2008)

O índice VCM indica o tamanho das hemácias, as quais podem ser microcíticas, normocíticas ou macrocíticas. A microcitose refere-se à hemácias pequenas, a normocitose mostra hemácias normais e a macrocitose indica hemácias grandes. Já o HCM evidencia a coloração dos eritrócitos, sendo hipocrômicos, normocrômicos ou hiperocrômicos. O CHCM mede a concentração de hemoglobina nas hemácias. (FAILACE *et al.* 2015)

Quando os níveis de hemoglobina se encontram abaixo do valor de referência e o VCM e HCM estiverem diminuídos, é denominado anemia microcítica e hipocrômica; caso os índices VCM e HCM estiverem dentro dos parâmetros, é considerado anemia normocítica e normocrômica; e se o VCM estiver elevado, mas o HCM não estiver, a anemia é macrocítica. (NAOUM *et al.* 2008)

O índice CHCM nas anemias não é sempre encontrado com valores diminuídos. Todavia foi observado sua diminuição geralmente em situações graves de hipocromia, por exemplo: anemia ferropriva grave. Já sua elevação normalmente está associada com a morfologia eritrocitária do tipo esferócitos, tem-se como exemplo a esferocitose hereditária. O índice hematimétrico RDW quando se encontra elevado, é indício de anisocitose. (NAOUM *et al.* 2008)

2.1.3 Alterações nas hemácias

No hemograma, pode ser encontrado as alterações nas hemácias relacionadas ao tamanho (anisocitose), a forma (poiquilocitose), a coloração (anisocromia), e além de algumas inclusões citoplasmáticas. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.3.1 Quanto ao tamanho

A anisocitose é a variação de tamanho dos eritrócitos, logo, podem ser microcíticos, normocrômicos ou macrocíticos. É expressada pelo índice RDW na série vermelha. (SILVA *et al.* 2020)

A microcitose é uma condição, onde os eritrócitos possuem tamanho reduzido, aproximadamente 7,2um. Normalmente é causada pela deficiência na produção de

hemoglobina. Sua presença é comum em anemias ferroprivas, talassemias e intoxicações por chumbo. (SILVA *et al.* 2020)

A normocitose refere-se a forma normal das hemácias. (SILVA *et al.* 2020)

A macrocitose é uma condição, onde os eritrócitos possuem tamanho aumentado, aproximadamente 8µm. Os formatos podem ser arredondados ou ovalados, cuja condição clínica será diferente. Os macrócitos arredondados podem ser observados em patologias endócrinas e hepáticas, além de anemias hemolíticas. Já os macrovalócitos podem ser encontrados em casos de carência de vitamina B12 ou ácido fólico. Nesses casos, o VCM apresentado valores superiores a 100fL. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.3.2 Quanto à forma

A poiquilocitose compreende variadas formas das hemácias, tais como: acantócitos, dacriócitos, drepanócitos, codócitos, eliptócitos ou ovalócitos, esferócitos, estomatócitos, equinócitos e esquizócitos. (SILVA *et al.* 2020)

Os acantócitos são caracterizados pelas raras projeções irregulares ao redor da sua membrana. Podem ser observados em queimaduras extensas e anemias hemolíticas em geral. Os dacriócitos possuem forma de lágrima. Estão presentes em anemias hemolíticas em geral e anemias megaloblásticas. Os drepanócitos possuem formato de uma foice. Podem ser encontrados em doenças falciformes. Os codócitos são definidos pela distribuição de hemoglobina no centro das hemácias, sendo rodeada pela presença de um halo claro. São observados em anemias hemolíticas em geral (principalmente em talassemias). Os eliptócitos ou ovalócitos possuem forma elíptica ou oval. Quando estão presentes de forma acentuada são decorrentes de eliptocitose ou ovalocitose hereditárias. Podem estar presentes também em anemia ferropriva, anemia megaloblástica, dentre outras. Os esferócitos apresentam formato esférico, são mais densos e não possuem o halo central. Quando em grandes quantidades, podem ser encontrados em esferocitose hereditária, ou presente em anemias hemolíticas autoimunes. Os estomatócitos possuem uma fenda no centro da hemácia, sendo similar a uma boca. Em indivíduos hígidos, pode ser notado sua presença em pequenas quantidades e em maiores quantidades pode ser encontrado em anemias hemolíticas. Os equinócitos contém inúmeras projeções pequenas e regulares ao redor de sua membrana. Sua presença pode ser comum em amostras

de recém-nascidos. Os esquizócitos são hemácias fragmentadas, cujo seu formato é totalmente irregular. Sua presença é comum em púrpura trombocitopênica trombótica, sepse, dentre outras. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.3.3 Quanto à cor

Anisocromia significa variação de cor das hemácias. Essa variação pode ser observada com frequência em anemias ferroprivas. (SILVA *et al.* 2020)

A hipocromia consiste na redução de coloração dos eritrócitos, sendo associado com a diminuição da hemoglobina, desse modo, forma-se um halo mais claro central. (SILVA *et al.* 2020)

A policromasia surge quando há presença de eritrócitos jovens com coloração róseo-azulada, causada devido a restos de RNA ribossomal, que podemos observar em alguns casos de hemorragia, por exemplo. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.3.4 Algumas inclusões citoplasmáticas

Por fim, destacam-se como inclusões os pontilhados de basófilos, o corpúsculo de Howell-Jolly e Anel de Cabot. (SILVA *et al.* 2020)

Os pontilhados de basófilos são inúmeras inclusões. Podem ser delicadas ou grosseiras, que contém RNA ou resquícios de mitocôndrias espalhadas pelo citoplasma. (SILVA *et al.* 2020)

O corpúsculo de Howell-Jolly apresenta restos de material celular em formato pequeno e arredondado, com basofilia, observado principalmente sozinhos e localizados dentro das hemácias. (SILVA *et al.* 2020)

O Anel de Cabot são restos nucleares similares a um anel de coloração azulada. Provavelmente resquícios do fuso mitótico em razão da membrana nuclear. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.3.5 Relacionadas as principais anemias

A Anemia Ferropriva é uma das condições mais prevalentes das anemias, atingindo cerca de um bilhão de pessoas no mundo. É caracterizada pela deficiência de ferro afetando todo o organismo, já que o ferro é um mineral essencial em todas as células e os tecidos. Quando intensa, as características da morfologia da anemia

ferropriva são de anemia microcítica e hipocrômica, mas quando é leve, o índice VCM pode ser encontrado próximo do limite de referência. (SANTIS, 2019)

A Anemia Falciforme é uma doença hereditária de caráter autossômico recessivo caracterizada pela polimerização das hemácias, tornando-as em formato de uma foice. Pacientes com anemia falciforme apresentam poiquilocitose na série vermelha do hemograma, sendo possível visualizar a presença de drepanócitos (células em formato de foice) na microscopia de esfregaço sanguíneo. A anemia falciforme é do tipo anemia normocítica e normocrômica ou pode até tornar-se macrocítica com alto grau de poiquilocitose e anisocitose. (SOSSELA *et al.* 2017; NAOUM *et al.* 2008; MONTEIRO *et al.* 2019)

Na Anemia Megaloblástica ocorre um aumento de todas as células do nosso corpo, até a da medula óssea. Na série vermelha, é caracterizada pela presença de hemácias macrocíticas ao visualizar o esfregaço sanguíneo. De acordo com o grau da anemia, pode-se observar também anisocitose e poiquilocitose com presença de esquizócitos, dacriócitos, corpúsculos de Howell-Jolly, anel de Cabot e eritroblastos. (MONTEIRO *et al.* 2019)

A Anemia Hemolítica Autoimune é uma condição onde os anticorpos do próprio corpo se ligam na superfície das hemácias, causando sua destruição. É evidenciado uma anemia com hemoglobina com valores abaixo de 13 g/dL para homens e 12 g/dL para mulheres. (CONCEIÇÃO, 2013)

2.1.4 Análise da série branca

A série branca é responsável pela avaliação da contagem total e diferencial dos glóbulos brancos, sendo composta pelos: neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. (NAOUM *et al.* 2008; OGASAWARA, 2017)

A proporção dos leucócitos é constituída principalmente pela predominância dos neutrófilos (45 a 70%) e dos linfócitos (20 a 30%). Os monócitos (3 a 8%), eosinófilos (2 a 4%) e basófilos (0 a 1%) são apresentados em menores quantidades. (OGASAWARA, 2017)

Na análise da série branca, uma das primeiras observações a serem feitas é na contagem total dos leucócitos. Quando apresentam quantidade superior ao valor de referência, indica leucocitose, ou quando a quantidade for inferior, denomina-se leucopenia. (NAOUM *et al.* 2008)

2.1.5 Alterações dos leucócitos

Nas alterações dos neutrófilos podem ser analisadas a presença de neutrofilia (aumento dos neutrófilos, cuja contagem absoluta é superior a $7,5 \times 10^9$ uL) e neutropenia (diminuição dos neutrófilos, cuja contagem absoluta é inferior a $1,5 \times 10^9$ uL). O desvio à esquerda ocorre na neutrofilia, sendo observada a existência de células imaturas no sangue periférico, como os mielócitos, metamielócitos e bastonetes. (OGASAWARA, 2017)

2.1.5.1 Alterações hereditárias

A anomalia de Pelger-Huet é caracterizada pela presença de hipossegmentação nuclear dos granulócitos, sendo mais observada em neutrófilos. Os neutrófilos segmentados possuem normalmente 2 lóbulos a 3 lóbulos, já os neutrófilos bastonetes apresentam núcleos curtos e cromatina condensada. O neutrófilo hipossegmentado possui núcleos maduros, ovalados ou arredondados. Podem ser diferenciados de bastonetes ou metamielócitos através da sua menor relação núcleo/citoplasma (N:C) e da cromatina condensada. Esse raro defeito hereditário não resulta nas alterações funcionais dos leucócitos, dessa forma, não possuem significado clínico. (SILVA *et al.* 2020)

2.1.5.2 Alterações reacionais

Outras alterações encontradas nos leucócitos são as granulações tóxicas e vacuolização citoplasmática. As granulações tóxicas são apresentadas grânulos mais evidentes que o comum, sendo mais finos ou mais grosseiros. Essa granulação é decorrente do acelerado e descontrolado processo de maturação, pois são granulações primárias que persistiram nos neutrófilos. Esses grânulos primários possuem mais enzimas que os grânulos secundários, com isso, ajudam no combate contra agentes infecciosos. Podem estar presentes em infecções bacterianas, inflamações, sepse, intoxicação com materiais pesados, uso de determinados medicamentos, dentre outros. Os vacúolos citoplasmáticos ocorrem principalmente nos neutrófilos e monócitos, onde ocorre a fusão dos grânulos com vacúolos fagocíticos e com a perda do conteúdo do lisossomo. Esses vacúolos são resultados de processos infecciosos, sendo muito comum em quadros de sepse. Também podem

ser observados em casos de intoxicação, queimaduras e pós-quimioterapia. (SILVA *et al.* 2020)

Os neutrófilos hipersegmentados são caracterizados pela presença de mais de 5 lóbulos que são interligados por um istmo de cromatina. Podem ser observados em anemia megaloblástica por carência de folato ou vitamina B12, dentre outras alterações. (SILVA *et al.* 2020)

Nas alterações dos linfócitos pode ser observada a presença de linfócitos reativos, os quais são ativados em razão a um estímulo imunológico. Apresentam tamanho celular aumentado, imaturidade no núcleo, contorno irregular nuclear e citoplasma hiperbasofílico. Alguns linfócitos reativos podem ser similares ao próprio linfócito, ao plasmócito e ao monócito. Em geral, sua presença é comum em infecções virais como a dengue, as hepatites e a COVID-19, além de infecções parasitárias. (SILVA *et al.* 2020)

Os monócitos são recrutados para trabalharem nas respostas imunológicas e inflamatórias. Podem ser observados uma monocitose (cuja contagem absoluta é superior a 800 uL) e monocitopenia (cuja contagem é inferior a 200 uL). Os eosinófilos são responsáveis pela defesa contra reações alérgicas e infecções parasitárias, desse modo, a presença de eosinofilia pode indicar alguma dessas alterações. Os basófilos são as células mais raras de serem observadas no esfregaço periférico. Atuam nos tecidos realizando respostas imunológicas e inflamatórias. (OGASAWARA, 2017)

2.1.6 Análise das plaquetas

As plaquetas são produzidas na medula óssea. Seu processo de maturação envolve os respectivos estágios: megacarioblasto, promegacariócito, megacariócito basófilo, megacariócito acidófilo e plaquetas. (SILVA *et al.* 2020)

As plaquetas possuem forma de discóide, são anucleadas e sua quantidade presente no sangue é entre 140.000/mm³ até 450.000/mm³. O tempo de vida é de aproximadamente entre nove a doze dias. São responsáveis pelo início da hemostasia, interrompendo o fluxo sanguíneo para ativar a coagulação e posteriormente agregação das células endoteliais perto das lesões. Enquanto as atividades hemostáticas ocorrem, as plaquetas atuam como tampões e possibilitam a ativação da coagulação sanguínea. Por isso, destaca-se sua importância na contagem total plaquetária e na análise morfológica. (NAOUM, *et al.* 2008)

Em situações onde há trombocitopenia, pode induzir à sangramentos. Assim como, pacientes com a quantidade de plaquetas dentro dos valores de referência, porém com a falta de grânulos podem ter sangramento em consequência da dificuldade da agregação das plaquetas. Em contrapartida, a quantidade superior de plaquetas a $450.000/\text{mm}^3$ é caracterizado trombocitose. Trombocitose até $700.000/\text{mm}^3$ podem ser observadas em inflamações e infecções crônicas, anemias ferroprivas, policetemia vera, dentre outras alterações. (NAOUM, *et al.* 2008)

2.1.7 Alterações das plaquetas

As principais alterações plaquetárias que podem ser observadas são macroplaquetas, plaquetas gigantes e agregados plaquetários. As macroplaquetas podem ser maiores que as hemácias, medindo cerca de 4 a 7µm. É importante relatar que amostras expostas em excesso com o EDTA podem gerar um aumento nas plaquetas. Portanto, vale ressaltar a importância de as amostras serem processadas até no máximo 30 minutos após a coleta. Em indivíduos hígidos a presença de macroplaquetas é comum em menos de 5%, sendo importante relatá-las acima desse valor. As plaquetas gigantes são maiores do que as hemácias, assim como as macroplaquetas, devem ser relatadas, pois devem ter valor clínico. (SILVA *et al.* 2020)

O excesso de EDTA-K2 é uma interferência técnica que pode atrapalhar na contagem plaquetária, visto que causa o agrupamento das plaquetas ocasionando pseudo-plaquetopenia na contagem automatizada. Em vista disso, é importante ressaltar que a análise de esfregaço sanguíneo no microscópio é crucial para detectar estes tipos de alterações, bem como corrigindo a contagem das plaquetas. (NAOUM, *et al.* 2008)

2.2 LEUCEMIAS

2.2.1 Conceito

A palavra leucemia é derivada do grego e possui significado de “sangue branco”. (COSTA, 2014) A leucemia é um tipo de doença maligna, caracterizada pela produção exagerada dos glóbulos brancos na medula óssea. A medula óssea é um tecido gelatinoso localizada no interior dos ossos, sendo responsável pelo desenvolvimento das células sanguíneas. O processo que forma as células

sanguíneas é denominado hematopoiese, originando os eritrócitos, os leucócitos e as plaquetas. (ALMEIDA, 2009)

As leucemias são consideradas como um conjunto de neoplasias que comprometem o funcionamento da célula-tronco hematopoiética. Para a classificação e para o diagnóstico, é necessária uma abordagem envolvendo morfologia, estudos fenotípicos, citotóxica, citogenética e mielograma. (KERR *et al.* 2021)

Segundo a Associação da Medula Óssea (AMEO) há vários tipos de leucemias, as quais estão classificadas conforme o tempo da evolução e o tipo de célula que foi afetada. (COSTA, 2014)

As leucemias podem ser divididas em origem linfóide e mieloide, e serem classificadas como agudas e crônicas. Em vista disso, os tipos de leucemias mais comuns são: Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Mieloide Crônica (LMC). (HILARIO *et al.* 2021)

Nas leucemias agudas, o paciente evolui rapidamente e em pouco tempo já apresenta sinais como cansaço, perda de peso, sangramentos, anemia, infecções, dentre outros sintomas. As células apresentadas nas leucemias agudas são denominadas de “blastos” devido a sua imaturidade e rápida multiplicação. (COSTA, 2014)

Nas leucemias crônicas, os pacientes não apresentam sintomas tão evidentes devido a instalação da patologia ser lenta. Em muitos casos, descobre-se alguma alteração através de exames de rotinas. Normalmente, a leucemia crônica é menos agressiva e suas complicações surgem após meses ou anos para manifestar. (COSTA, 2014)

Em relação ao tipo celular da célula-tronco, a classificação das leucemias é diferenciada em células linfóides, dando origem aos linfócitos B e T, e em células mielóides, originando as células brancas (neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos), as células vermelhas e as plaquetas. (COSTA, 2014)

2.2.2 Leucemia Linfóide Aguda

2.2.2.1 Conceito

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é caracterizada pela proliferação de células leucocitárias jovens na medula óssea. Sua evolução é rápida e maligna, onde os

linfoblastos se manifestam descontroladamente bloqueando a produção dos glóbulos vermelhos. (HILARIO *et al.* 2021) Nos pacientes com leucemias agudas observa-se determinados indícios clínicos, tais como anemia, infecções e hemorragias. As hemorragias são causadas devido à ausência das hemácias, leucócitos e plaquetas. O crescimento descontrolado dos blastos na medula óssea é capaz de interferir no desenvolvimento da eritropoiese, granulopoiese e megacariocitopoiese. (CAVALCANTE *et al.* 2017).

2.2.2.2 Incidência

A incidência da LLA não é limitada a idade, sexo e raça, porém é mais comum em crianças com idade inferior a 15 anos, do sexo masculino e caucasianas. A prevalência para crianças de 2 a 5 anos é cerca de 70%, já a faixa etária adulta corresponde a 30%. Os fundamentos para o desencadeamento da LLA são poucos esclarecidos, entretanto, a exposição a determinados vírus, a radiação, a produtos químicos e fatores genéticos e imunológicos tem sido fatores relacionados ao desenvolvimento dessa doença. (HILARIO, *et al.* 2021) A incidência para crianças serem diagnosticadas até os 10 anos é de 1 em 2.880. (CAVALCANTE, *et al.* 2017)

2.2.2.3 Etiologia

A etiologia da LLA é indeterminada, mesmo apresentando como possíveis evidências os impactos da radiação, a exposição a drogas, os fatores genéticos e imunológicos correlacionados e exposição a determinados vírus. (PINHEIRO, 2018)

Além dos fatores de risco ambientais, algumas anormalidades cromossômicas, como fatores genéticos estão relacionados a uma maior predisposição em adquirir a LLA, tem-se como exemplo a síndrome de Down, síndrome de Bloom e anemia de Fanconi. Além disso, outro fator associado a susceptibilidade das leucemias é o polimorfismo genético. (PINHEIRO, 2018)

Existem teorias ligadas a leucemia infantil indicando danos cromossômicos que ocorrem na fase intrauterina, em contrapartida, para adultos a leucemia está associada em maior ênfase na terapia, relacionada a fatores ambientais e ocupacionais pouco conhecido. Por exemplo, o tabagismo é um fator de risco imediato ligados a vários tipos de câncer, especialmente câncer de pulmão, do qual é responsável pela maioria das situações. A forma passiva também pode causar tumores em indivíduos expostos, incluindo a leucemia linfóide aguda em filhos de pais fumantes.

(PINHEIRO, 2018)

Vários agentes infecciosos, especialmente os vírus foram e estão sendo investigados como possíveis causas correlacionadas a evolução da Leucemia Linfóide Aguda em crianças, entretanto, até o presente momento não foi comprovado. Grande parte dos autores afirmam que o patógeno poderia ser parcialmente comum e com pouca patogenicidade. (PINHEIRO, 2018)

Pinheiro, 2018 afirma que:

[...] Por outro lado, houve o surgimento recente da hipótese adrenal, que sugere que crianças em países em desenvolvimento estariam sujeitas a infecções de repetição que causariam a liberação de cortisol endógeno em doses equivalentes àquelas utilizadas para tratamento da LLA. Estes picos de cortisol seriam capazes de eliminar o clone leucêmico[...]

2.2.2.4 Sinais clínicos

Os principais sinais clínicos decorrentes da proliferação leucêmica através da insuficiência da medula óssea são: anemia, causando letargia, dispnéia e palidez; neutropenia, ocasionando mal-estar, infecções na região da garganta, da pele e febre; trombocitopenia acarretando sangramento nas gengivas, púrpura, equimoses espontâneas. (HILARIO *et al.* 2021)

Outras manifestações clínicas relatadas com frequência através da infiltração de órgãos são linfonodopatia, esplenomegalia, dor óssea e hepatomegalia. (HOFFBRAND *et al.* 2018) A dor óssea é um dos sintomas iniciais que atinge geralmente os ossos longos, sendo resultado da infiltração de blastos leucêmicos. Este sintoma corresponde cerca de 25% dos pacientes. (COSTA, 2014)

2.2.2.5 Diagnóstico laboratorial

O hemograma tem sua importância na investigação de doenças hematológicas. Apesar de ser o primeiro exame laboratorial a visualizar algum tipo de alteração, não é somente com ele que é possível classificar o tipo de leucemia. (FICHEL, 2012)

Normalmente são analisados quadros de anemia e plaquetopenia. Em geral, há uma quantidade acentuada em relação aos leucócitos, onde há presença de leucocitose na série branca. Entretanto, em alguns pacientes comprometidos com a LLA também podem apresentar quantidade diminuída dos glóbulos brancos ou até valores dentro dos parâmetros no hemograma. (KERR *et al.* 2021)

KERR, 2021 afirma que:

[...]Para hemograma, cuidado extra, deve ser tomado se apenas as características morfológicas dos blastos forem descritas, como tamanho, proporção do núcleo citoplasmático, padrão cromossômico, nucléolos (se regulares e homocigotos), a maioria ou são irregulares ou clivados), padrão de coloração citoplasmática (seja leve, moderadamente basofílico ou intensamente), aspiração a vácuo (somente se presente) e presença ou ausência de grânulos azurófilos citoplasmáticos, ou no máximo sua linhagem provável[...]

Em pacientes da faixa etária infantil, os hemogramas podem ser heterogêneos e suas divergências normalmente estão correlacionadas ao imunofenótipo (B ou T) do que em relação a característica morfológica. Comumente, a LLA T demonstrou uma quantidade superior de leucócitos, cerca de 93.000/mm³ em analogia à LLA B, aproximadamente 11.700/mm³. (KERR *et al.* 2021)

A classificação e o diagnóstico da LLA são fundamentados na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas. Em função da falta de avaliação reprodutível e impasse ao classificar alguns pacientes, houve a necessidade de pesquisa através de outros métodos. Esses exames devem ser complementados por meio de testes citoquímicos e estudos fenotípicos de citometria de fluxo, possibilitando um avanço na identificação de variados subtipos das células malignas presentes na LLA. (COSTA, 2014)

No mielograma, é feito uma punção aspirativa da medula óssea afim de examinar o funcionamento das células sanguíneas. Esse exame identifica a substituição de células normais hematopoiéticas por células leucêmicas imaturas. Geralmente, nota-se uma hiper celularidade abundante, cuja substituição de linfoblastos é quase total. Foi observado que em pacientes com leucopenia, a presença de blastos é rara ou ausente, todavia, em casos onde o índice de leucometria é alto, os blastos podem ser numerosos. Segundo o critério da OMS, é diagnosticado com LLA quando é encontrado mais de 20% de linfoblastos na medula óssea. (COSTA, 2014)

Grande parcela dos pacientes acometidos com LLA, a análise do mielograma compreende uma medula óssea com hiper celularidade com acentuada infiltração linfoblástica, além do fator mielógeno e dos espaços gordurosos normais e serem substituídos pelos leucócitos. Após a aspiração da amostra na medula óssea, ela deve ser corada para citologia e posteriormente analisada. (KERR *et al.* 2021)

Os testes citoquímicos possuem um papel fundamental na diferenciação entre LLA e LMA. Nota-se que as reações de mieloperoxidase e sudan black se apresentam

como negativas para os linfoblastos, entretanto, para os mieloblastos mostram-se como positivas. Normalmente os linfoblastos quando positivos apresentam uma coloração em formato de anéis concêntricos com grânulos grosseiros ou em blocos maciços. Nos mieloblastos quando são positivos não apresentam aparência granular. (HILARIO *et al.* 2021)

A citoquímica é um método de coloração muito utilizado para o diagnóstico das leucemias agudas, sendo fundamentos na definição dos tipos de cada um desses grupos presentes na LLA. (KERR *et al.* 2021)

A citogenética é capaz de identificar as alterações nos cromossomos estruturalmente ou numericamente. Algumas anormalidades encontradas na citogenética frequentemente na LLA, envolvem uma proliferação de linfócitos geralmente do tipo B, onde os marcadores evidenciados são CD10, CD19 e CD20. (KERR *et al.* 2021)

A classificação imunofenotípica das LLAs é baseada na expressão de antígenos específicos, com isso, os linfoblastos podem ser classificados em linhagem B ou T. Também é possível detectar o nível de diferenciação no qual o processo leucêmico se encontra. (COSTA, 2014)

Para diagnóstico da leucemia aguda, a imunofenotipagem considera três pontos importantes: localizar a população de relevância (linfoblastos), descrever o imunofenótipo dos linfoblastos e elucidar este imunofenótipo em relação a morfologia e a condição clínica da classificação dos subtipos da leucemia aguda. (KERR *et al.* 2021)

A linhagem dos linfoblastos é determinada pela técnica de citometria de fluxo. A expressão do mesmo deve ser manifestada por no mínimo dois antígenos específicos para a uma dada linhagem, tem-se como exemplo, CD79a e CD19cito para linhagem B e CD7+ e CD3+ para linhagem T. (HILARIO *et al.* 2021)

As leucemias de linhagem B são classificadas através da diferenciação dos progenitores B na medula óssea. São divididas em: pró-B, comum, pré-B e B-madura. A LLA pró-B representa 5% em crianças e 10% em adultos. A LLA do tipo comum corresponde a 75% em crianças e 10 % em adultos. A LLA pré-B representa 15% em crianças e 10% em adultos. Já a LLA B-maduro corresponde entre 2 a 5% em crianças e adultos. Sendo assim, nota-se que a LLA em geral acomete em maior porcentagem a faixa etária infantil, e destacando também, que a LLA do tipo comum é considerada

a classificação que mais afeta a população comparada as outras. Vale ressaltar que na LLA B-maduro encontra-se a presença de linfoblastos característicos da morfologia LLA-3, sendo considerada também como a leucemia com um dos piores prognósticos, pois o sistema nervoso central é comprometido. (HILARIO *et al.* 2021)

As leucemias da linhagem T são divididas em 3 subgrupos: pré-T, T-intermediária e T-madura. A porcentagem para a linhagem T acomete mais os adultos, cerca de 25% e em crianças, cerca de 15%. Observa-se que indivíduos do sexo masculino apresentam maior probabilidade em desenvolver a patologia. (HILARIO *et al.* 2021)

mieloperoxidase, a qual fosse positiva, seria identificada como blastos de origem mieloide. Contudo, foi considerada como negativa, sendo sugestiva de origem linfóide, necessitando de exames complementares a fim de confirmar o diagnóstico. (FAILACE *et al.* 2009)

2.2.2.6 Tratamento

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o tratamento para a LLA apresenta como principal objetivo a destruição das células leucêmicas, permitindo assim que a medula óssea consiga realizar novamente sua produção normal das células hematopoiéticas. (COSTA, 2014)

O tratamento da LLA é iniciado após o diagnóstico correto, através da confirmação dos exames de citoquímica e imunofenotipagem, sendo analisado em conjunto com o quadro clínico relatado e com a faixa etária do paciente, a fim de selecionar um protocolo terapêutico eficiente. (CAVALCANTE *et al.* 2017).

São utilizadas variadas combinações de medicamentos com o objetivo de controlar a proliferação das células leucêmicas. Com isso, destaca-se a relevância de um protocolo de tratamento eficaz ao paciente, para que o mesmo possua altas probabilidades de cura. (CAVALCANTE *et al.* 2017).

O tempo de tratamento para a LLA é prolongado, cuja duração pode variar de dois a três anos. Os principais protocolos terapêuticos são constituídos nas respectivas partes: indução de remissão, consolidação e manutenção. (CAVALCANTE *et al.* 2017).

A terapia de indução é a primeira etapa do tratamento, sendo responsável por restaurar a produção normal das células do sangue. Os índices laboratoriais do hemograma podem apresentar normalidade em função da restauração e do funcionamento do sistema hematopoiético. Depois dessa etapa, é iniciado um período de consolidação, cujo principal objetivo é evitar a manifestação de células resistentes aos medicamentos. Após seis a doze meses de tratamento intenso, na etapa de manutenção é utilizado baixas concentrações de medicamentos como o MTX e a Mercaptopurina, que auxiliam no aumento do tempo da indução. Com o intuito de prevenir o regresso da patologia, esta etapa pode ter uma duração de até dois anos. Ao longo do tratamento, o paciente pode apresentar efeitos colaterais como náuseas, dermatite, vômitos, diarreia, dentre outros efeitos adversos. (CAVALCANTE *et al.* 2017).

2.2.3 Outros tipos de leucemias

2.2.3.1 Leucemia Linfóide Crônica

A Leucemia Linfóide Crônica (LLC) é caracterizada pelo acúmulo de linfócitos maduros no sangue, do tipo celular B ou T. É uma das leucemias linfóides mais comuns e seu pico de incidência é entre 60 e 80 anos de idade. No hemograma, é possível observar linfocitose que pode ultrapassar 300.000uL, dessa forma, 70 a 99% dos glóbulos brancos possuem aspecto de pequenos linfócitos. A presença de Manchas de Gumprecht é uma característica notada em microscopia de distensão sanguínea. (HOFFBRAND, *et al.* 2018)

A LLC é mais comum em países ocidentais, cerca de 22% a 30% dos adultos são acometidos por esta neoplasia. Já nos países asiáticos é bastante rara. (COSTA, 2014)

2.2.3.2 Leucemia Mieloide Aguda

A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é o tipo de leucemia aguda comum que acarreta adultos e sua incidência se eleva mediante a idade. Os exames laboratoriais mostram anemia normocítica e normocrômica e trombocitopenia. Uma inclusão citoplasmática comum na LMA é o bastão de Auer, sendo possível visualizar em esfregaço de sangue periférico. O número de blastos é variável na distensão sanguínea. (HOFFBRAND, 2018)

Pode estar relacionada em alguns casos com a exposição a irradiações ionizantes e benzeno, tem-se como exemplo a exposição à quimioterapia e o acidente ocorrido em Hiroshima. (COSTA, 2014)

A figura 6 evidencia a presença de linfoblastos sem diferenciação com raros grânulos e presença de bastões de Auer em esfregaço de sangue periférico.

2.2.3.3 Leucemia Mieloide Crônica

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) pode ocorrer em qualquer idade, mas sua incidência ocorre entre 40 e 60 anos de idade. (HOFFBRAND *et al.* 2018) Em crianças a porcentagem é de 1 em 1 milhão até os 10 anos, já em adultos ocorre cerca de 1 em 100.000 indivíduos. (COSTA, 2014)

A LMC corresponde a 15% das leucemias. Seu diagnóstico é confirmado pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph, de Philadelphia). Os exames laboratoriais mostram anemia normocítica e normocrômica, além da basofilia e neutrofilia. (HOFFBRAND *et al.* 2018)

2.3 ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA DE PACIENTES COM LLA

2.3.1 Alterações na série vermelha

Na série vermelha geralmente evidenciam quadros de anemia normocítica normocrômica. Os níveis de hemoglobina podem ser inferiores a 7,5g/dl ou na maioria dos casos, cerca de 80%, tem se apresentado abaixo de 10g/dl. (HILARIO *et al.* 2021)

2.3.2 Alterações na série branca

Na série branca, o índice de leucometria pode variar, sendo inferior com valores abaixo de 4000/uL, normal ou superior ao valor de referência, atingindo 200.000/uL

ou até mais. A identificação de blastos na microscopia normalmente apresenta números variáveis. (HOFFBRAND *et al.* 2018) Aproximadamente 25% a 30% dos pacientes que apresentam leucopenia, a presença dos linfoblastos não é muito comum no esfregaço de sangue periférico. Em contrapartida, a presença de linfoblastos prevalece no esfregaço sanguíneo de pacientes que apresentam leucocitose. (HILARIO *et al.* 2021)

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo as informações apresentadas, conclui que a Leucemia Linfóide Aguda é uma doença hematológica caracterizada pelo aumento de linfoblastos na medula óssea. Devido a sua rápida evolução e geralmente pela presença de blastos leucêmicos localizados na medula óssea, destaca-se a importância de estabelecer um protocolo terapêutico eficiente a fim de auxiliar no tratamento e posteriormente no prognóstico do paciente com LLA.

Não obstante, o hemograma não define um diagnóstico determinante para a LLA, os achados laboratoriais da série vermelha, como anemia normocítica e normocrômica, além de níveis baixos de hemoglobina; da série branca, como índices de leucometria inferiores a 4.000/mm³, níveis dentro do valor de referência ou superiores a 200.000/mm³; das plaquetas como a trombocitopenia são indícios fundamentais para nortear um possível caso de LLA e ser complementado com exames confirmatórios como o mielograma, citoquímica, citogenética e imunofenotipagem.

Apesar de ser uma patologia que afeta com mais frequência crianças, o presente estudo abordou o relato de três casos de pacientes, cuja faixa etária era de jovens adultos. A análise destes três quadros clínicos de paciente acometidos com LLA mostrou que os resultados dos exames laboratoriais podem variar de paciente para paciente, apesar de apresentarem a faixa etária aproximada. Essa diferença foi observada desde a quantidade de blastos no sangue periférico, quanto em relação a série vermelha, série branca e plaquetas.

As formas de tratamento possuem uma duração prolongada, de até 2 anos. Vale ressaltar a importância de estabelecer protocolos terapêuticos eficientes que são constituídos pelas seguintes etapas, indução de remissão, tratamento preventivo, intensificação tardia e manutenção de terapia. Esses modelos de protocolos

terapêutico tem como objetivo restaurar a função do sistema hematopoiético, evitar a proliferação de células resistentes as drogas e prevenir o retorno da patologia. Assim como todos os tratamentos, o paciente pode apresentar efeitos adversos durante a execução do protocolo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T. J. B. **Avanços e Perspectivas para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda**. Candombá, v. 5, ed. 1, p. 40-55, junho 2009. Disponível em: <http://web.unijorge.edu.br/sites/candomba/pdf/artigos/2009/a7.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2022.

BRATZ, B. S. G.; GATZKE, M.; FRIZZO, M. N. **Aspectos Moleculares na Leucemia Linfóide Aguda: Uma Revisão**. News lab, 2015. Disponível em: http://newslab.com.br/wp-content/uploads/yumpu_files/ASPECTOS%20MOLECULARES%20NA%20LEUCEMIA%20LINFOIDE%20AGUDA%20UMA%20REVIS%C3%83O%20-%20Beatriz%20Sabrina%20Giebelmeier%20Bratz%20M%C3%B4nica%20Gatzke1,%20Matias%20Nunes%20Frizzo..pdf. Acesso em: 1 abr. 2022.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. **Leucemia Linfóide Aguda e seus principais conceitos**. LLA, Revista Científica FAEMA, v. 8, ed. 2, 15 dez. 2017. Disponível em: <https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/578>. Acesso em: 10 abr. 2022.

CONCEIÇÃO, M. F. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Anemia Hemolítica Autoimune**. Diário Oficial da União, v. 228, 25 nov. 2013. 1, p. 3-9. Disponível em: https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/Publica%C3%A7%C3%B5es_25.11.2013_-_IV.pdf. Acesso em: 8 set. 2022.

COSTA, I. L. F. **Avaliação do Hemograma e Imunofenotipagem na Leucemia Linfóide Aguda em crianças: Uma Revisão da Literatura**. Universidade Federal de Campina Grande, 2014. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/9276/3/IANNY%20LARISSA%20FIGUEIREDO%20DA%20COSTA%20-%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARM%C3%A1CIA%20CES%202014.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2022.

DA SILVA, K. L. D.; FONTURA, K. C. **Alterações Hematológicas em pacientes portadores de Leucemia Linfóide Aguda: Diagnóstico e Tratamento**. Revista Uningá, ed. 32, 20 jun. 2012. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/1045/676>. Acesso em: 1 abr. 2022.

DE SANTIS, G. C. **Anemia**. Portal de Revistas da USP, 7 nov. 2019. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726>. Acesso em: 5 set. 2022.

FELIZARI, G. B. **Leucemia linfoblástica aguda em crianças e adolescentes: perfil clínico e desfechos da doença**. LLA, Universidade Federal da Fronteira do Sul, 2020. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/4102/1/TCC%20GIOVANA%20BONESSONI%20FELIZARI.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2022.

FICHEL, R. R. P. **O hemograma do paciente com Leucemia Linfoide Aguda**. Academia de Ciência e Tecnologia, fevereiro 2012. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/67.pdf. Acesso em: 31 mar. 2022.

HEMOGRAMA. In: FAILACE, R. et al. **Hemograma: manual de interpretação**. 5. ed. Artmed, 2009. cap. 1, p. 21-34.

HILARIO, W. F.; HILARIO, L. S. M. **Principais alterações hematológicas da Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)**. PECIBES: Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/13323>. Acesso em: 1 abr. 2022.

JUNIOR, M. P. M. **Leucemia Linfoide Aguda: Revisão Bibliográfica**. Ciência News, 2019. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/46-Leucemia-linfoide-aguda.pdf. Acesso em: 1 abr. 2022.

LEUCEMIA Linfoblástica Aguda. In: HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 7. ed. Artmed, 2021. cap. 17, p. 224-228.

MONTEIRO, A. C. B.; DORIGATTI., D. H.; RODRIGUES, A. G.; DA SILVA, J. B. M. **Anemia Falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias**. Revista Saúde em Foco, ed. 7, 2015. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/14anemia_falciforme.pdf. Acesso em: 7 set. 2022.

MONTEIRO, M. D.; FERREIRA, N. F.; MARTINS, F. R.; DE ASSIS, I. B. **Anemia**

Megaloblástica: Revisão de Literatura. Revista Saúde em Foco, ed. 11, 2019. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/082_ANEMIA-MEGALOBL%C3%81STICA.pdf. Acesso em: 8 set. 2022.

NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. **Interpretação laboratorial do hemograma.** São José do Rio Preto, 2008. Disponível em: <http://sta.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/358/2019/09/interpreta%C3%A7%C3%A3o-de-um-hemograma.pdf>. Acesso em: 5 set. 2022.

NEUFEUD, P. M. **Anemia Falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias.** Revista Brasileira de Análises Clínicas - RBAC, v. 49, ed. 2, p. 131-134, 2017. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-revista-completa.pdf#page=18>. Acesso em: 7 set. 2022.

OGASAWARA, V. S. A. **Alterações dos leucócitos.** Grupo Onco Clínicas, 2017. Disponível em: <https://www.grupooncoclinicas.com/ihoc/wp-content/uploads/sites/14/2017/12/Dra.-Vanda-Alteracoes-Dos-Leucocitos.pdf>. Acesso em: 10 set. 2022.

PINHEIRO, M. L. A. **Citogenética no diagnóstico da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças: Uma revisão de literatura.** Repositório Institucional UFRN, 28 nov. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/43183>. Acesso em: 10 abr. 2022.

SANCHEZ, L. H. B. **Diagnóstico laboratorial das Leucemias Agudas.** Ciência News, 2020. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/79.pdf. Acesso em: 1 abr. 2022.

SILVA, I. F. et al. **Diagnóstico laboratorial da Leucemia Linfocítica Aguda.** In: KERR, H. K. A. et al. Diversidade Científica na Biomedicina - Volume 1. 1. ed. Poisson, 2021. v. 1, cap. 6, p. 47-55.